



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**PROGRAMA DE DOCTORADO
CIENCIAS DE LA SALUD**

**Enfermedades producidas por
micobacterias no tuberculosas en España**

AUTOR: Manuel Ángel Villanueva Montes



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

**PROGRAMA DE DOCTORADO
CIENCIAS DE LA SALUD**

**Enfermedades producidas por
micobacterias no tuberculosas en España**

AUTOR: Manuel Ángel Villanueva Montes



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: "Enfermedades por micobacterias no tuberculosas en España".	Inglés: "Non-tuberculous mycobacterial diseases in Spain"
2.- Autor	
Nombre: Manuel Ángel Villanueva Montes	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro Internacional de Postgrado	

RESUMEN (en español)

INTRUDUCCIÓN

Durante muchos años la descripción de enfermedades por MNT era casi anecdótica, pero en los últimos 20 la situación ha cambiado. Las infecciones por MNT y los casos definitivos de enfermedad constituyen un verdadero reto asistencial. Ya desde el diagnóstico, y pese a los criterios, aceptados mundialmente, de la ATS/IDSA del año 2007, en muchas ocasiones es necesario individualizar los casos a la hora de tomar decisiones. Las pautas antibióticas siguen siendo complejas y prolongadas y en unos pacientes con mucha comorbilidad.

Con todas las dificultades descritas, se disponen de pocos trabajos que permitan concretar la realidad asistencial en España. Tampoco se conoce la distribución y variabilidad geográfica, que podría resultar de ayuda para orientar el tratamiento inicial, pendiente de la confirmación definitiva.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Analizar la frecuencia de las diferentes especies de micobacterias no



tuberculosas, las características clínicas, los factores predisponentes y los tratamientos pautados.

Objetivos secundarios

- Conocer la variabilidad geográfica en la distribución de micobacterias no tuberculosas, dentro del territorio español.
- Conocer el número de pacientes con enfermedades por micobacterias no tuberculosas, acorde con los criterios ATS/IDSA, y los factores relacionados con la probabilidad de padecerlas.
- Analizar la evolución en aquellos sujetos que recibieron tratamiento y los aspectos que pueden influir en el fracaso terapéutico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional multicéntrico prospectivo. Los pacientes con aislamiento de una micobacteria no tuberculosa durante el periodo comprendido entre septiembre del 2015 a noviembre del 2017 se incluyeron en la base de datos del Registro Nacional SEPAR del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB). Participaron veinte centros sanitarios de 9 comunidades autónomas (Galicia, Asturias, País Vasco, Navarra, Cataluña, Madrid, Andalucía, Baleares y Canarias).

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 515 pacientes con aislamiento de una MNT. La edad media fue de 64,7 años (1-95) con predominio de varones: 317 (61,6



%). La mayor parte, 423 casos (85,5%) residían en el medio urbano y solo un 6,8% eran extranjeros.

Dentro del estudio diagnóstico se realizó radiografía de tórax a 391 pacientes (78,2%) y TC de tórax a 342 (68,4%), 80% de los que tenían criterios de enfermedad.

Las muestras recogidas para el aislamiento de las MNT fueron esputo en 365 pacientes (76%) y aspirado bronquial en 122 pacientes (25%). Un 3% se recogieron a través de biopsia. Presentaron baciloscopia positiva un 30,3% de los que desarrollaron enfermedad.

Cumplían criterios para considerar enfermedad 191 pacientes (37%) siendo las MNT más frecuentes *M. avium complex* (57,6%), seguida de *M. abscessus* (9,9%) y *M. kansasii* (7,3%); la localización fue pulmonar en 172 pacientes (90%).

Se analizaron los distintos factores de riesgo que podrían facilitar las enfermedades por MNT. En el análisis de regresión logística, estaban relacionados de forma independiente la presencia de VIH, fibrosis quística o bronquiectasias y el estar institucionalizado.

Se realizó antibiograma al 51% de los pacientes tratados sobre todo cuando las especies aisladas eran *M. abscessus* y MAC.

Se indicó tratamiento en 145 pacientes (76% de los que cumplían criterios). Con respecto a las especies más frecuentes, se trataron 79 pacientes



con MAC (72%) siendo rifampicina, etambutol y macrólidos la pauta más utilizada en un 85% de los casos. Hubo 14 casos de enfermedad por *M. kansasii*. Se trataron todos, usando la pauta isoniazida, rifampicina y etambutol en el 79%. De los 19 casos de enfermedad por *M. abscessus* se trataron 17 con 13 regímenes diferentes, especialmente claritromicina (65%), amikacina intravenosa (59%), linezolid (59%) y amikacina nebulizada (47%). Se realizó cirugía en 6 casos: 4 debidos a MAC y 2 a *M. abscessus*.

En la mayoría de los casos la duración del tratamiento superó los 12 meses.

El tratamiento se consideró exitoso en 123 (85%), que en el estudio univariado se relacionaba con ausencia de factores de riesgo ($p=0,03$) y especie de MNT distinta a *Mycobacterium abscessus* ($p=0,04$); en el análisis de regresión logística, únicamente mantenía asociación independiente, no tener factores de riesgo [OR=7,25 IC 95 % 0,93-56,44, $p=0,04$].

CONCLUSIONES

- Existe una amplia distribución de las diferentes especies de MNT por el territorio español siendo *Mycobacterium avium complex* la que con más frecuencia causó enfermedad en nuestra serie.
- Ha quedado demostrada la variabilidad regional de los aislamientos de MNT.
- Aunque las MNT puede aislarse en sujetos previamente sanos, lo habitual



es que los pacientes presenten enfermedades asociadas que aumentan el riesgo, y nos deben servir de guía para establecer la sospecha clínica inicial.

- Los casos de enfermedad no precisan obligatoriamente tratamiento.
- Es recomendable el estudio de susceptibilidad a fármacos en todos los aislamientos con significación clínica.
- En nuestra serie se han tratado un número elevado de casos con enfermedad, con evolución satisfactoria en un porcentaje similar a lo comunicado previamente, probablemente condicionado por un alto grado de cumplimiento de las recomendaciones de las diferentes guías clínicas.
- Mantener un tiempo adecuado de tratamiento es indispensable para lograr un resultado satisfactorio.
- La presencia de enfermedades asociadas también parecen influir en el resultado final.
- La realización de controles clínicos y microbiológicos rigurosos es fundamental tanto en los pacientes tratados como en los que no.

RESUMEN (en Inglés)

INTRUDUCTION

For many years the description of NTM diseases was almost anecdotal, but in the last 20 years the situation has changed. NTM infections and definitive cases of disease constitute a true healthcare challenge. Already from the diagnosis, and despite the worldwide accepted criteria of the ATS/IDSA, on many



occasions it is necessary to individualize the cases when making decisions. Antibiotic regimens continue to be complex and prolonged and in some patients with a lot of comorbidity.

With all the difficulties described, few works are available that allow us to specify the reality of care in Spain. Geographical distribution and variability are also unknown, which could be helpful in guiding initial treatment, pending definitive confirmation.

OBJECTIVES

Main objective

Analyze the frequency of the different species of nontuberculous mycobacteria, the clinical characteristics, the predisposing factors and the prescribed treatments.

Secondary objectives

- Know the geographic variability in the distribution of non-tuberculous mycobacteria, within the Spanish territory.
- Know the number of patients with non-tuberculous mycobacterial diseases, according to the ATS / IDSA criteria, and the factors related to the probability of suffering them.
- Analyze the evolution in those subjects who received treatment and the aspects that may influence treatment failure.

MATERIAL AND METHODS



A prospective multicenter observational study was conducted. Patients with isolation of a non-tuberculous mycobacterium during the period from September 2015 to November 2017 were included in the database of the SEPAR National Registry of the Integrated Tuberculosis Research Program (PII-TB). Twenty health centers from 9 autonomous communities (Galicia, Asturias, Basque Country, Navarra, Catalonia, Madrid, Andalusia, Balearic and Canary Islands) participated.

RESULTS

A total of 515 patients with isolated NTM were studied. The mean age was 64.7 years (1-95) with a predominance of males: 317 (61.6%). The majority, 423 cases (85.5%) resided in urban areas and only 6.8% were foreigners.

Within the diagnostic study, chest radiography was performed on 391 patients (78.2%) and chest CT on 342 (68.4%), 80% of whom had disease criteria.

The samples collected for the isolation of NTMs were sputum in 365 patients (76%) and bronchial aspirate in 122 patients (25%). 3% were collected through biopsy. A 30.3% of those who developed disease presented positive smear microscopy.

A total of 191 patients (37%) met the criteria to be considered disease, with the most frequent NTM being *M. avium complex* (57.6%), followed by *M. abscessus* (9.9%) and *M. kansasii* (7.3%); the location was pulmonary in 172 patients (90%).



The different risk factors that could facilitate NTM diseases were analyzed. In the logistic regression analysis, the presence of HIV, cystic fibrosis or bronchiectasis and being institutionalized were independently related.

An antibiogram was performed on 51% of treated patients, especially when the isolated species were *M. abscessus* and MAC.

Treatment was indicated in 145 patients (76% of those who met criteria). Regarding the most frequent species, 79 patients with MAC (72%) were treated, with rifampicin, ethambutol and macrolides being the most used regimen in 85% of cases. There were 14 cases of illness due to *M. kansasii*. All were treated, using the isoniazid regimen, rifampicin and ethambutol in 79%. Of the 19 cases of *M. abscessus* disease, 17 were treated with 13 different regimens, especially clarithromycin (65%), intravenous amikacin (59%), linezolid (59%), and nebulized amikacin (47%). Surgery was performed in 6 cases: 4 due to MAC and 2 due to *M. abscessus*.

In most cases the duration of treatment exceeded 12 months.

Treatment was considered successful in 123 (85%), which in the univariate study was related to the absence of risk factors ($p=0.03$) and NTM species other than *Mycobacterium abscessus* ($p=0.04$); in the logistic regression analysis, it only maintained an independent association, not having risk factors [OR=7.25 CI 95% 0.93-56.44, $p=0.04$].



CONCLUSIONS

- There is a wide distribution of the different NTM species throughout Spain, with *Mycobacterium avium complex* being the one that most frequently caused disease in our series.
- The regional variability of NTM isolates has been demonstrated.
- Although NTMs can be isolated in previously healthy subjects, patients usually have associated diseases that increase the risk, and they should serve as a guide to establish the initial clinical suspicion.
- Cases of illness do not necessarily require treatment.
- A drug susceptibility study is recommended for all clinically significant isolates.
- In our series, a high number of cases with disease have been treated, with satisfactory evolution in a percentage similar to that previously reported, probably conditioned by a high degree of compliance with the recommendations of the different clinical guidelines.
- Maintaining an adequate treatment time is essential to achieve a satisfactory result.
- The presence of associated diseases also seem to influence the final result.
- Carrying out rigorous clinical and microbiological controls is essential for both treated and untreated patients.

AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDOS.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	7
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	10
1. INTRODUCCIÓN	
1.1 Definición y denominación.....	14
1.2 Clasificación.....	15
1.3 Epidemiología.....	17
1.4 Patogenia.....	19
1.5 Diagnóstico.....	23
1.5.1 Diagnóstico microbiológico.....	25
1.5.1.1 Toma de muestras.....	25
1.5.1.2 Procesado de la muestra.....	26
1.5.1.3 Estudio de muestras directas.....	27
1.5.1.4 Medios de cultivo e identificación de especie.....	28
1.5.1.5 Estudio de sensibilidad.....	30
1.5.2 Diagnóstico radiológico.....	33
1.6 Tratamiento de la enfermedad.....	33
1.6.1 Tratamiento de <i>M. avium complex</i>	35
1.6.2 Tratamiento de <i>M. kansasii</i>	37
1.6.3 Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento.....	39
1.6.4 Tratamiento de <i>M. abscessus</i>	40
1.6.5 Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento rápido.....	43

1.6.6	Otros tratamientos.....	44
1.6.7	Otras consideraciones.....	45
1.6.7.1	Seguimiento de la respuesta a la terapia.....	45
1.6.7.2	Monitorización de reacciones adversas.....	46
2. METODOLOGÍA.		
2.1	Justificación.....	50
2.2	Objetivos.....	51
2.2.1	Objetivo principal.....	51
2.2.2	Objetivos secundarios.....	51
2.3	Material y método.....	52
2.3.1	Diseño.....	52
2.3.2	Sujetos a estudio.....	52
2.3.3	Criterios de inclusión.....	53
2.3.4	Variables analizadas.....	53
2.3.5	Definiciones.....	55
2.3.6	Análisis estadístico.....	57
3. RESULTADOS		
3.1	Resultados generales.....	59
3.2	Criterios de enfermedad.....	63
3.3	Tratamiento.....	68
3.3.1	Enfermedades por micobacterias de crecimiento lento.....	70
3.3.1.1	Enfermedad por <i>M. avium complex</i>	70
3.3.1.2	Enfermedad por <i>M. kansasii</i>	79
3.3.1.3	Enfermedades por otras micobacterias de crecimiento lento.....	82
3.3.2	Enfermedades por micobacterias de crecimiento rápido.....	83
3.3.2.1	Enfermedad por <i>M. abscessus</i>	83

3.3.2.2	Enfermedades por otras micobacterias de crecimiento rápido.....	86
---------	---	----

4. DISCUSIÓN.

4.1	Denominación.....	88
4.2	Epidemiología.....	88
4.2.1	Especie.....	89
4.2.2	Zona geográfica.....	90
4.2.3	Datos sociodemográficos.....	92
4.3	Localización de la enfermedad.....	94
4.4	Factores de riesgo.....	95
4.5	Estudios complementarios.....	97
4.5.1	Estudios radiológicos.....	97
4.5.2	Estudios microbiológicos.....	98
4.6	Diagnóstico.....	99
4.7	Tratamiento.....	100
4.7.1	Estudio de sensibilidad.....	101
4.7.2	Pautas de tratamiento y evolución final.....	104
5.	CONCLUSIONES.....	117
6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PROPUESTAS DE MEJORA.....	120
7.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de micobacterias que causan frecuentemente infecciones en humanos (Runyon, 1959).

Tabla 2. Efectos secundarios comunes y toxicidad de los medicamentos utilizados para terapia o profilaxis de enfermedades por micobacterias no tuberculosas.

Tabla 3. Hospitales colaboradores, Comunidad Autónoma y zona asignada.

Tabla 4. Hallazgos radiológicos.

Tabla 5. Micobacterias no tuberculosas que produjeron enfermedad.

Tabla 6. Distribución por zonas geográficas de las especies de MNT que produjeron enfermedad.

Tabla 7. Factores de riesgo en pacientes con criterios de enfermedad por MNT (n=191). Análisis univariado.

Tabla 8. Criterios de enfermedad. Análisis de regresión logística.

Tabla 9. Variables analizadas y su relación con el tratamiento exitoso.

Tabla 10. Distribución geográfica de *Mycobacterium avium complex*.

Tabla 11. Edad y sexo de los casos de *Mycobacterium avium complex*.

Tabla 12. *Mycobacterium avium complex* y factores de riesgo.

Tabla 13. Factores de riesgo en pacientes con criterios de enfermedad por MAC (n=110). Análisis univariado.

Tabla 14. Casos de *Mycobacterium avium complex* y su presentación radiológica.

Tabla 15. Casos de *Mycobacterium avium complex* y su presentación radiológica. Análisis univariado.

Tabla 16. *Mycobacterium avium complex* y baciloscopia positiva. Análisis univariado.

Tabla 17. Antibiograma para *Mycobacterium avium complex*.

Tabla 18. Pautas de tratamiento para *Mycobacterium avium complex*.

Tabla 19. Evolución final de los pacientes tratados.

Tabla 20. Tratamiento exitoso para *Mycobacterium avium complex*.

Tabla 21. Comparación de la evolución de los casos de *Mycobacterium avium complex* tratados y no tratados.

Tabla 22. Características de los pacientes con enfermedad por *Mycobacterium kansasii*.

Tabla 23. Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento.

Tabla 24. Antibiograma de *Mycobacterium abscessus*.

Tabla 25. Fármacos utilizados para el tratamiento de *Mycobacterium abscessus*.

Tabla 26. Características de los pacientes con enfermedad por *Mycobacterium abscessus*.

Tabla 27. Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento rápido.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distribución geográfica.

Figura 2. Síntomas.

Figura 3. Muestras recogidas.

Figura 4. Baciloscopias positivas.

Figura 5. Factores de riesgo y enfermedades asociadas.

Figura 6. Antibiograma en pacientes tratados.

Figura 7. Resultados del tratamiento.

Figura 8. Pautas de tratamiento más frecuentes para *Mycobacterium avium complex*.

Figura 9. Pautas de tratamiento para *Mycobacterium kansasii*.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

MNT	Micobacterias no tuberculosas
MAC	<i>Mycobacterium avium complex</i>
TB	Tuberculosis
ATS	American Thoracic Society
IDSA	Infectious Diseases Society of America
FQ	Fibrosis Quística
TIR	Tuberculosis e Infecciones Respiratorias
SEPAR	Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
IFN γ	Interferón γ
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral α
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
AAT	Alfa 1 Antitripsina.
ERS	European Respiratory Society.
ESCMID	European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
TC	Tomografía Computarizada
TCAR	Tomografía Computarizada de Alta Resolución.
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica
BTS	British Thoracic Society
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute

PET	Tomografía por Emisión de Positrones
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
Erm	Eritromicina ribosoma metil transferasa
CIM	Concentración Inhibitoria Mínima
ECG	Electrocardiograma
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
PII TB	Proyecto Integrado de Investigación en Tuberculosis
DM	Diabetes Mellitus
BAL	Lavado Broncoalveolar
BAS	Broncoaspirado
IC	Intervalo de Confianza
FR	Factor de Riesgo
R	Rifampicina
Rfb	Rifabutina
E	Etambutol
H	Isoniacida
Lfx	Levofloxacino
Mfx	Moxifloxacino
Cpx	Ciproflaxicino
Cla	Claritromicina
Amk	Amikacina
Azt	Azitromicina
St	Estreptomicina
Ctx	Cotrimoxazol
Mrp	Meropenem

Dxc	Doxiciclina
P	Pirazinamida
Cs	Cicloserina
GEIM	Grupo de Estudio de las Infecciones por Micobacterias
OMS	Organización Mundial de la Salud
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
AAP	American Academy of Pediatrics
AST	American Society of Trasplantation
IV	Intravenoso

1. INTRODUCCIÓN.

Las micobacterias son organismos aerobios e inmóviles, caracterizados por la propiedad física de ácido-alcohol resistencia. Presentan una pared celular hidrofóbica y rica en lípidos, notablemente más densa que las de otras bacterias. Estas características proporcionan a las micobacterias alta capacidad de resistencia a los metales pesados, desinfectantes y antibióticos¹.

El género *Mycobacterium* consta de un grupo diverso de especies y subespecies. A todas aquellas diferentes del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el complejo *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium ulcerans*, se denominan micobacterias no tuberculosas².

Aunque empezaron a describirse tras la identificación de *M. tuberculosis* por Robert Koch en 1882, fue en los años 50 del siglo pasado cuando se reconoce a las MNT como causantes de enfermedad en humanos.

1.1 Definición y denominación.

Al conjunto de estas micobacterias se les ha denominado de diferentes formas³: “*micobacterias atípicas*”: para diferenciarlas de las típicas, es decir, *M. tuberculosis*, aunque no las diferencia como debería del grupo *M. leprae*; “*micobacterias no tuberculosas*”⁴: a pesar de que producen lesiones con tubérculos; “*micobacterias diferentes de las tuberculosas*” (*mycobacteria other than tuberculosis*, MOTT): término largo y de difícil traducción al castellano; “*micobacterias oportunistas*”⁵: término inadecuado, pues incluiría

microorganismos que ni siquiera han demostrado ser potencialmente patógenos en humanos; “*micobacterias ambientales*”: el grupo TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) abogó por este término para la denominación global del grupo⁶, sin embargo, aunque se encuentran ampliamente diseminadas por el ambiente, alguna se ha encontrado en humanos² y no es un término habitual en la bibliografía en lengua inglesa. Por tanto, no hay acuerdo en la denominación, que depende de la opinión de cada autor o sociedad científica, si bien en la literatura médica el término más frecuente es el de “*micobacteria no tuberculosa*”, en inglés (“*non tuberculous micobacteria*”) motivo por el cual, es el que emplearemos en el estudio.

1.2 Clasificación.

La clasificación de las micobacterias de Runyon (tabla 1), basada en sus características fenotípicas (crecimiento y pigmentación), si bien es antigua (1959) y, por lo tanto, no agrupa las micobacterias descubiertas más recientemente, sí es útil para clasificar las especies más importantes desde el punto de vista clínico. Como se observa en la tabla 1, los grupos I, II y III son las llamadas de crecimiento lento (7 días o más), mientras que el grupo IV pertenece a las de crecimiento rápido (menos de 7 días). A su vez, dependiendo de su pigmentación, reciben el nombre de fotocromógenas (grupo I), escotocromógenas (grupo II) y no cromógenas (grupo III)⁷. Además, se ha observado que la mayoría de las nuevas micobacterias forman árboles filogenéticos complejos con las ya conocidas previamente².

Tabla 1. Clasificación de micobacterias que causan frecuentemente infecciones en humanos (Runyon, 1959).

<i>M. tuberculosis complex</i>
<i>M. tuberculosis</i>
<i>M. bovis</i>
<i>M. africanum</i>
<i>M. leprae</i>
Micobacterias de crecimiento lento
<i>M. kansasii</i> (fotocromógenos, grupo I)
<i>M. marinum</i>
<i>M. goodnae</i> (escotocromógenos, grupo II)
<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. avium complex</i> (no cromógenos, grupo III)
<i>M. avium</i>
<i>M. intracellulare</i>
<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. terrae complex</i>
<i>M. ulcerans</i>
<i>M. xenopi</i>
Micobacterias de crecimiento rápido (grupo IV)
<i>M. fortuitum</i>
<i>M. chelonae</i>
<i>M. abscessus</i>

Actualmente hay descritas 194 especies de micobacterias (<http://www.bacterio.net/mycobacterium.html>) y la cantidad crece de manera continua. Solo un número limitado de especies producen enfermedad y los principales patógenos que afectan al pulmón son *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. avium complex*, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. celatum*, *M. asiaticum* y *M. szulgai*.

1.3 Epidemiología.

Las MNT se distribuyen ampliamente en el medio ambiente. Se pueden encontrar en el agua (incluida agua del grifo), suelo, polvo, leche, alimentos, pájaros y otros animales⁴. Pueden habitar en superficies corporales y secreciones sin causar enfermedad, por lo que hasta la segunda mitad del siglo pasado su hallazgo se consideraba contaminación o colonización. Tradicionalmente se ha considerado improbable la transmisión de MNT de persona a persona. Sin embargo, estudios recientes han objetivado que la transmisión interpersonal puede ser un mecanismo importante para la adquisición de *M. abscessus*, al menos en personas con fibrosis quística⁸.

El número de aislamientos ha ido en aumento en los últimos años. En una revisión sistemática que incluyó 22 estudios que evaluaron las tendencias en la tasa de enfermedad por MNT en los Estados Unidos, Canadá, Europa, Australia y Japón entre 1946 y 2014, se objetivó un incremento significativo en todas las regiones evaluadas⁹. Son varias las razones que pueden justificar este hecho, entre las que cabría destacar:

- 1) La mayor exposición ambiental a estas micobacterias con la contaminación de suelo, aguas, lugares de trabajo (hospitales) o de ocio (piscinas, jacuzzis).

- 2) El desarrollo de las técnicas microbiológicas para detectarlas y diferenciarlas.

- 3) La mayor sospecha diagnóstica.

- 4) El aumento de pacientes con factores predisponentes como son las enfermedades respiratorias crónicas (bronquiectasias, fibrosis quística, EPOC,

asma bronquial...) o sometidos a inmunodepresión (VIH¹⁰, trasplantes, neoplasias, tratamientos biológicos³...).

Hay pocos estudios que evalúen la prevalencia e incidencia real de estas micobacterias y suelen tener muchas limitaciones, al no ser de declaración obligatoria. En los Estados Unidos, un estudio que utilizó los resultados de cultivos de micobacterias obtenidos de bases de datos de laboratorios de Microbiología, estimó que la incidencia promedio entre 2004 y 2006 variaba entre 1,4 a 6,6 casos por 100.000 habitantes¹¹. En ese país, las especies más comunes que causan enfermedades son las de crecimiento lento, complejo *M. avium* (MAC) y *M. kansasii* y *M. abscessus* dentro de las de crecimiento rápido.

La incidencia en Europa oscila entre 0,2 y 2,9 casos por 100.000 habitantes, aumentando con la edad de los pacientes. Las especies predominantes han variado en las últimas décadas y de manera diferente en las distintas regiones. Así, por ejemplo, se ha detectado un incremento de infecciones pulmonares por *M. malmoense* en los países del norte, mientras que en el centro, sur y oeste del continente ha destacado *M. xenopi*¹².

En España, se ha podido constatar en las últimas dos décadas un incremento paulatino, representando del orden del 30-50% del total de aislamientos de micobacterias, aunque en la mayoría de las ocasiones se corresponden con colonizaciones transitorias y/o permanentes del tracto respiratorio en diferentes contextos clínicos. Uno de los estudios más importantes analizó los aislamientos entre 1976 y 1996, en 17 comunidades

autónomas. Las 6 especies más frecuentes fueron *M. gordonae* (20,5%), *M. xenopi* (19,4%), *M. avium* complex (19,1%), *M. fortuitum* (10,5%), *M. kansasii* (6%) y *M. chelonae* (5,5%)¹³. En otro estudio español con 88 pacientes diagnosticados de enfermedades por MNT entre 1989 y 1997, *M. kansasii* fue la más frecuente (54%), seguido de *M. avium* complex (40%); sin embargo, en los pacientes con infección por el VIH predominaba *M. avium* complex (61%)¹⁰, como también se objetivó en otro estudio francés¹⁴. De manera similar a lo que ocurre en el resto de Europa, se observa variabilidad entre las distintas áreas geográficas del país ¹³.

1.4 Patogenia.

Las MNT pueden causar enfermedad y también puede residir de forma transitoria, intermitente o permanente en cualquier área no estéril de los seres humanos sin causarla¹⁵.

No se sabe exactamente el mecanismo de desarrollo de enfermedad. Se forman lesiones granulomatosas indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis*, por lo que se presupone que la patogenia es similar. Teniendo en cuenta su amplia distribución en el medio ambiente, parece lógico pensar que estos microorganismos pueden ser inhalados, ingeridos o inoculados¹⁶.

No se conoce con qué frecuencia se produce por reactivación o por infección exógena al no existir estudios genéticos amplios para poder determinarlo.

Existen diferentes factores que se relacionan con el desarrollo de la enfermedad:

Defensa del huésped y defectos inmunitarios.

Las micobacterias son inicialmente fagocitadas por macrófagos, que responden con la producción de IL-12, que a su vez regula al alza el IFN- γ ¹⁷. El IFN- γ activa neutrófilos y macrófagos para destruir patógenos intracelulares, incluidas las micobacterias.

El IFN- γ y la IL-12 regulan además de forma positiva el factor de necrosis tumoral (TNF)- α , elaborado predominantemente por monocitos/macrófagos. El papel fundamental del TNF- α en el control de las infecciones intracelulares se entiende mediante el uso de agentes bloqueadores de esta proteína como infliximab y adalimumab y de la unión a su receptor, etanercept. Son agentes antiinflamatorios eficaces, pero conducen a tasas relativamente altas de desarrollo de tuberculosis activa en aquellos que están infectados de forma latente^{18,19}. Además, predisponen a infecciones fúngicas invasivas²⁰. Se desconoce a ciencia cierta si estos fármacos son un factor de riesgo para favorecer infecciones por MNT o promover la progresión de la enfermedad. Hasta que se disponga de más información, la opinión de los expertos es que los pacientes con enfermedad por MNT activa pueden recibir agentes anti-TNF- α , solo si también están recibiendo la terapia adecuada para la enfermedad por MNT.

Cualquier otro defecto inmunológico, ya sea adquirido, como el VIH o factores iatrogénicos, o genéticos, puede dar lugar de igual forma, a enfermedad por MNT diseminada.

Enfermedad pulmonar.

La enfermedad pulmonar debida a MNT ocurre comúnmente en pacientes con alteraciones pulmonares estructurales, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, neumoconiosis, tuberculosis previa, proteinosis alveolar pulmonar y trastornos de la motilidad esofágica^{21, 22}. Los genotipos anormales de FQ y los fenotipos deficitarios de α_1 -antitripsina pueden también predisponer a algunos pacientes a la infección por MNT²³.

Morfotipo corporal.

Las mujeres con infecciones pulmonares nodulares por MNT asociadas con bronquiectasias tienen características clínicas y morfotipo similar que a veces incluyen escoliosis, pectus excavatum, prolapso de la válvula mitral e hipermovilidad articular²⁴. En muchos de estos casos, el drenaje deficiente de las secreciones traqueobronquiales o un aclaramiento mucociliar ineficaz están detrás del aumento del riesgo de contraer la enfermedad.

Las MNT pueden afectar, con mayor o menor frecuencia, a cualquier órgano o tejido del organismo causando varios síndromes clínicos distintos:

- **Enfermedad pulmonar progresiva** causada principalmente por el complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium kansasii*. Puede dar lugar a dos entidades definidas:
 - Enfermedad fibrocavitaria: que comúnmente se confunde con la infección por *M. tuberculosis* o con una neoplasia maligna. Se observa

con mayor frecuencia en fumadores /exfumadores y, a menudo, se asocia con baciloscopias positivas.

○ Enfermedad con bronquiectasias o patrón nodular: visto con mayor frecuencia en mujeres sin enfermedad pulmonar previamente identificada donde las muestras paucibacilares con frecuencia causan incertidumbre diagnóstica²⁵.

- **Linfadenitis superficial**, especialmente linfadenitis cervical en niños, causada principalmente por MAC, *Mycobacterium scrofulaceum* y, en el norte de Europa, *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium haemophilum*. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en adultos la causa más común es *M. tuberculosis*².

- **Enfermedad diseminada** en pacientes gravemente inmunodeprimidos.

- **Infección de la piel y los tejidos blandos** generalmente como consecuencia de la inoculación directa.

- **Neumonitis por hipersensibilidad**. Se trata de una reacción inflamatoria generada principalmente por linfocitos T ante la exposición laboral o doméstica a los antígenos de MAC, predominando la inflamación pulmonar sobre la verdadera infección. Por ello, el diagnóstico se basa más en criterios clínicos, radiológicos e inmunitarios que en parámetros microbiológicos. El manejo de esta patología es controvertido, pero la terapia antibiótica suele ser sustituida por la evitación del contacto con los antígenos responsables²⁶ y en ocasiones los esteroides.

1.5 Diagnóstico

Mientras que otras micobacterias (*M. tuberculosis complex* y *M. leprae*) se comportan como patógenos obligados (su aislamiento en una muestra clínica es diagnóstico de enfermedad), las MNT son patógenos oportunistas, por lo que resulta complicado diferenciar contaminación, colonización, infección o enfermedad. Para intentar facilitar una correcta interpretación de los aislamientos, la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) establecieron en 2007 unos criterios diagnósticos clínico-radiológicos y microbiológicos que permiten establecer en qué casos se trata de una enfermedad por MNT². Más de una década después, y en ausencia de otras alternativas con suficiente evidencia científica, estos criterios permanecen vigentes y son aceptados por el resto de las sociedades científicas, como se pone de manifiesto en las últimas recomendaciones de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA publicadas en 2020²⁷.

Se deben cumplir por un lado los criterios clínico-radiológicos (ambos) y al menos uno de los microbiológicos:

Criterios clínico-radiológicos

1. Presentar síntomas respiratorios compatibles junto con lesión radiológica: nódulo o cavitación en radiografía de tórax o bronquiectasias multifocales con pequeños nódulos en la TCAR.
2. Excluir otros diagnósticos alternativos.

Criterio microbiológico

1. Dos muestras de esputo diferentes con cultivos positivos. Si los resultados no son diagnósticos se debe considerar repetir la recogida.
2. Un cultivo positivo en al menos una muestra de aspirado o lavado broncoalveolar.
3. Una biopsia transbronquial u otro tipo de biopsia pulmonar con histología compatible con micobacterias (granulomas o bacilos ácido alcohol resistentes) y un cultivo positivo para MNT o bien una biopsia compatible con micobacterias con un cultivo positivo en esputo o lavado broncoalveolar.

Además de la valoración de estos criterios, se debe tener en cuenta que la patogenicidad de las MNT varía significativamente en función de la especie, áreas geográficas y la susceptibilidad del huésped. Así, especies como *M. gordonae*, rara vez causan enfermedad en los seres humanos, mientras que *M. kansasii*, normalmente debe considerarse patógeno²⁸.

Para especies de baja patogenicidad, se necesitan varios cultivos positivos repetidos durante meses, junto con una fuerte evidencia clínica y radiológica para determinar si está causando la enfermedad. Mientras, un único cultivo positivo para los gérmenes más patógenos, en el contexto adecuado, puede ser evidencia suficiente para iniciar el tratamiento²⁹.

Es tal la dificultad diagnóstica en muchas ocasiones, que todas las guías recomiendan que en los casos en los que todavía exista duda en la interpretación de los resultados, se ha de consultar con expertos en el tema.

1.5.1 Diagnóstico microbiológico.

El estudio de las MNT en el laboratorio de microbiología trae consigo una serie de consideraciones²⁹ que modifican incluso la metodología utilizada en el estudio de *M. tuberculosis*.

1.5.1.1 Toma de muestras.

El estudio de 3 muestras de esputo, recogidas preferentemente a primera hora de la mañana en 3 días diferentes, es el método de referencia inicial para el estudio de la afección respiratoria. Estas muestras deben de llegar al laboratorio de microbiología en las primeras 24 horas, siempre que sea posible, y conservarse en nevera (4°C). Mientras que el estudio del esputo inducido para el diagnóstico de tuberculosis está totalmente validado, no ocurre lo mismo para las MNT. Aunque la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y las recomendaciones de la British Thoracic Society (BTS) incluyen el empleo del esputo inducido en la metodología diagnóstica, la ATS/IDSA aboga por la obtención de muestras endoscópicas en aquellos pacientes con sospecha clínica que no logran conseguir una muestra espontánea de esputo; se aconseja el estudio de aspirado bronquial, lavado broncoalveolar, cepillado con catéter telescópico e incluso biopsia pulmonar transbronquial. La guía de la BTS³⁰ preconiza la realización de tomografía computarizada (TC) torácica previa que permita guiar la toma de las muestras endoscópicas en las zonas donde exista mayor afectación radiológica. Dada la posibilidad de contaminación de las muestras en la propia sala de bronoscopias (por la facilidad de crecimiento de estas micobacterias en los sistemas de agua potable), es necesario cumplir de forma rigurosa con todas las medidas de

esterilización y vigilancia microbiológica en estas unidades.

La toma de muestras en fluidos, abscesos o tejidos debe obtenerse mediante la realización de punción-aspiración o con técnicas quirúrgicas. La utilización de algodones o torundas está desaconsejada. Cuando se trate de un tejido, se debe enviar de forma precoz con suero salino evitando envoltorios en gasas o la inmersión en otros diluyentes.

Para el estudio de micobacterias en sangre existen sistemas comerciales específicos al respecto, si bien las micobacterias de crecimiento rápido pueden crecer en los frascos habituales de hemocultivo.

1.5.1.2 Procesado de la muestra.

Para evitar la contaminación y el crecimiento competitivo de otras bacterias y hongos han de realizarse los procesos de digestión-descontaminación en todas aquellas muestras no estériles. Sin embargo, las MNT, y especialmente las de crecimiento rápido, son mucho más susceptibles a la descontaminación que *M. tuberculosis* y en muestras paucibacilares se pueden eliminar micobacterias potencialmente presentes aumentando así la posibilidad de un resultado falso negativo. Las muestras de tejido y fluidos estériles no requieren la realización de estas técnicas, pasando directamente del suero salino estéril o de la albúmina bovina al medio de cultivo seleccionado. En el resto de las situaciones para la digestión-descontaminación se utilizará N-acetilcisteína y NaOH, disminuyendo el tiempo habitual de su realización. En

aquellos casos con elevada posibilidad de encontrarse con aerobios gramnegativos, especialmente *Pseudomonas* (pacientes con fibrosis quística o bronquiectasias), debe utilizarse conjuntamente ácido oxálico al 5%. Ante la elevada susceptibilidad de las MNT a este producto también podría realizarse la descontaminación en dos fases y utilizar solo el ácido oxálico en caso de identificarse otras bacterias. En cualquier caso, existen preparados comerciales (BBL MycoPrep[®], por ejemplo) que simplifican estos procesos.

1.5.1.3 Estudio de muestras directas.

La técnica de fluorescencia (auramina-rodamina) parece tener mayor sensibilidad que el Ziehl-Neelsen o Kinyoun a la hora de determinar una baciloscopia positiva. La asociación entre la morfología del bacilo ácido-alcohol resistente en muestra directa y una determinada MNT parece hoy en día desaconsejable (quizás podría realizarse en el cultivo de medio líquido). Descripciones tradicionales como el aspecto atigrado de *M. kansasii* o cocobacilos agrupados para *M. avium* están quedando en desuso.

Las técnicas moleculares en muestra directa se han convertido en un pilar básico para el diagnóstico, haciendo posible la identificación simultánea de *M. tuberculosis* y otras micobacterias. Sin embargo, el hecho de no requerir el diagnóstico urgente, como en el caso de la tuberculosis, permite reservar estas técnicas moleculares para la identificación de especie sobre cepa ya aislada.

1.5.1.4 Medios de cultivo e identificación de especie.

Debido a las diferencias en la susceptibilidad a los antimicrobianos que determinan las opciones de tratamiento, la identificación de las MNT a nivel de especie es cada vez más importante desde el punto de vista clínico.

Se debe realizar una incubación simultánea en un medio sólido y en uno líquido. El sustrato sólido de elección es Middlebrook 7H10 o 7H11, dada su facilidad para la recuperación y cuantificación, especialmente para *M. avium*³¹. El medio sólido aporta ventajas a la hora de la identificación simultánea de varias MNT diferentes (aislamiento múltiple), para poder apreciar su morfología y especialmente para la cuantificación³², así como en el control de la respuesta al tratamiento. La utilización simultánea del medio líquido de lectura automatizada acorta el tiempo de espera y permite mejorar la rentabilidad diagnóstica hasta en un 25%³³.

En el caso de alguna micobacteria concreta, se hace necesario la modificación de los medios de cultivo ya mencionados, con la suplementación de hierro, hemoglobina u otros compuestos. Es el caso de *M. haemophilum*, *M. genavense*, *M. ulcerans* o *M. paratuberculosis* (subespecie de *M. avium*).

Al mismo tiempo, la incubación a diferentes temperaturas (25-30-32-37°C) también tiene un papel relevante en los resultados obtenidos, incluso la utilización de temperaturas más elevadas puede tener importancia cuando se sospecha *M. xenopi* (42-45 °C) al tratarse de una micobacteria termófila.

El tiempo de aislamiento con la utilización de ambos medios de cultivo puede llegar a las 8-12 semanas (*M. ulcerans* y *M. genavense* son especialmente lentos). Por este motivo no debe considerarse un cultivo negativo hasta que no pase este tiempo³⁴. Por otro lado, las micobacterias de crecimiento rápido lo hacen en un plazo inferior a los 7 días.

Para la identificación de especie, la utilización exclusiva de los métodos fenotípicos tradicionales, basados en múltiples reacciones químicas (para alguna micobacteria se precisaban más de 100), supone una demora excesiva y en ocasiones no permite completar la identificación. En la actualidad, la identificación se lleva a cabo mediante espectrometría de masas y técnicas moleculares (genotípica). En cuanto a la espectrometría de masas se realiza mediante la técnica MALDI-TOF MS (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry*) cuyo uso se ha generalizado debido a su sencillez, rapidez y fiabilidad. Por su parte, las técnicas moleculares permiten realizar la identificación de especies de micobacterias clínicamente relevantes directamente en la muestra clínica, basados en la hibridación y/o amplificación. Dentro de estos sistemas destacan dos automatizados de hibridación en fase sólida: el INNO-LiPA v.2, que permite la identificación rápida a partir de cultivo de 16 especies de MNT implicadas en patología (*M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. genavense*, *M. simiae*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. celatum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense*, *M. haemophilum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. smegmatis*) y el GenoType con el sistema AS (*additional species*) que, junto con las anteriores, también puede identificar *M. abscessus*, *M. lentiflavum*, *M. gastri*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei*, *M. szulgai* y *M. heckeshornense*). Hay estudios donde se muestra

un porcentaje superior al 95% de las identificaciones utilizando este último sistema³⁴. Por otro lado, los sistemas de PCR a tiempo real también poseen grandes ventajas. Así, Anyplex MTB / NTM MDR-TB, es capaz de detectar *Mycobacterium tuberculosis complex*, micobacterias no tuberculosas y determinantes genéticos de la resistencia a los antibióticos.

En las situaciones en las que sea posible la transmisión persona a persona (como puede ocurrir de forma excepcional con *M. abscessus*) puede ser recomendable la realización de secuenciación genómica.

1.5.1.5 Estudios de sensibilidad.

El estudio de sensibilidad farmacológica a las distintas MNT resulta controvertido, ya que no existe una buena correlación de las sensibilidades *in vitro* y las respuestas reales al tratamiento.

Las pruebas de sensibilidad pueden ser fenotípicas o genotípicas. Las primeras precisan micobacterias en fase de crecimiento activo en los medios de cultivo, por lo que los resultados se demoran un mínimo de 2-3 semanas. Sin embargo, las pruebas moleculares permiten obtener resultados en cuestión de horas. Existen múltiples procedimientos para llevar a cabo este tipo de estudios. En cuanto a los métodos fenotípicos convencionales, según las recomendaciones de la *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*³², el método de referencia debe ser la microdilución en caldo Mueller-Hinton ajustado catiónicamente y añadiendo un 5% de *Oleic Albumin Dextrose Catalase (OADC)* para las MNT de crecimiento lento. En cualquier caso, resultarán también válidos los resultados obtenidos mediante otros sistemas, ya sean automatizados o por

el método clásico de las proporciones. El laboratorio informará de los resultados en categorías (sensible, intermedio o resistente) y en casos determinados se indicará la concentración inhibitoria mínima (CIM). En cuanto a los métodos genotípicos, existen diferentes opciones comerciales (Xpert MTB/RIF Ultra, Xpert MTB/XDR, Anyplex MDR/XDR35, BD-MAX MDR-TB, Abbott RealTime MTB RIF/INH, Fluorotype MTBDR) para llevar a cabo estas pruebas que detectan mutaciones en los genes que condicionan la resistencia a los distintos fármacos. Así por ejemplo, la resistencia a claritromicina se asocia con una mutación en el gen del rRNA 23S y la resistencia a la amikacina con una mutación en el gen del rRNA 16S. En ningún caso estas técnicas deberían sustituir a las pruebas de sensibilidad fenotípicas convencionales, ya que una mutación genética no implica en todos los casos una resistencia fenotípica, así como tampoco la ausencia de mutaciones en los genes citados excluye totalmente la posibilidad de resistencias fenotípicas³⁶.

Para **MAC**, existe una especial discordancia entre los resultados *in vitro* y la respuesta *in vivo* para los fármacos más utilizados. El estudio de sensibilidad *in vitro* a los macrólidos se debe realizar de forma obligada en los casos de fracaso terapéutico, recaída, tratamientos previos con estos fármacos y aislamiento en muestras no habituales (como sangre o tejidos). En las guías de la BTS y de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA también se recomienda al inicio el estudio de la sensibilidad a amikacina. En caso de resistencia a claritromicina debería incluirse en el análisis un panel amplio de antibióticos. Estos resultados podrían utilizarse como guía, pero no marcarían por sí solos la pauta del tratamiento a utilizar.

Para *M. kansasii* se recomienda valorar la sensibilidad a la rifampicina, especialmente en los casos de recaída y fracaso terapéutico, dado que, aunque *M. kansasii* no tiene resistencias iniciales a la rifampicina, esta puede aparecer como resistencia adquirida.

Existen controversias entre las recomendaciones de la ATS/IDSA y la CLSI para el **resto de las MNT de crecimiento lento**, aunque lo más recomendado es un manejo similar al realizado para *M. kansasii*.

Los resultados de los estudios de sensibilidad resultarán de gran importancia en el grupo de las **MNT de crecimiento rápido**, dado que son los que han de marcar el posible esquema de tratamiento. Las recomendaciones se basan en los estudios realizados con *M. fortuitum* y *M. chelonae*, y son aplicables a todas las micobacterias de este grupo. El método recomendado para *M. abscessus* es la microdilución en caldo a 28-30°C, aunque con mucha frecuencia se utilizan los sistemas RAPMYCO y/o Etest. Para todo este grupo se debe incluir el estudio de amikacina, doxiciclina, quinolonas, sulfonamida, cotrimoxazol, cefoxitina, claritromicina, linezolid, tigeciclina, clofazimina, imipenem (solo para *M. fortuitum*) y tobramicina (solo para *M. chelonae*).

1.5.2 Diagnóstico radiológico.

Se debe realizar una radiografía de tórax en personas con sospecha de enfermedad pulmonar por MNT y una TC de tórax en determinadas ocasiones³⁰.

Las características de la enfermedad pulmonar por MNT en la TC incluyen nódulos centrolobulillares, árbol en brote, bronquiectasias (que afectan particularmente al lóbulo medio y/o la língula), consolidación y cavitación. Estas lesiones no pueden distinguirse de forma fiable con las descritas en la TB.

Los patrones de enfermedad observados en los estudios radiológicos se correlacionan con la respuesta al tratamiento y el pronóstico. En individuos con cultivos positivos para *M. kansasii* o MAC, la evidencia de cavitación pulmonar en la radiografía de tórax es indicativa de enfermedad y se asocia con peores resultados después del tratamiento. En las personas que reciben tratamiento para la enfermedad pulmonar por MAC nodular o con bronquiectasias, la mejoría radiológica es indicativa de una respuesta microbiológica adecuada al mismo.

Otras pruebas de imagen (como la PET-TC), los estudios serológicos, los test cutáneos o la determinación de liberación de interferón γ (IGRAS) no son técnicas recomendadas para el estudio de estas micobacterias.

1.6 Tratamiento de la enfermedad

Hay que tener en cuenta que no va a ser necesario iniciar un tratamiento farmacológico en todos los pacientes que cumplan los criterios de enfermedad. Además, el inicio de tratamiento no suele representar una urgencia, lo cual es una ventaja. La casi ausencia de transmisión persona-persona y el curso clínico subagudo-crónico permite generalmente un tiempo para revisar múltiples

aspectos a tener en consideración: confirmación de los criterios diagnósticos, adecuada explicación del proceso al paciente y su entorno familiar, valoración e interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro*, previsión de efectos secundarios y tratamientos alternativos, programación de la duración del tratamiento y las revisiones necesarias durante ese período, y valoración de la actitud y posibles riesgos ante la posibilidad de no pautar tratamiento o tener que suspenderlo por distintos motivos³⁷.

Las pautas terapéuticas recomendadas se realizan en base a la revisión de un pequeño número de casos para cada una de las distintas especies y la duración del tratamiento se hace según la experiencia con las micobacterias mejor conocidas (MAC y *M. kansasii*), y éste se debe prolongar al menos 12 meses tras conseguir la negativización de los cultivos. En ningún caso se recomienda iniciar un tratamiento empírico ante la sospecha de una enfermedad por MNT no confirmada.

El esquema de tratamiento debe incluir siempre tres fármacos útiles. La rifampicina y los macrólidos son fármacos de primera línea para este tipo de bacterias.

Todas las MNT son resistentes a la pirazinamida (con la excepción de *M. asiaticum*).

La utilización de otros tratamientos adyuvantes (inmunoterapia con *M. vaccae*, administración nebulizada o intramuscular de INF- γ , suplementos de vitamina D u otros suplementos nutricionales) no es recomendable en el momento actual.

1.6.1 Tratamiento de *M. avium complex*.

MAC es posiblemente la micobacteria más estudiada y su manejo es el que atesora una mayor experiencia. Para las distintas especies dentro de MAC (*M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*) el esquema de tratamiento suele ser similar, aunque puede incluir ciertas modificaciones en función de las distintas presentaciones clínicas.

1. **Forma nodular o asociada a bronquiectasias:** se recomienda la asociación de macrólidos (claritromicina 1g, 3 días a la semana o azitromicina 500 mg, 3 días a la semana), rifampicina (600 mg, 3 veces por semana) o rifabutina (300 mg, 3 dosis semanales) y etambutol (25 mg/kg, 3 días por semana).
2. **Forma nodular múltiple o enfermedad fibrocavitaria:** pauta diaria de macrólidos (500 mg ó 1 g de claritromicina o 250-500 mg de azitromicina), rifampicina (600 mg) o rifabutina (150-300 mg) y etambutol (15 mg por kg y día, valorando comenzar con 25 mg/kg los primeros 2 meses).
3. **Forma extensa, grave, baciloscopia positiva o diseminada:** mantener la pauta previa diaria de macrólidos, rifampicina y etambutol y asociar aminoglucósido (estreptomina o amikacina a una dosis de 10-15 mg/kg bajando a 6-8 mg/kg en mayores de 50 años y con peso inferior a 50 kg) 3 veces en semana.

Las pautas intermitentes (3 veces por semana) deben plantearse únicamente en las formas leves de presentación, evitando su utilización en casos de enfermedad severa o fracaso terapéutico previo²⁷. También quedan

totalmente desaconsejadas pautas con macrólidos en monoterapia o la asociación macrólido-quinolona. Es preferible la azitromicina a la claritromicina debido a una mejor tolerancia, menos interacciones farmacológicas, dosis única diaria e igual eficacia.

En caso de resistencia a los macrólidos, el tratamiento recomendado debe incluir rifampicina y etambutol y asociar a estos isoniazida (300 mg/día) o una quinolona, y considerar también administrar un aminoglucósido en casos graves. La pauta rifampicina, etambutol, ciprofloxacino era una de las recomendadas por los estudios previos, aunque las últimas guías de la BTS sugieren la utilización de moxifloxacino (400 g/día) dentro del grupo de las quinolonas. Otras opciones pueden incluir la asociación de cicloserina, etionamida, clofazimina, doxiciclina, cotrimoxazol o incluso delamanid³⁸.

En pacientes con enfermedad pulmonar por MAC en los que ha fallado la terapia después de al menos 6 meses de tratamiento propuesto en las guías, es recomendable agregar amikacina en suspensión liposómica para inhalación. También se recomienda cuando la vía intramuscular o intravenosa no es posible.

Los casos de enfermedad pulmonar por MAC en pacientes con fibrosis quística presentan alguna peculiaridad en el tratamiento^{39,40}; aunque resulta válido el esquema macrólido, rifampicina y etambutol, las guías proponen la utilización sistemática de azitromicina. Al mismo tiempo recomiendan la asociación de aminoglucósidos en casos graves y extensos, y también en casos con baciloscopia positiva o si existe sintomatología sistémica. En caso de añadir aminoglucósido, debe hacerse 3 días a la semana o con menos dosis que las habituales. Si se objetivase resistencia a macrólidos, que acontece en menos del

15%, o fracaso terapéutico, la pauta más consensuada sería rifabutina, amikacina, clofazimina y/o moxifloxacino. La linfadenitis cervical por MNT se debe a MAC en la mayoría de los casos y se trata principalmente mediante escisión quirúrgica, con una tasa de curación superior al 90%. Se debe considerar un régimen basado en macrólidos para pacientes con linfadenitis por MAC extensa o mala respuesta a la terapia quirúrgica².

Finalmente, la indicación de profilaxis primaria frente a infección diseminada por MAC debe hacerse en aquellos pacientes con inmunodepresión severa (recuento de linfocitos CD4 < 50 células/ μ l). Aunque la rifabutina podría ser una buena alternativa, la claritromicina y la azitromicina son superiores en eficacia, comodidad y tolerancia.

1.6.2 Tratamiento de *M. kansasii*.

La posibilidad de éxito con el tratamiento adecuado es muy elevada dada la alta sensibilidad a los fármacos antituberculosos habituales. La pauta de referencia incluye isoniazida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg y día, pudiendo pautar 25 mg/kg y día los primeros 2 meses). Aunque de forma natural *M. kansasii* tiene una sensibilidad algo disminuida a isoniazida en comparación con *M. tuberculosis* y se han objetivado cepas con resistencia *in vitro*, se sigue recomendando su uso dados los buenos resultados obtenidos independientemente de la concentración inhibitoria mínima.

Debido a la elevada sensibilidad a macrólidos y quinolonas (especialmente moxifloxacino) también se acepta como tratamiento inicial correcto rifampicina, etambutol y macrólidos (claritromicina o azitromicina).

Algunos autores recomiendan mantener este esquema que resultaría útil para todas las MNT de crecimiento lento.

Según las distintas presentaciones clínicas, el esquema de tratamiento también incluye ciertas modificaciones²⁷.

2. En pacientes con **enfermedad pulmonar nodular o bronquiectasias** tratados con un régimen de rifampicina, etambutol y macrólidos, se tomarán de forma diaria o 3 veces por semana.
3. En pacientes con **enfermedad pulmonar cavitaria** tratados con un régimen basado en rifampicina, etambutol y macrólidos, el tratamiento será diario.
4. En todos los pacientes con enfermedad pulmonar tratados con un régimen de isoniazida, etambutol y rifampicina, es preferible que el tratamiento se administre diariamente en lugar de 3 veces por semana.

En caso de resistencia a la rifampicina, se recomienda un régimen de tres fármacos teóricamente válidos (el antibiograma únicamente debe ser orientativo para el resto de los antibióticos distintos a rifampicina) que incluyen claritromicina o azitromicina, moxifloxacino, etambutol, sulfametoxazol o estreptomicina. En casos graves (habitualmente asociados al paciente VIH) se debe incrementar la dosis de isoniazida y asociar un aminoglucósido al inicio del tratamiento.

En caso de resistencia a macrólidos no se modificaría la pauta habitual.

Otra posibilidad es la intolerancia a la isoniazida. En estos casos se debería comenzar con rifampicina, etambutol y claritromicina.

Aunque tradicionalmente la duración del tratamiento era más breve que para MAC, unos 9 meses, prolongándolo de 12 a 18 meses en pacientes inmunodeprimidos, en el momento actual se recomienda unificar la duración del tratamiento a 12 meses después del primer cultivo negativo²⁷, como se ha citado con anterioridad.

1.6.3 Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento.

Aunque existen muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo hay que tratar a las micobacterias de crecimiento lento, la mayoría de las guías recomiendan realizar el mismo esquema que para MAC, con una pauta diaria de rifampicina, etambutol y macrólidos (claritromicina o azitromicina). Junto con esta recomendación general, también hay estudios que orientan a ciertas peculiaridades según la especie identificada.

Para *M. malmoense*, la pauta más eficaz y mejor tolerada sería rifampicina, etambutol y un macrólido (claritromicina o azitromicina)³⁰. En casos de enfermedad grave puede asociarse amikacina parenteral durante los primeros 3 meses y como alternativa a esta última estaría la formulación nebulizada cuando la vía intravenosa/intramuscular está contraindicada o se requiere tratamiento a largo plazo.

Para *M. xenopi* se recomienda una pauta de 4 fármacos que incluya rifampicina, etambutol y macrólidos junto con una quinolona (ciprofloxacino o moxifloxacino) o isoniazida (300 mg/día). En pacientes con enfermedad

pulmonar cavitaria o bronquiectasias avanzada/grave se debe agregar amikacina parenteral al régimen de tratamiento y obtener la consulta de un experto. Como alternativa a esta última estaría la formulación nebulizada cuando la vía intravenosa/intramuscular está contraindicada o se requiere tratamiento a largo plazo.

También existe alguna peculiaridad en el caso de *M. terrae complex* (*M. terrae*, *M. triviale*, *M. nonchromogenicum* y *M. hiberniae*). En estos casos la pauta englobaría macrólidos con etambutol y otro antibiótico con sensibilidad *in vitro* (ciprofloxacino, sulfonamidas, linezolid, etc.).

Hasta la fecha, aunque se han probado muchos regímenes, no existen combinaciones de medicamentos predeciblemente efectivas para tratar *M. simiae*, siendo la formada por claritromicina, moxifloxacino y cotrimoxazol una de las más recomendadas.

1.6.4 Tratamiento de *M. abscessus*.

Se trata de la MNT contra la que es más difícil luchar y cuyos éxitos terapéuticos son más limitados. Su virulencia es superior a la del resto de MNT, alcanzando una mortalidad próxima al 20%⁴¹.

M. abscessus es resistente a los fármacos antituberculosos de primera línea, pero sensible a otros antibióticos de uso habitual⁴². De hecho, suele ser sensible a claritromicina (100%), amikacina (90%), cefoxitina (70%) y tigeciclina (para una dosis de 50 mg cada 12 h). También suele ser sensible a linezolid,

clofazimina e imipenem, y muestra sensibilidad variable a doxiciclina, quinolonas (ciprofloxacino y moxifloxacino) y cotrimoxazol.

Puede existir una resistencia adquirida a macrólidos mediada por el gen *erm* (eritromicina ribosoma metiltransferasa), no apreciable en el antibiograma inicial y que precisa de la incubación con claritromicina durante 14 días.

La pauta y el objetivo final del tratamiento se modifican en casos de enfermedad cutánea u ósea frente a los casos de enfermedad pulmonar. Mientras en las primeras localizaciones se trataría de un tratamiento potencialmente curativo, en la enfermedad pulmonar es difícil obtener la curación microbiológica prolongada, por lo que hay que conformarse en muchos casos con una mejoría clínica y radiológica y una conversión microbiológica generalmente temporal. Se trata en muchos casos, por tanto, de una enfermedad crónica e incurable, por lo que la opción quirúrgica debe tener un papel adyuvante importante en el tratamiento, siempre que esta pueda ser realizada.

Los fármacos orales más eficaces son los macrólidos, con dosis diarias de 1.000 mg de claritromicina o 250 mg de azitromicina. Entre los fármacos parenterales, la amikacina es el de mayor actividad, con una pauta de 10-15 mg/kg al día en pacientes con función renal normal. La dosis de 10 mg/kg al día se reserva para mayores de 50 años o cuando se plantea una duración superior a 3 semanas²⁵.

Las dosis más frecuentes de otros fármacos incluirían 12 g/día (repartidos en varias dosis) de cefoxitina, 500 mg de imipenem (2-4 veces al día)

y 600 mg de linezolid cada 12 h.

En las últimas recomendaciones de la BTS se establecen dos fases de tratamiento: una inicial con fármacos orales y parenterales, de 4 semanas de duración, y posteriormente una fase de continuación que incluya fármacos orales y nebulizados.

La fase inicial debe constar de tres fármacos intravenosos (amikacina, tigeciclina e imipenem) y uno oral (claritromicina o azitromicina). En caso de resistencia a macrólidos habría que mantener la administración durante las 4 semanas de los tres fármacos intravenosos. Si hubiera resistencia a amikacina, se recomienda utilizarla de forma nebulizada, lo que permitiría alcanzar concentraciones alveolares superiores a la CIM.

La fase de continuación debe incluir siempre amikacina nebulizada, un macrólido por vía oral y la combinación de 1-3 fármacos orales sensibles en el antibiograma, y que el paciente tolere, de una lista que englobe clofazimina, linezolid, doxiciclina, quinolonas (ciprofloxacino o moxifloxacino) y cotrimoxazol.

En caso de resistencia a macrólidos, es conveniente asociar la amikacina nebulizada en combinación con dos o cuatro de los siguientes antibióticos orales guiados por la susceptibilidad al fármaco y la tolerancia del paciente: clofazimina, linezolid, minociclina o doxiciclina, moxifloxacino o ciprofloxacino y cotrimoxazol, y en caso de resistencia a la amikacina sustituir ésta por otro fármaco oral. Es posible mantener el tratamiento con macrólidos si el fármaco se utiliza por sus propiedades inmunomoduladoras, aunque no se cuenta como fármaco activo en

el régimen de múltiples fármacos

En los últimos años, se han publicado estudios sobre el uso de la bedaquilina, fármaco utilizado con éxito en la tuberculosis multirresistente, en MNT. Este fármaco, podría ser una alternativa eficaz en la terapia de segunda línea, ya que en algunas series ha demostrado mejoría clínica, una reducción sostenida de la carga bacteriana en el esputo en la mitad de los pacientes y sin efectos secundarios graves⁴³.

Aunque el objetivo teórico es mantener el tratamiento hasta 12 meses después de la negativización de los cultivos, esto no se logra en la mayoría de los casos, debiendo ajustar la duración del mismo según la eficacia y tolerancia.

1.6.5 Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento rápido.

En este grupo se engloban especialmente *M. fortuitum* y *M. chelonae*, microorganismos también resistentes a los fármacos antituberculosos de primera línea, pero sensibles a otros antibióticos tradicionales.

M. fortuitum es especialmente sensible a los fármacos orales, tales como macrólidos, quinolonas, doxiciclina y sulfonamidas. Cualquier pauta debe incluir al menos dos de estos fármacos sensibles en el antibiograma. Al contrario que ocurre con *M. abscessus*, los tratamientos suelen tener éxito.

M. chelonae muestra más sensibilidad a tobramicina que a amikacina. Las pautas para el manejo de la infección por esta micobacteria deben incluir también un mínimo de dos fármacos con tobramicina junto con claritromicina u otro antibiótico sensible.

1.6.6 Otros tratamientos.

La cirugía deberá reservarse para los casos de enfermedad localizada y con mala respuesta al tratamiento antibiótico. La mala situación de los pacientes, la existencia habitual de limitación de la función respiratoria y la importante comorbilidad hace que esta posibilidad de tratamiento se reduzca a situaciones aisladas. Las personas sometidas a tratamiento quirúrgico deben recibir tratamiento con antibióticos antes de la cirugía de resección pulmonar y deben continuar el tratamiento durante 12 meses después de la conversión del cultivo³⁰.

En cuanto a los pacientes sometidos a trasplante pulmonar, hay que destacar que en un 20% de estos presentarán algún cultivo positivo para MNT a lo largo de su evolución. En cualquier caso, son muy pocas las ocasiones en que estos aislamientos se asocian con enfermedad. El aislamiento pretrasplante de *M. abscessus* se asocia a un mayor número de complicaciones, por lo que estos pacientes deben ser asesorados de todos los posibles riesgos como consecuencia de este hallazgo. En cualquier caso, un aislamiento de una MNT en el pretrasplante, incluido *M. abscessus*, no contraindica el mismo. En caso de enfermedad por MNT en pacientes candidatos a trasplante pulmonar se debe iniciar el tratamiento oportuno lo antes posible, y es necesario demostrar la buena evolución y tolerancia al tratamiento antes de su inclusión en lista de

trasplante, lo que debe desaconsejarse si la evolución es desfavorable.

1.6.7 Otras consideraciones.

1.6.7.1 Seguimiento de la respuesta a la terapia.

Se deben recopilar datos clínicos, radiográficos y microbiológicos para evaluar la respuesta al tratamiento. Las radiografías o la TC de tórax pueden ser de ayuda para definirla, aunque puede haber una amplia variabilidad en los hallazgos. La guía de la BTS recomienda la realización de TCAR al inicio del tratamiento y una vez finalizado el mismo.

Debido a que la duración de la terapia se basa en el tiempo de conversión del cultivo, se requiere la recogida frecuente de muestras de esputo. Deben enviarse cada 4 a 12 semanas durante el tratamiento y en los 12 meses posteriores tras completarlo para evaluar la respuesta microbiológica.

Hay datos que confirman una clara relación entre el resultado del estudio de esputo a los 2 meses de tratamiento y la evolución final de los pacientes que presentan enfermedad pulmonar por MAC⁴⁴.

A la hora de determinar la evolución y respuesta al tratamiento, se establecen varias definiciones. Se considera tratamiento exitoso a la curación y al tratamiento completado. También están establecidos los conceptos de

abandono del tratamiento, fracaso terapéutico, caso perdido, recaída, enfermedad refractaria y fallecimiento, que se mencionarán más adelante.

1.6.7.2 Monitorización de reacciones adversas.

Los medicamentos utilizados para tratar las enfermedades por MNT se asocian con frecuencia con reacciones adversas. Un ensayo clínico aleatorizado informó que más del 90% de los sujetos notificaron una reacción adversa del tratamiento⁴⁵. Por lo tanto, educar a los pacientes sobre las reacciones potenciales y monitorizarlas es un componente importante del manejo, que permite disminuir el riesgo de que los síntomas empeoren y reforzar la posibilidad de completar el tratamiento.

La frecuencia de seguimiento debe individualizarse en función de la edad, las comorbilidades, los fármacos concurrentes, las toxicidades farmacológicas superpuestas y los recursos.

En la tabla 2 se enumeran las reacciones adversas asociadas con los medicamentos utilizados para tratar las enfermedades por MNT.

Tabla 2. Efectos secundarios comunes y toxicidad de los medicamentos utilizados para terapia o profilaxis de enfermedades por micobacterias no tuberculosas.

Fármaco	Principales efectos secundarios / toxicidad	Procedimientos de seguimiento
Isoniazida	Hipersensibilidad (fiebre, erupción)	Síntomas clínicos
	Hepatitis	Síntomas clínicos; determinaciones periódicas de ALT o AST, especialmente en los primeros 3 meses de tratamiento
	Aumento de los niveles séricos de fenitoína	Monitorizar los niveles séricos
	Neuropatía periférica relacionada con la deficiencia de piridoxina	Síntomas clínicos
Etambutol	Neuritis óptica (pérdida de discriminación de color rojo/verde, pérdida de agudeza visual)	Suspender el fármaco inmediatamente con pérdida visual subjetiva; pruebas periódicas y sintomáticas para la discriminación del color rojo/verde y la agudeza visual (mensualmente si recibe 25 mg /kg/d); evaluación oftalmológica para pacientes sintomáticos
Rifampicina, rifabutina	Coloración anaranjada de secreciones y orina; tinción de lentes de contacto blandas	Ninguna
	Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos)	Síntomas clínicos
	Hipersensibilidad (fiebre, erupción)	Síntomas clínicos
	Hepatitis	Síntomas clínicos; determinación de AST o ALT según los síntomas
	Aumento del metabolismo hepático de numerosos agentes, que incluyen píldoras anticonceptivas, ketoconazol, quindina, prednisona, hipoglucemiantes orales (sulfonilureas), digital, metadona, warfarina, claritromicina e inhibidores de la proteasa	Controlar el estado clínico y los niveles séricos adecuados cuando sea posible.
	Síndrome pseudogripal, trombocitopenia, insuficiencia renal	Síntomas clínicos; recuento de plaquetas, creatinina sérica según se indique
Estreptomina, amikacina, tobramicina	Toxicidad vestibular/auditiva (mareos, vértigo, ataxia, tinnitus, pérdida auditiva)	Síntomas clínicos que incluyen cambios en la audición, capacidad para caminar, mareos; pruebas periódicas de audición en pacientes de alto riesgo o con síntomas auditivos/vestibulares; niveles séricos periódicos de amikacina
Azitromicina, claritromicina	Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)	Síntomas clínicos
	Disminución de la audición	Síntomas clínicos
	Hepatitis	Fosfatasa alcalina periódica, AST y ALT durante los primeros 3 meses
Claritromicina solamente	Metabolismo hepático inhibido de varios agentes, incluida la rifabutina, algunos inhibidores de la proteasa	Monitorizar el estado clínico y los niveles séricos apropiados cuando sea posible
Ciprofloxacina, Ofloxacina	Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)	Síntomas clínicos
	Sistema nervioso central (dolor de cabeza, insomnio)	Síntomas clínicos
Moxifloxacino	Alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea)	Síntomas clínicos
	Sistema nervioso central (insomnio, agitación, ansiedad)	Síntomas clínicos
	Musculoesquelético (tendinitis)	Síntomas clínicos

Entre los efectos secundarios más frecuentes se encuentran los vómitos, los efectos ototóxicos y las alteraciones cardíacas, renales y oftalmológicas. Cuando aparece intolerancia digestiva, se recomienda la asociación de ondansetrón para mitigarla. En cuanto a la ototoxicidad, es recomendable realizar una audiometría previa en caso de utilizar aminoglucósidos e intermitente durante el tratamiento. También deberá realizarse en caso de síntomas auditivos y utilización conjunta de macrólidos y aminoglucósidos, siendo aconsejable suspender el tratamiento hasta tener los resultados de dicha prueba. En caso de la utilización de aminoglucósidos, también puede estar justificada la determinación de niveles séricos y de función renal. Además, es conveniente la realización de ECG antes y 2 semanas después de comenzar el tratamiento con macrólidos, vigilando el intervalo QT³⁰. Con el etambutol, deben vigilarse la existencia de problemas oftalmológicos.

Las interferencias farmacológicas son conocidas y habituales. La rifampicina produce un descenso de los niveles de macrólidos. La determinación de los niveles de otros fármacos solo estaría justificada ante la sospecha de malabsorción gastrointestinal, interferencia entre fármacos o sospecha de una mala adherencia al tratamiento.

2. METODOLOGÍA.

2.1 Justificación.

Durante muchos años la descripción de enfermedades por MNT era casi anecdótica, pero en los últimos 20 años la situación ha cambiado. El aumento del número de enfermos inmunocomprometidos y la mayor supervivencia de los pacientes con otras patologías (neoplasia, fibrosis quística, bronquiectasias, EPOC) que acentúan el riesgo de desarrollar la enfermedad, ha incrementado el número de aislamientos. A esto se suma la mejora de las técnicas de diagnóstico microbiológico, que ha permitido describir más de cincuenta nuevas especies en los últimos años.

Por otro lado, las infecciones por MNT y los casos definitivos de enfermedad constituyen un verdadero reto asistencial. Ya desde el diagnóstico, y pese a los criterios, aceptados mundialmente, de la ATS/IDSA del año 2007, en muchas ocasiones es necesario individualizar los casos a la hora de tomar decisiones y no se puede seguir un patrón establecido. También se precisa identificar a la especie concreta y determinar las resistencias antibióticas mediante técnicas microbiológicas diversas y en muchos casos no bien estandarizadas. Las pautas antibióticas siguen siendo complejas, con tratamientos siempre prolongados y en unos pacientes con mucha comorbilidad.

Con todas las dificultades descritas, se disponen de pocos trabajos que permitan concretar la realidad asistencial en España, no sólo en la descripción de los aislamientos, sino también en las pruebas diagnósticas (tanto en el tipo

de muestras procesadas, como en las técnicas microbiológicas), los criterios para diagnosticar enfermedad, los tratamientos utilizados, las revisiones realizadas o la evolución de estos pacientes. Tampoco se conoce la distribución y variabilidad geográfica, que podría resultar de ayuda para orientar el tratamiento inicial, pendiente de la confirmación definitiva.

En este sentido, el Proyecto Integrado de Investigación en Tuberculosis ([PII-TB](#)) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) en el que participan neumólogos, internistas y microbiólogos fundamentalmente, diseñó una base de datos de ámbito nacional para la recogida y el estudio de diversos aspectos relacionados con las MNT. En ella participaron investigadores de todo el territorio nacional con una amplia distribución geográfica.

Este estudio fue financiado por la SEPAR, por medio de una beca con referencia 034/2014.

2.2 Objetivos.

2.2.1 Objetivo principal.

Analizar la frecuencia de las diferentes especies de micobacterias no tuberculosas, las características clínicas, los factores predisponentes y los tratamientos pautados.

2.2.2 Objetivos secundarios.

- Conocer la variabilidad geográfica en la distribución de micobacterias no tuberculosas, dentro del territorio español.

- Conocer el número de pacientes con enfermedades por micobacterias no tuberculosas, acorde con los criterios ATS/IDSA, y los factores relacionados con la probabilidad de padecerlas.
- Analizar la evolución en aquellos sujetos que recibieron tratamiento y los aspectos que pueden influir en el fracaso terapéutico.

2.3 Material y métodos.

2.3.1 Diseño.

Estudio observacional multicéntrico prospectivo.

2.3.2 Sujetos a estudio.

Los pacientes con aislamiento de una micobacteria no tuberculosa durante el periodo comprendido entre septiembre de 2015 y noviembre de 2017 se incluyeron en la base de datos del Registro Nacional SEPAR del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB), a la cual se accedía mediante usuario y contraseña administrados a los miembros del Grupo. La inclusión de casos se realizó de acuerdo con los requisitos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Tokio, octubre de 2004) y la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999. Se obtuvo consentimiento informado de todos los sujetos y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de todos los centros participantes.

Participaron veinte centros sanitarios de 9 comunidades autónomas (Galicia, Asturias, País Vasco, Navarra, Cataluña, Madrid, Andalucía, Baleares y Canarias).

En todos los enfermos se realizaron al menos visitas trimestrales hasta la finalización del tratamiento o más frecuentemente a criterio del médico responsable, acorde a las necesidades del caso, bien sea por toxicidad, problemas de tolerancia u otros.

2.3.3 Criterios de inclusión.

El único requisito para considerar un caso fue el aislamiento de una MNT en cualquier muestra. Los casos de micobacteriosis múltiple, definidos como el aislamiento de diferentes micobacterias en un paciente, se analizaron por separado. La identificación bacteriológica en las muestras para el diagnóstico se realizó por métodos fenotípicos tradicionales, técnicas moleculares (secuenciación genómica 16S de RNA ribosomal), espectrometría de masas, o aquellos que consideren convenientes los laboratorios de referencia de micobacterias en cada área.

2.3.4 Variables analizadas.

Se recogieron las siguientes variables:

- **Datos sociodemográficos:** edad, sexo, lugar de residencia (medio urbano o rural), nacionalidad, región geográfica, centro sanitario y servicio que realizaba la declaración y ámbito (ambulatorio u hospitalario).
- **Datos antropométricos:** índice de masa corporal.

- **Factores de riesgo:**
 - a) Enfermedades asociadas: EPOC, asma bronquial, tuberculosis previa, bronquiectasias, fibrosis quística, neumoconiosis, neoplasias, VIH, diabetes mellitus, hepatopatía e insuficiencia renal.
 - b) Fármacos inmunosupresores.
 - c) Consumo de sustancias tóxicas: drogas, tabaco o alcohol.
 - d) Residencia en centros geriátricos y hospitalizaciones en el año previo.
- **Datos clínicos:** síntomas y duración de los mismos.
- **Estudios analíticos,** incluyendo serología de VIH.
- **Estudios radiológicos:** uso de TC, TCAR o radiografía simple de tórax y la presencia o no de alteraciones radiológicas, especialmente las lesiones más frecuentemente asociadas a micobacterias: infiltrados, árbol en brote, cavitaciones, bronquiectasias y lesiones residuales.
- **Estudios microbiológicos:** se recogió el tipo de muestra: esputo, BAL, biopsia, líquido biliar, exudado de herida, líquido sinovial, medula ósea, heces, orina, o sangre; resultados de baciloscopia y cultivo, tipo de micobacteria, si se realizó antibiograma y el resultado de mismo.
- **Criterios de enfermedad.**
- **Tratamiento:** pauta, sensibilidad a fármacos, efectos secundarios y cambios de tratamiento.
- **Evolución** clínica, microbiológica y radiológica, y resultado final.

2.3.5 Definiciones.

1. Enfermedad por MNT

2. Se utilizaron los criterios diagnósticos de la ATS/IDSA. Se deben cumplir ambos criterios clínico-radiológicos y al menos uno de los microbiológicos:

- *Criterios clínico-radiológicos:*

- Presentar síntomas respiratorios compatibles junto con lesión radiológica: nódulo o cavitación en radiografía de tórax o bronquiectasias multifocales con pequeños nódulos en la TCAR.
- Excluir otros diagnósticos alternativos.

- *Criterio microbiológico*

- Dos muestras de esputo diferentes con cultivos positivos. Si los resultados no son diagnósticos se debe considerar repetirlos.
- Un cultivo positivo en al menos una muestra de aspirado o lavado broncoalveolar.
- Una biopsia transbronquial u otro tipo de biopsia pulmonar con histología compatible con micobacterias (granulomas o bacilos ácido alcohol resistentes) y un cultivo positivo para MNT o bien una biopsia compatible con micobacterias con un cultivo positivo en esputo o lavado broncoalveolar.

3. **Curación:** paciente con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene un cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior.

4. **Tratamiento completado (curación clínico-radiológica):** paciente que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia de

cultivo de esputo negativo en el último mes de tratamiento y en al menos una ocasión anterior, ya sea porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no están disponibles.

5. **Abandono:** paciente que no inició el tratamiento pautado o lo interrumpió durante 30 días consecutivos.
6. **Fracaso/progresión:** paciente cuyo cultivo de esputo es positivo en el mes 5 o posterior durante el tratamiento.
7. **Caso perdido:** paciente que no se le ha asignado el resultado de tratamiento. Incluye los casos “transferidos” a otra unidad de tratamiento, y los casos en los que se desconoce el resultado del tratamiento.
8. **Fallecimiento:** paciente que muere por cualquier razón antes de comenzar o durante el curso del tratamiento.
9. **Conversión de esputo:** 2 cultivos negativos obtenidos con intervalo de por lo menos 30 días.
10. **Recaída:** 2 cultivos positivos con la misma cepa que la especie causal tras la finalización del tratamiento.
11. **Enfermedad refractaria:** existencia de cultivos positivos o ausencia de conversión 12 meses después de iniciado el tratamiento específico.
12. **Tratamiento exitoso:** la suma de curados más tratamiento completado.
13. **Inmunosupresión:** toma de corticoides o fármacos inmunosupresores, pacientes con trasplantes de órganos o pacientes con VIH.

2.3.6 Análisis estadístico.

Se estudiaron todas las variables recogidas de forma descriptiva mediante los procedimientos adecuados a su tipo y distribución. Las variables cuantitativas se expresaron mediante sus medidas de centralización y de dispersión, y las cualitativas mediante tablas de frecuencias. Se realizó un estudio descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas recogidas para caracterizar la población de estudio. Se analizó la distribución de frecuencias y medidas de tendencia central, desviación estándar e intervalos de confianza al 95 % (IC). La comparación de proporciones entre grupos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado, con el test de Fisher bilateral cuando los valores esperados eran menores de 5. La comparación de variables cuantitativas se realizó mediante la prueba t de Student o su equivalente no paramétrico, U de Mann-Whitney, en caso de que no se cumplieran los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas. Se realizó un análisis de regresión logística “paso a paso” hacia adelante, utilizando como variable dependiente criterios de enfermedad. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

3. RESULTADOS.

3.1 Resultados generales.

En el estudio participaron 20 centros hospitalarios pertenecientes a 9 Comunidades Autónomas. Para poder realizar una valoración de la posible variabilidad geográfica de las diferentes especies de MNT, se agruparon los hospitales en distintas zonas: norte (Galicia, Asturias, País Vasco y Navarra), este (Cataluña), centro (Madrid), sur (Andalucía) e insulares (Baleares y Canarias). Esta distribución de centros participantes, junto con la Comunidad Autónoma y la zona en la que se les incluyó, se puede observar en la figura 1 y tabla 3.

Figura 1. Distribución geográfica.

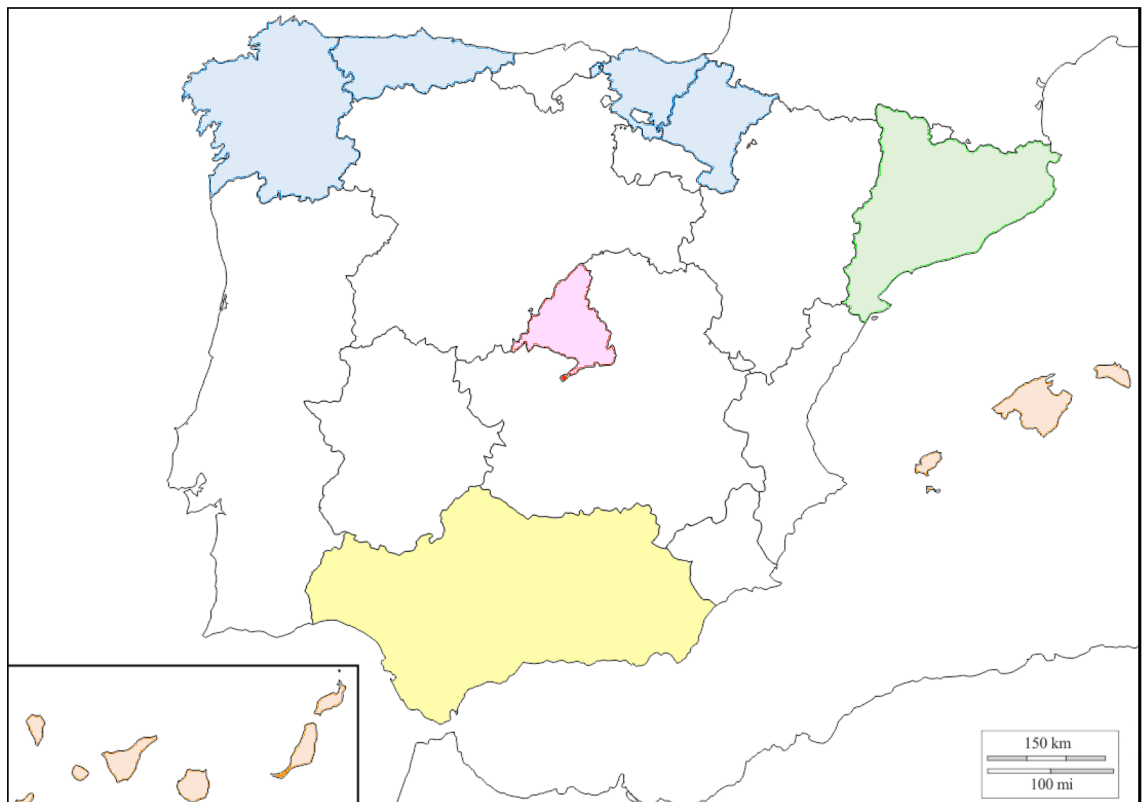


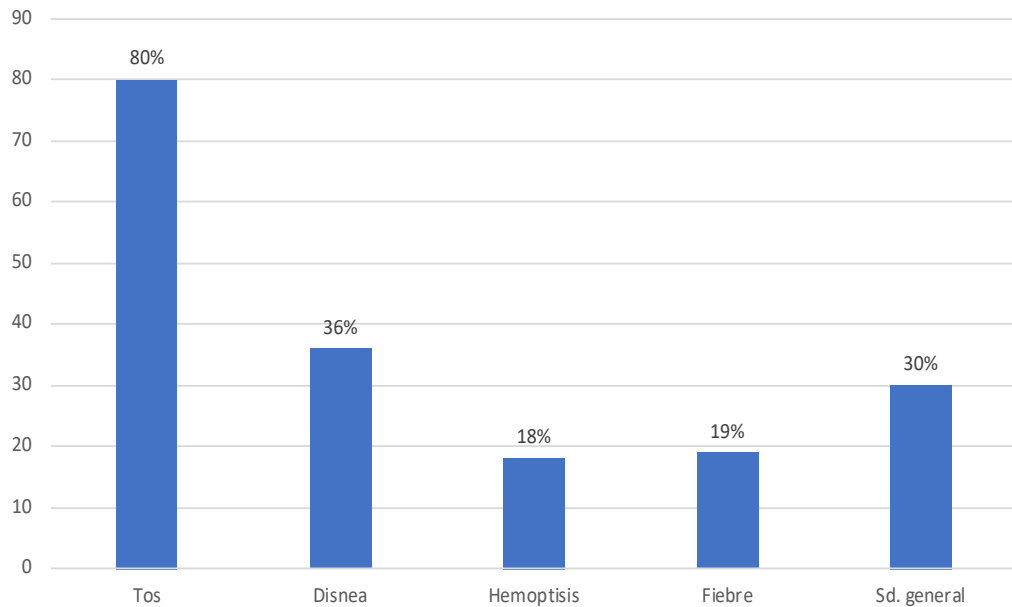
Tabla 3. Hospitales colaboradores, Comunidad Autónoma y zona asignada.

Hospital	Comunidad Autónoma	Zona
H. Dos de Mayo	Cataluña	Este
Hospital del Mar	Cataluña	Este
H. Sant Joan de Deus	Cataluña	Este
Serveis Clinics	Cataluña	Este
H. Consorcio Sanitario Tarrasa	Cataluña	Este
H. Moises Broggi	Cataluña	Este
H. Vall de Hebron	Cataluña	Este
H. Álvaro Cunqueiro	Galicia	Norte
H. Montecelo	Galicia	Norte
C.H Pontevedra	Galicia	Norte
H. Lucus Augusti	Galicia	Norte
H. Universitario Central de Asturias	Asturias	Norte
H. Universitario San Agustín	Asturias	Norte
H. Cruces	País Vasco	Norte
H.U. Navarra	Navarra	Norte
H. La Paz	Madrid	Centro
H. Virgen del Rocío	Andalucía	Sur
H. Son Llatzer	Baleares	Insular
H. U. Tenerife	Canarias	Insular
H. Doctor Negrín	Canarias	Insular

Se estudiaron un total de 515 pacientes con aislamiento de una MNT, 191 de ellos con criterios de enfermedad. La edad media fue de 64,7 años (1-95) con predominio de varones: 317 (61,6 %). Doscientos veinticuatro pacientes (43,5%) nunca habían fumado, 213 (41,4%) eran ex-fumadores y 78 (15,1%) fumadores activos. La mayor parte, 423 casos (85,5%) residían en el medio urbano. El número de extranjeros fue de 35 (6,8% del total de los pacientes) de 19 nacionalidades distintas predominando marroquíes y rumanos.

Los síntomas más frecuentes fueron la tos y la disnea como se aprecia en la figura 2.

Figura 2. Síntomas.



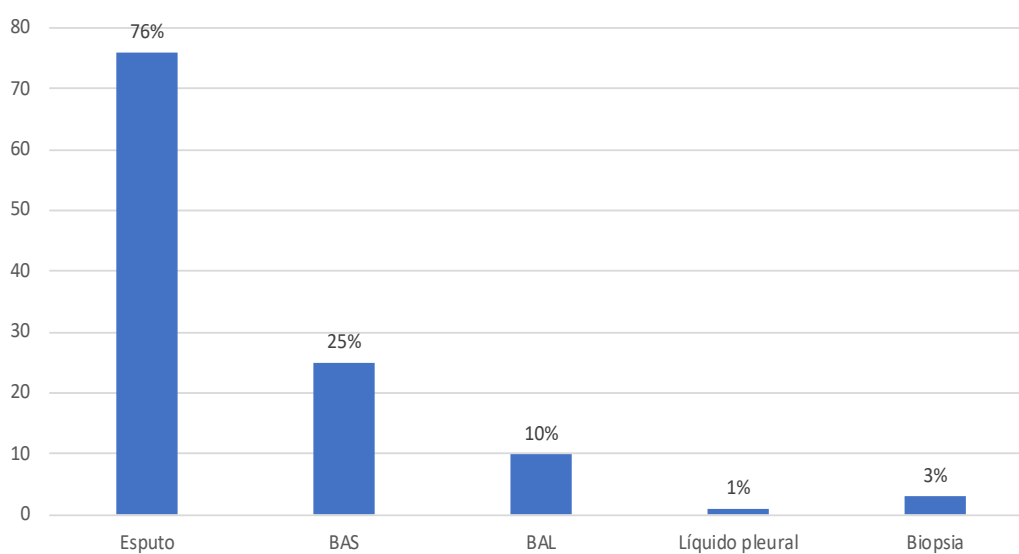
Dentro del estudio diagnóstico se realizó radiografía de tórax a 391 pacientes (78,2%) y TC de tórax a 342 (68,4%). Si se tienen solo en cuenta a los 191 pacientes con enfermedad por MNT se realizó TC de tórax al 80% de los mismos. Los hallazgos radiológicos de la TC en los casos de enfermedad se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Hallazgos radiológicos.

	Número	%
Patología unilateral	46	20
Patología bilateral	189	80
Nódulo	148	31
Árbol en brote	61	13
Bronquiectasias	179	38
Tractos fibrosos	125	26
Cavitación	52	11
Infiltrado	102	21

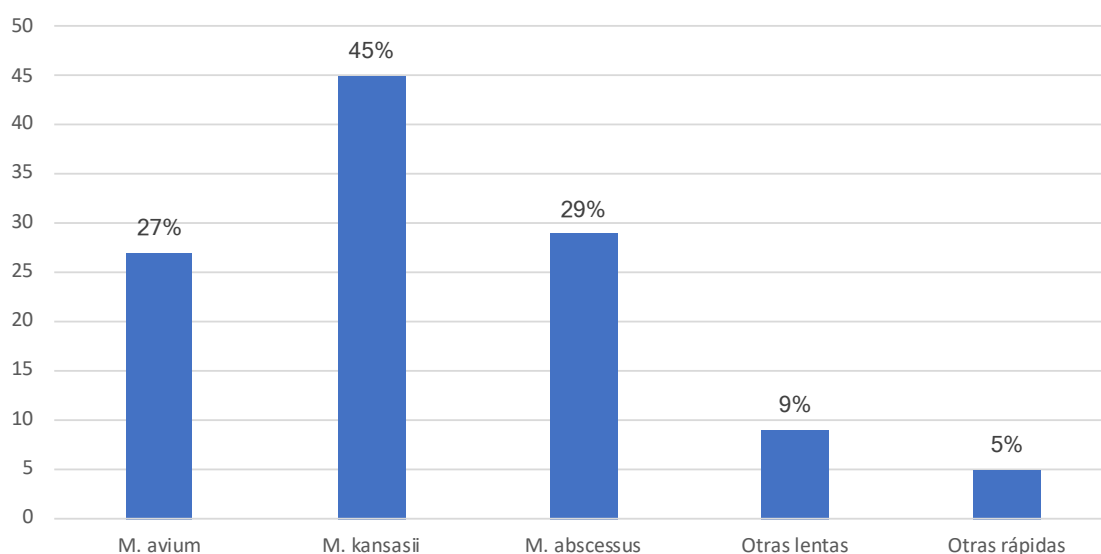
Las muestras recogidas para el aislamiento de las MNT fueron esputo en 365 pacientes (76%) y aspirado bronquial en 122 pacientes (25%), como se aprecia en la figura 3. Un 3% se recogieron a través de la biopsia de algún órgano implicado.

Figura 3. Muestras recogidas.



Presentaron baciloscopia positiva 77 pacientes (15%) del global de muestras y un 30,3% de los que desarrollaron enfermedad. Este hallazgo resultó especialmente significativo en *M. kansasii* como queda de manifiesto en la figura 4.

Figura 4. Baciloscopias positivas.



3.2 Criterios de enfermedad.

Cumplían criterios para considerar enfermedad 191 pacientes (37%) y la localización fue:

- Pulmonar: 172 pacientes (90%).
- Enfermedad extrapulmonar: 19 pacientes (10%).
 - 8 con adenopatías: 6 por *M. avium*, 1 por *M. kansasii* y 1 por *M. fortuitum*.
 - 5 con afección cutánea: 3 por *M. chelonae*, 1 por *M. avium* y 1 por *M. marinum*.

- 2 en sangre: ambos por *M. avium*.
- 1 en médula ósea: *M. avium*.
- 1 absceso mamario: *M. abscessus*.
- 1 aislamiento en vía biliar: *M. chelonae*.
- 1 en líquido sinovial: *M. kansasii*.

La relación de las 15 especies de MNT que produjeron enfermedad en estos 191 pacientes se detalla en la tabla 5. Se puede observar como la más frecuente, con una diferencia importante, fue *M. avium complex* (57,6%), seguida de *M. abscessus* (9,9%) y *M. kansasii* (7,3%).

Tabla 5. Micobacterias no tuberculosas que produjeron enfermedad.

Micobacteria	Número
<i>Mycobacterium avium complex</i>	110 (57,6%)
<i>M. avium</i>	44
<i>M. intracellulare</i>	46
<i>M. chimaera</i>	9
MAC (no se especificó especie)	11
<i>Mycobacterium abscessus</i>	19 (9,9%)
<i>Mycobacterium kansasii</i>	14 (7,3%)
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	10 (5,2%)
<i>Mycobacterium chelonae</i>	9 (4,7%)
<i>Mycobacterium simiae</i>	8 (4,2%)
<i>Mycobacterium xenopi</i>	6 (3,1%)
<i>Mycobacterium lentiflavum</i>	5 (2,6%)
<i>Mycobacterium gordonae</i>	3 (1,6%)
<i>Mycobacterium szulgai</i>	2 (1%)
<i>Mycobacterium marinum</i>	1 (1%)
<i>Mycobacterium parascrofulaceum</i>	1(1%)
<i>Mycobacterium stomatepiae</i>	1(1%)
<i>Mycobacterium mucogenicum</i>	1(1%)
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	1(1%)

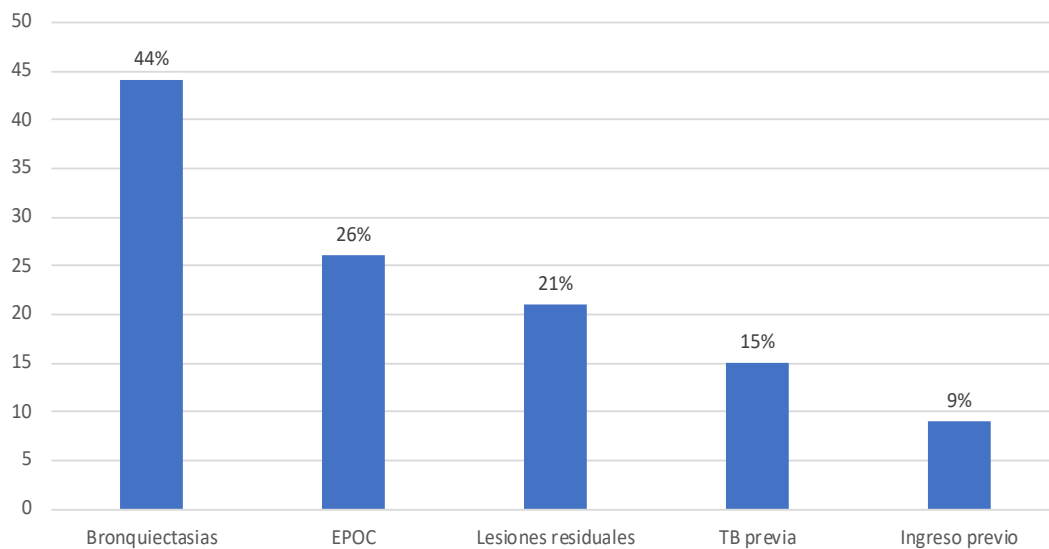
La distribución por zonas geográficas de las especies de MNT que produjeron enfermedad se detallan en la tabla 5. Se puede observar que, *M. avium complex* es, en global, la especie más frecuente en todas las zonas. Por su parte, *M. kansasii* predominó en la zona este (7 de 14 enfermos), *M. simiae* en la zona insular (6 de 8 enfermos), *M. xenopi* en la zona norte (4 de 6 enfermos) y *M. lentiflavum* en la zona centro (4 de 5 enfermos).

Tabla 6. Distribución por zonas geográficas de las especies de MNT que produjeron enfermedad.

	Norte	Este	Centro	Sur	Insular
<i>M. avium complex</i>	28	33	23	19	7
<i>M. kansasii</i>	3	7	1	2	1
<i>M. simiae</i>	1	1	0	0	6
<i>M. xenopi</i>	4	2	0	0	0
<i>M. lentiflavum</i>	0	1	4	0	0
<i>M. gordonae</i>	0	0	1	0	2
<i>M. szulgai</i>	0	0	0	2	0
Otros lentos	0	1	1	0	1
<i>M. abscessus</i>	5	3	1	3	7
<i>M. fortuitum</i>	2	2	3	0	3
<i>M. chelonae</i>	5	2	0	2	0
Otros rápidos	1	0	0	1	0
TOTAL	49	52	34	29	27

Se analizaron los distintos factores de riesgo y patologías que podrían facilitar las enfermedades por MNT. Destacar que 31 pacientes (16.2%) no presentaba ninguno de los recogidos. El resto (83,8%) presentaba alguno de ellos y 113 (59%) varios a la vez. Los más habituales se describen en la figura 5. Doce pacientes (6,3%) estaban diagnosticados de fibrosis quística.

Figura 5. Factores de riesgo y enfermedades asociadas.



Se valoró si existía asociación estadísticamente significativa entre los factores de riesgo estudiados y la enfermedad por MNT y en el análisis univariado la mostraron los reflejados en la tabla 7.

Tabla 7. Factores de riesgo en pacientes con criterios de enfermedad por MNT (n=191). Análisis univariado.

	Si	No	p
VIH	9/12 (75%)	182/502 (36,3%)	<0,001
Drogas	8/12 (66,6%)	183/500 (36,6%)	<0,001
Alcohol	10/25 (40%)	181/487 (37,2%)	<0,001
Hepatopatía	8/13 (61,5%)	183/501 (36,5%)	<0,001
Fibrosis quística	12/19 (63,2%)	179/495 (36,2%)	<0,001
Problema social	4/10 (40%)	187/503 (37,2%)	<0,001
Institucionalizado	7/11 (63,6%)	184/502 (36,7%)	<0,001
Bronquiectasias	84/193 (43,5%)	107/321 (33,3%)	<0,001
Corticoides orales	18/36 (50%)	173/478 (36,2%)	<0,001
Otros inmunosupresores	14/34 (41,2%)	177/478 (37%)	<0,001
Uso de nebulizaciones	7/16 (43,8%)	184/498 (36,9%)	<0,001
Lesiones residuales	40/76 (52,6%)	151/436 (34,6%)	<0,001
TB previa	29 /67 (43,3%)	162/446 (36,3%)	<0,001

En el análisis de regresión logística, como se refleja en la tabla 8, mantenían asociación independiente con enfermedad por MNT la presencia de VIH, fibrosis quística o bronquiectasias y el estar institucionalizado, es decir, vivir en residencias para mayores o centros geriátricos.

Tabla 8. Criterios de enfermedad. Análisis de regresión logística.

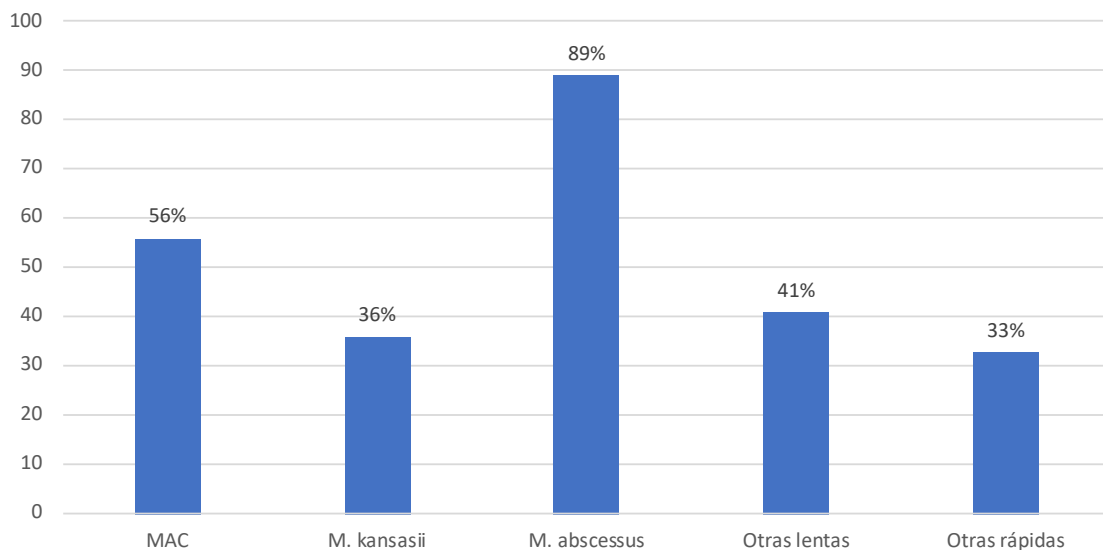
Variable	OR	IC 95%	p
VIH	5,12	1,35-19,44	0,02
Fibrosis quística	2,96	1,12-7,80	0,03
Institucionalizado	5,10	1,30-19,97	0,02
Bronquiectasias	1,66	1,12-2,46	0,01

3.3 Tratamiento.

A pesar de que en 191 pacientes se aceptó el diagnóstico de enfermedad por MNT, sólo se indicó tratamiento en 145 (75,9%). En los restantes 46 pacientes (24,1%) se decidió no comenzarlo por los siguientes motivos: estabilización de síntomas (17 casos), comorbilidades (9 casos), edad avanzada y síntomas no graves (3 casos), decisión del propio paciente (3 casos), tratamiento quirúrgico que se aceptó como curativo (1 caso) o fallecimiento antes de iniciar tratamiento (1 caso); en 12 casos no se especificó el motivo.

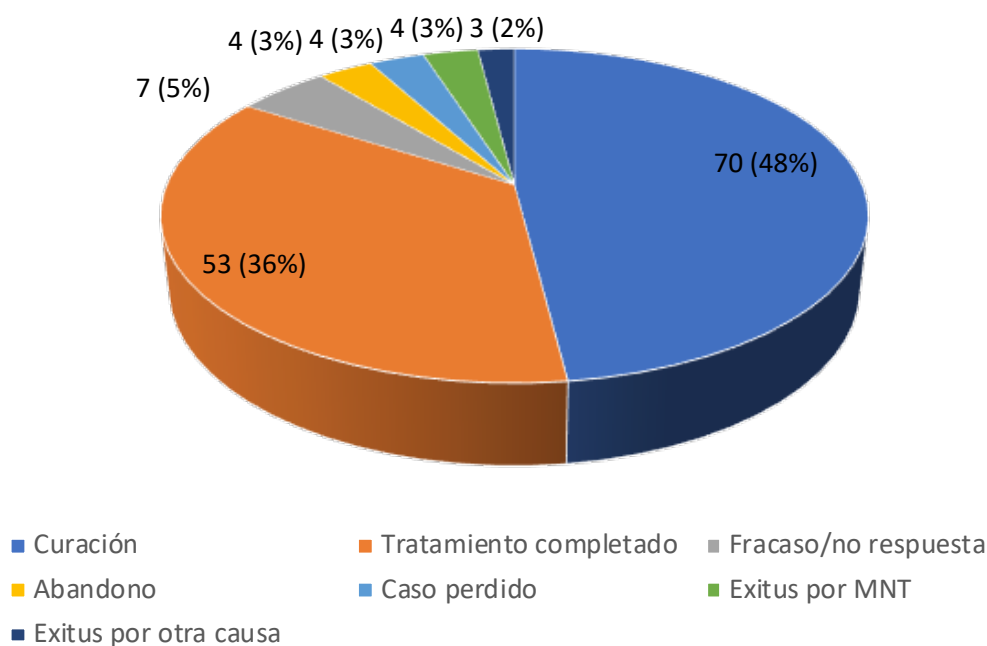
Se realizó antibiograma en 111 (22% del total de las muestras). En los pacientes tratados, se llevó a cabo con mayor frecuencia cuando las especies aisladas eran *M. abscessus* y *M. avium complex* como puede apreciarse en la figura 6.

Figura 6. Antibiograma en pacientes tratados.



En la figura 7 se muestran los resultados del tratamiento; éste fue exitoso, en el 84%, con un porcentaje de fracaso terapéutico de 5%; el 5% fallecieron (3% debido a la enfermedad por MNT y 2% por otras causas). En 13 pacientes (7,2%) se constató recaída.

Figura 7. Resultados del tratamiento.



En la tabla 9 se muestra la relación entre diferentes variables y los resultados del tratamiento instaurado, apreciándose como en los pacientes con *M. abscessus* y con factores de riesgo, la probabilidad de tener éxito era significativamente menor. En el análisis de regresión logística, mantenía asociación independiente con el tratamiento exitoso, no tener factores de riesgo [OR=7,25 IC 95 % 0,93-56,44, p=0,04].

Tabla 9. Variables analizadas y su relación con el tratamiento exitoso.

			p
Edad	≤65	85,1% (74/87)	0,52
	>65	81% (47/58)	
Sexo	Hombre	84,2% (64/76)	0,79
	Mujer	82,6% (57/69)	
Extensión radiológica	Unilateral	76,9% (10/13)	0,64
	Bilateral	82,5% (47/57)	
Especie	<i>M. avium</i>	82,3% (65/79)	0,04
	<i>M. kansasii</i>	85,7% (12/14)	
	<i>M. abscessus</i>	47,1% (8/17)	
	Otras de crecimiento lento	89,5% (17/19)	
	Otras de crecimiento rápido	93,8% (15/16)	
Factores de riesgo	Si	80% (92/115)	0,03
	No	96,7% (29/30)	
Tabaquismo	No fumador	82,2% (60/73)	0,92
	Exfumador	84,8% (39/46)	
	Fumador	84,6% (22/26)	

3.3.1 Enfermedades por micobacterias de crecimiento lento.

3.3.1.1 Enfermedad por *M. avium complex*.

Se registraron 110 casos de enfermedad ocasionada por *Mycobacterium avium complex* (MAC). De ellos, 44 se correspondieron con *M. avium*, 46 con *M.*

intracellulare y 9 con *M. chimaera*. En los otros 11 casos tan solo se especificaba MAC.

Hubo diferencias geográficas dentro de las distintas especies de MAC, destacando predominio de *M. avium* en zona norte y centro y de *M. intracellulare* en zona este y sur. También llama la atención una clara concentración de los casos de *M. chimaera* en la zona este. Estas variaciones se pueden observar en la tabla 10.

Tabla 10. Distribución geográfica de *Mycobacterium avium complex*.

	Zona norte		Zona centro		Zona este		Zona sur		Zona insular		Total
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
<i>M. avium</i>	16	36	14	32	5	11	4	9	5	11	44
<i>M. intracellulare</i>	11	24	6	13	13	28	14	30	2	4	46
<i>M. chimaera</i>	1	11	-	-	8	89	-	-	-	-	9

La edad media de los pacientes fue de 61,7 años (3-89) sin observarse variaciones significativas entre las distintas especies. Sesenta (55%) eran varones y 50 (45%) mujeres. Mientras que en *M. avium* y *M. chimaera* predominaron en varones, los casos de enfermedad por *M. intracellulare* fueron más frecuentes en mujeres.

Las variaciones de edad y sexo se muestran en la tabla 11.

Tabla 11. Edad y sexo de los casos de *Mycobacterium avium complex*.

	Edad media	Varones		Mujeres	
		N	%	N	%
Total	61.7	60	55	50	45
<i>M. avium</i>	59.1	28	64	16	36
<i>M. intracellulare</i>	63.1	18	39	28	61
<i>M. chimaera</i>	60.2	8	89	1	11

Ciento tres (94%) eran españoles y 7 pacientes (6%) eran extranjeros. Noventa y seis (87%) tenían algún factor de riesgo para desarrollar la enfermedad siendo los que se muestran en la tabla 12 los más destacados.

Tabla 12. *Mycobacterium avium complex* y factores de riesgo.

	Número	%
Bronquiectasias	54	49
EPOC	27	24
TB previa	22	20
Lesiones residuales	21	19
Corticoides orales	15	14
VIH	10	9
Asma bronquial	9	8
Otros inmunosupresores	8	7
Alcohol	7	6
DM	7	6
Fibrosis quística	5	4
Sin factores de riesgo	14	13

En el estudio univariado, ser VIH positivo se asociaba significativamente con aislamiento de *M. avium*, tener bronquiectasias con *M. intracellulare* y la

toma de corticoides sistémicos u otros inmunosupresores o con *M. chimaera*, hallazgos que se muestran en la tabla 13.

Tabla 13. Factores de riesgo en pacientes con criterios de enfermedad por MAC (n=110). Análisis univariado.

	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. chimaera</i>	p
VIH	2,2%	20,5%	0%	0,009
Fibrosis quística	2,2%	6,8%	0%	0,43
Bronquiectasias	60,9%	43,2%	11,1%	0,02
EPOC	21,7%	25%	33,3%	0,75
Asma bronquial	8,7%	11,4%	0%	0,55
Ingreso previo	17,4%	13,6%	33,3%	0,36
TB previa	26,1%	13,6%	22,2%	0,34
Alcohol	8,7%	0%	11,1%	0,12
DM	4,3%	2,3%	11,1%	0,47
Corticoides orales	8,7%	6,8%	55,6%	<0,001
Otros inmunosupresores	2,2%	4,5%	55,6%	<0,001
Lesiones residuales	21,7%	9,1%	22,2%	0,23

La enfermedad se localizó a nivel pulmonar en 100 casos (91%) y hubo 10 presentaciones extratorácicas: 6 en adenopatías, 2 en sangre, 1 en médula ósea y 1 cutánea (en 7 *M. avium* fue el responsable).

A 109 (99,1%) de los pacientes se les realizó radiografía de tórax y a 87 (79 %) TC y/o TCAR.

Los hallazgos descritos con más frecuencia se exponen en la tabla 14.

Tabla 14. Casos de *Mycobacterium avium complex* y su presentación radiológica.

	Número	%
Afectación bilateral	92	84
Bronquiectasias	59	54
Nódulo/micronódulo	47	43
Infiltrado/condensación	42	38
Tracto fibroso	32	29
Árbol en brote	30	27
Cavitación	16	14
Atelectasia	15	13
Derrame pleural	4	4

Aunque no se encontró ninguna significación estadística al comparar las distintas especies de MAC con las diferentes formas de presentación radiológica cabe destacar que la cavitación fue especialmente frecuente en los casos de enfermedad por *M. chimaera*, como se muestra en la tabla 15.

Tabla 15. Casos de *Mycobacterium avium complex* y su presentación radiológica. Análisis univariado.

	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. chimaera</i>	<i>p</i>
Nódulos	41,3%	45,5%	33,3%	0,78
Bronquiectasias	54,3%	54,5%	22,2%	0,18
Cavitación	15,2%	11,4%	33,3%	0,25
Árbol en brote	19,6%	31,8%	22,2%	0,40
Infiltrado	28,3%	45,5%	44,4%	0,22
Derrame pleural	2,2%	6,8%	0%	0,43

Treinta y cuatro pacientes (31%) presentaron baciloscopia positiva y aunque no se apreciaron diferencias significativas, el porcentaje era mayor para *M. intracellulare* y *M. chimaera* como se observa en la tabla 16.

Tabla 16. *Mycobacterium avium complex* y baciloscopia positiva. Análisis univariado.

	<i>M. intracellulare</i>	<i>M. avium</i>	<i>M. chimaera</i>	p
Baciloscopia positiva	39,1%	22,7%	33,3%	0,24

Se realizó antibiograma en 61 casos (55%). Los fármacos más analizados fueron claritromicina (testado en 58 ocasiones), rifampicina y etambutol. La resistencia a quinolonas era elevada (87% para moxifloxacino, 90% para ciprofloxacino) y entre los macrólidos era mayor para azitromicina que claritromicina (36% versus 3%), como se muestra en la tabla 17.

Tabla 17. Antibiograma para *Mycobacterium avium complex*.

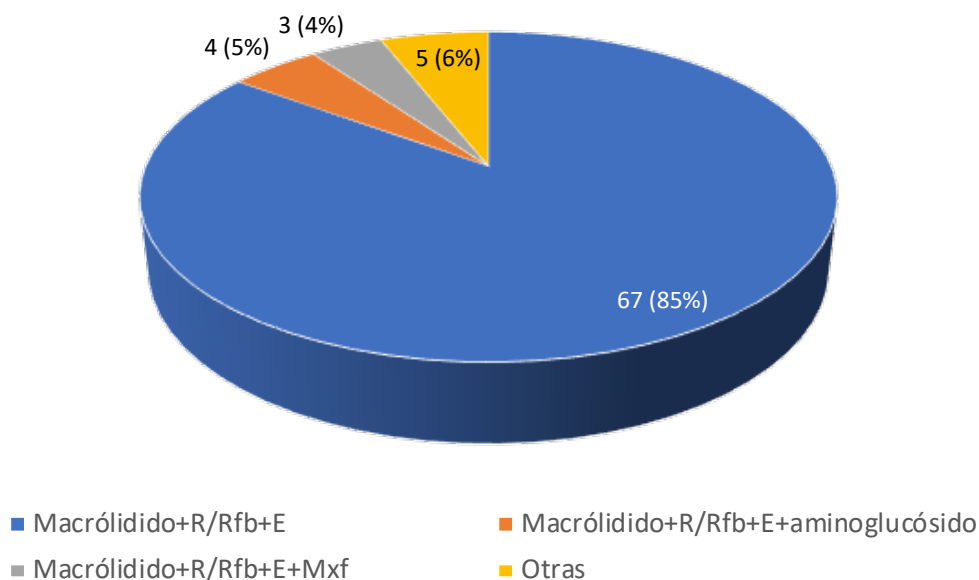
	Número	Sensibilidad (%)
Claritromicina	58	97
Rifampicina	30	17
Etambutol	29	41
Ciprofloxacino	20	10
Amikacina	18	67
Moxifloxacino	15	13
Azitromicina	14	64
Linezolid	13	23

Se realizó tratamiento específico en 79 pacientes (72%). Las pautas de tratamiento se exponen en la tabla 18 siendo las que aparecen en la figura 8 las más habituales. La duración fue de periodos de tiempo superiores a los 12 meses.

Tabla 18. Pautas de tratamiento para *Mycobacterium avium complex*.

	Casos	%
Claritromicina-rifampicina-etambutol	38	48
Azitromicina-rifampicina-etambutol	22	28
Claritromicina-rifampicina-etambutol-aminoglicosido	4	5
Claritromicina-rifampicina-etambutol-moxifloxacino	3	4
Claritromicina-etambutol-moxifloxacino	2	3
Claritromicina-etambutol-estreptomina	1	1
Claritromicina-etambutol-cotrimoxazol	1	1
Azitromicina-etambutol-protionamida	1	1
Claritromicina-ciprofloxacino	2	3
Azitromicina-etambutol	1	1
Azitromicina-rifabutina	1	1
Azitromicina-moxifloxacino	1	1
Claritromicina en monoterapia	1	1
Etambutol en monoterapia	1	1

Figura 8. Pautas de tratamiento más frecuentes para *Mycobacterium avium* complex.



La pauta de tratamiento se cumplimentó de forma diaria en 75 pacientes (94,9%) y los 4 restantes en un régimen de 3 días a la semana.

Se describió toxicidad por el tratamiento en 15 casos (19%): digestiva en 9 (11,4%), cutánea en 4 (5,1%) y hepática en 2 (2,5%). También se describieron casos de fiebre, hipoglucemia, anemia, alteración oftalmológica, neuropatía o acúfenos. Estos efectos secundarios obligaron a modificar la pauta de tratamiento en 4 pacientes (5,1%). En otros 10 casos (12,6%) se modificó el tratamiento inicial por evolución irregular una vez realizadas las primeras revisiones.

Se realizó revisión posterior en 75 de los 79 pacientes con tratamiento (95%) y la evolución final se refleja en la tabla 19. En el 82% de los pacientes el tratamiento se consideró exitoso.

Tabla 19. Evolución final de los pacientes tratados.

	Número	%	
Curación	36	46	83
Tratamiento completado	29	37	
Fracaso / No respuesta	4	5	
Abandono	2	2	
Caso perdido	4	5	
Fallecimiento	4	5	

De los 4 fallecimientos 1 se produjo por progresión de la micobacteriosis, otro era un paciente VIH coinfectado con *P. jirovecii* y citomegalovirus, y los otros dos por causa tumoral.

No se encontró relación entre las distintas especies de MAC y la evolución final tras el tratamiento, pero sí entre las distintas pautas de tratamiento con un resultado significativamente más favorable para aquellas que incluían azitromicina, como se observa en la tabla 20.

Tabla 20. Tratamiento exitoso para *Mycobacterium avium complex*.

	Tratamiento exitoso	p
Azitromicina+R+E	86,4%	0,009
Claritromicina+R+E	75,7%	

Dentro de los 31 pacientes en los que no se realizó tratamiento se revisaron de forma posterior 22 (71%), y en la siguiente tabla se muestran las diferencias con los pacientes tratados, observándose una tasa de curación o tratamiento completado significativamente inferior.

Tabla 21. Comparación de la evolución de los casos de *Mycobacterium avium complex* tratados y no tratados.

	Tratados		No tratados		p
	Número	%	Numero	%	
Curación	36	46	5	16	<0.001
Tratamiento completado	29	37	8	26	
Fracaso / Progresión	4	5	1	3	
Abandono	2	2	0	0	
Caso perdido	4	5	13	42	
Fallecimiento	4	5	4	13	

Entre los 4 fallecidos dentro de los pacientes sin tratamiento este fue atribuido a otros motivos en las 4 ocasiones.

3.3.1.2 Enfermedad por *M. kansasii*.

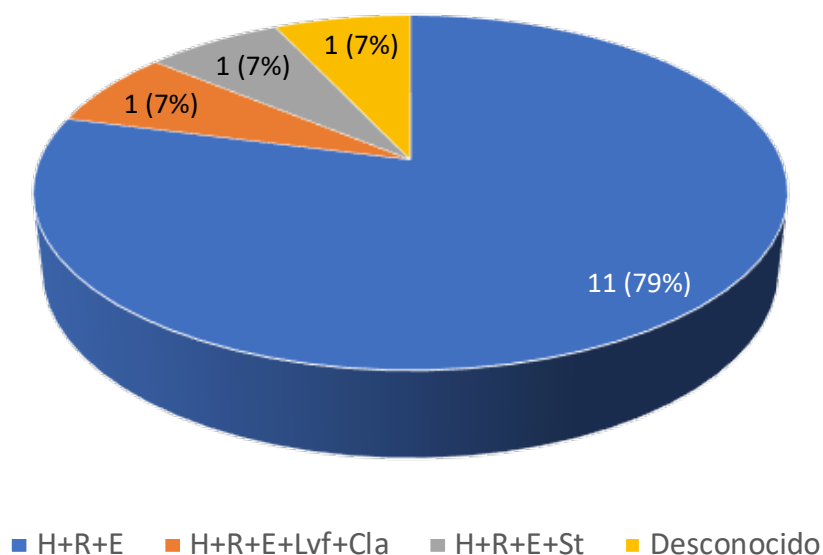
Hubo 14 casos de enfermedad por *M. kansasii*. 12 resultaron enfermedad pulmonar y 2 presentación extratorácica (1 adenopática y 1 articular, con aislamiento en líquido sinovial).

Entre las presentaciones radiológicas lo más destacado fueron la existencia de cavitaciones y/o infiltrados, ambos en 7 ocasiones.

Se realizó antibiograma en 5 casos. En todos ellos se testó rifampicina que resultó sensible. No se realizó sensibilidad a macrólidos en ninguno de ellos.

Se trataron todos los casos y las pautas de tratamiento y su frecuencia se observan en la figura 9 siendo la combinación de isoniazida, rifampicina y etambutol la más comúnmente utilizada.

Figura 9. Pautas de tratamiento para *M. kansasii*.



Se produjeron efectos secundarios con el tratamiento en 3 casos. En una ocasión fiebre, atribuida a rifampicina, y en otra un cuadro de vértigo que desapareció al retirar la isoniazida; en ambos casos fue preciso modificar la pauta terapéutica inicial. El tercer caso fue una alteración hepática leve que no obligó a modificar el tratamiento.

La duración del tratamiento, en todos los casos fue de al menos 9 meses, y en 8 de ellos se complementaron 12 meses después de los cultivos negativos.

En cuanto a la evolución final, fue exitosa en 12 casos (9 casos con curación y otros 3 con tratamiento completado). Un paciente abandonó el tratamiento sin realizar revisiones posteriores y otro se consideró perdido, por traslado a otro centro una vez iniciado el tratamiento.

Los resultados más importantes se destacan en la tabla 22.

Tabla 22. Características de los pacientes con enfermedad por *Mycobacterium kansasii*.

	Número	%
Casos	14	100
Enfermedad pulmonar	12	86
Enfermedad extratorácica	2	14
Baciloscopia positiva	9	64
Antibiograma	5	36
Sensible a R	5	100
Tratamiento	14	100
Pauta H+R+E	11	79
Otra pautas correctas	2	14
Cambio de tratamiento	2	15
Toxicidad	3	21
Revisión posterior	13	93
Curación	9	64
Tratamiento completado	3	21
Abandono	1	7
Caso perdido	1	7

3.3.1.3 Enfermedades por otras micobacterias de crecimiento lento.

En la tabla 23 se resumen los casos de enfermedades por otras micobacterias de crecimiento lento, los pacientes tratados en cada especie, los antibiogramas realizados y las pautas de tratamiento, además del porcentaje de los pacientes con evolución exitosa. La duración del tratamiento fue superior a los 12 meses.

Tabla 23. Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento.

Especie	Casos de enfermedad	Tratados	Antibiograma		Pautas tratamiento		Tratamiento exitoso
			n	S	n	Pauta	
<i>M. simiae</i>	8	8 (100%)	2 (25%)	Cla, Cs, Azt	3 3 2	R+E+Azt R+E+Cla R+E+Cla+Mxf	88%
<i>M. xenopi</i>	6	6 (100%)	4 (67%)	Cla, R, H	1 1 1 1 2	R+Cla+Mxf+H R+E+Azt+Mxf R+E+Cla+Mxf R+E+Cla R+E+Cla+H	100%
<i>M. lentiflavum</i>	5	1 (20%)	2 (40%)	Cla, Mxf	1	Rfb+Cla+Amk	0%
<i>M. goodnae</i>	3	0	0				100%
<i>M. szulgai</i>	2	2 (100%)	1 (50%)	R	2	R+E+Cla	100%
<i>M. marinum</i>	1	1 (100%)	0		1	R+E+Cla	100%
<i>M. parascrofulaceum</i>	1	1 (100%)	1 (100%)	Cla, E	1	Rfb+E+Azt	100%
<i>M. stomatepiae</i>	1	0	1 (100%)	Cla			0%

3.3.2 Enfermedad por micobacterias de crecimiento rápido.

3.3.2.1 Enfermedad por *M. abscessus*.

Hubo 19 casos de enfermedad por *M. abscessus* de los cuales 18 presentaron enfermedad torácica y 1 fue un absceso mamario. Seis de ellos tenían diagnosticada fibrosis quística.

La presentación radiológica más habitual fue la presencia de bronquiectasias (14 casos) seguido de árbol en brote, infiltrados y/o patrón micronodular. Dos pacientes presentaron cavitación y uno derrame pleural.

Se realizó antibiograma en 17 ocasiones, los porcentajes de sensibilidad de cada fármaco se representan en la tabla 24.

Tabla 24. Antibiograma de *Mycobacterium abscessus*.

	Sensibilidad (%)
Amikacina	90
Cefoxitina	80
Imipenem	75
Linezolid	71
Tigeciclina	67
Claritromicina	62
Cotrimoxazol	50
Ciprofloxacino	25
Moxifloxacino	12
H-R-P-E	0

Se trataron 17 de los 19 pacientes. Los dos casos no tratados tenían comorbilidades y ambos se revisaron de forma posterior. En uno hubo negativización espontánea de los cultivos y el otro continuó con cultivos positivos, considerándose una infección crónica.

En los 17 casos tratados se realizaron 13 pautas diferentes. Todas ellas incluyeron un mínimo de 3 fármacos excepto el absceso mamario que tras un drenaje quirúrgico recibió tratamiento únicamente con 2 fármacos. La pauta más utilizada fue claritromicina, linezolid y amikacina nebulizada, en 4 ocasiones. A esta triada se le asociaron otros fármacos en otras 3 ocasiones.

Tabla 25. Fármacos utilizados para el tratamiento de *Mycobacterium abscessus*.

	Número	%
Claritromicina	11	65
Amikacina IV-IM	10	59
Linezolid	10	59
Amikacina nebulizada	8	47
Moxifloxacino	6	35
Cefoxitina	5	29
Meropenem	5	29
Imipenem	3	18
Tigeciclina	3	18
Ciprofloxacino	3	18
Otros fármacos	3	18

Se constató toxicidad en 7 casos: 3 problemas digestivos, 2 alteraciones neurológicas, 1 anemia y 1 hipoacusia.

La duración del tratamiento osciló entre los 4 meses y más de 2 años.

Se revisaron de forma posterior todos los pacientes tratados, con la siguiente evolución: en 8 caso (47%) tratamiento exitoso (5 curación, 3 tratamiento completado), 4 fracaso terapéutico, 2 casos perdidos y 2 fallecimientos (uno por la propia micobacteriosis y otro por una neoplasia en progresión). En un caso se mantenía el tratamiento una vez terminado el estudio.

El resumen global, se representan en la siguiente tabla.

Tabla 26. Características de los pacientes con enfermedad por *Mycobacterium abscessus*.

	Número	%
Casos	19	100
Enfermedad pulmonar	18	95
Absceso	1	5
Baciloscopia positiva	8	42
Fibrosis quística	6	32
Antibiograma	17	89
Tratamiento	17	89
Toxicidad	7	41
Revisión posterior	18	95
Curación	5	29
Tratamiento completado	3	18
Fracaso terapéutico	4	24
Caso perdido	2	12
Fallecimiento	2	12
En tratamiento	1	5

3.3.2.3 Enfermedades por otras micobacterias de crecimiento rápido.

En la tabla 27 se resumen los casos de enfermedades por otras micobacterias de crecimiento rápido, los pacientes tratados en cada especie, los antibiogramas realizados y las pautas de tratamiento, además del porcentaje de los pacientes con evolución exitosa. La duración de tratamiento osciló entre los 4 y los 16 meses.

Tabla 27. Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento rápido.

Especie	Casos de enfermedad	Tratados	Antibiograma		Pautas tratamiento		Tratamiento exitoso
			n	S	n	Pauta	
<i>M. fortuitum</i>	10	7 (70%)	6 (60%)	Cl, Mxf, Lfx, Cpx	1 1 1 1 1 2	Cpx+Cl+R+H Mxf+R+Ctx Lfx+Amk+Mrp Lfx+Cl Cpx+Amk+R+Ctx R+H+E	100%
<i>M. chelonae</i>	9	8 (89%)	1 (11%)	H, Cpx	2 1 1 1 1 1 1	Cl+Cpx+R Cl+Cpx Cl+Dxc Cl+Dxc+H Cl+Mrp Azt+Lfx Azt+R+E	88%
<i>M. mucogenicum</i>	1	0	0				0%
<i>M. smegmatis</i>	1	1 (100%)	0		1	Azt+R+E	100%

4. DISCUSIÓN.

4.1 Denominación.

Aunque hay muchas formas de referirse a este tipo de micobacterias⁴⁶, todas ellas con una posible justificación, parece existir una progresiva tendencia, especialmente a nivel internacional, a referirse a ellas como micobacterias no tuberculosas (MNT)⁴⁷, término empleado por primera vez por Wolinsky en 1979. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), en una revisión que data del año 1998, recomienda la utilización de micobacterias ambientales para la denominación global del grupo. Posteriormente el Dr. Casal, desde el Grupo de Estudio de las Infecciones por Micobacterias (GEIM), perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), hace una revisión de todas las posibles denominaciones, postulando tras una completa explicación el término de micobacterias atípicas como el más adecuado, por tratarse de la denominación que menos controversia genera en su acepción⁴⁸. Pese a las explicaciones de los diferentes profesionales, mantenemos el término de MNT por su aceptación internacional que puede facilitar la búsqueda de referencias bibliográficas.

4.2 Epidemiología.

Al no tratarse de una enfermedad de declaración obligatoria y que en muchas series no queda del todo aclarado si se refieren a casos de aislamiento o enfermedad, gran parte de los estudios epidemiológicos probablemente subestimen la incidencia real de estos microorganismos⁴⁹. A nivel nacional se

dispone de las publicaciones realizadas por la Dra. Martín Casabona, quién logró la participación de 26 laboratorios microbiológicos de 17 Comunidades Autónomas, pudiendo analizar la distribución de más de 10.000 aislamientos durante un periodo de 20 años (1976-1996)¹³. También desarrolló estudios a nivel internacional que confirman la existencia de variación geográfica de los aislamientos⁵⁰. Otros estudios epidemiológicos muestran una clara influencia geográfica también en los casos de enfermedad. Al revisar en nuestra serie el número total de aislamientos (515 casos) encontramos que un alto porcentaje de ellos (37%) cumplían criterios de enfermedad, proporción superior a otras previas donde oscilaba entre un 17 y un 26%¹⁴. Igualmente, la especie más frecuente resultó ser *M. avium complex* (MAC), lo cual discrepaba respecto a las series nacionales anteriores, donde lo era *M. gordonae*¹³. Estas diferencias podrían estar motivadas por la existencia de un sesgo en la inclusión, con la tendencia por parte de los investigadores participantes en el estudio a incluir especialmente aquellos aislamientos asociados a criterios de enfermedad. Por dicho motivo decidimos utilizar únicamente estos últimos en las comparaciones realizadas.

4.2.1 Especie.

Como se aprecia en los resultados, MAC fue el grupo causante de enfermedad con mayor representación a nivel global y también en cada una de las zonas geográficas. Estos resultados se asemejan a lo descrito en un estudio epidemiológico internacional⁵¹ realizado en varios países europeos.

Tan solo se encuentran algunas excepciones a la predominancia de MAC. Un estudio realizado en Grecia (años 2004-2006), mostró mayor porcentaje de *M.*

fortuitum (62%)⁵². En otro, llevado a cabo en Croacia, el germen más habitual era *M. xenopi* (años 2006-2010)⁵³, y finalmente en un trabajo realizado en la población de Londres (años 2000-2007) predominaba *M. kansasii*⁵⁴.

Esta mayor presencia de MAC parece ir aparejada a una cierta disminución en la enfermedad ocasionada por *M. kansasii*. Mientras que en un estudio desarrollado en España entre 1989 y 1997, con el análisis de casi 90 enfermos, *M. kansasii* resultó ser el responsable del mayor número de casos en pacientes VIH negativos¹⁰, en nuestra serie quedó relegado al tercer lugar por detrás de MAC y *M. abscessus*, con tan solo 14 casos. Esta tendencia también parece observarse en otros estudios a nivel europeo⁵⁵.

4.2.2 Zona geográfica.

Los resultados en la distribución geográfica también merecen una mención. Aunque *M. intracellulare* fue el más frecuente dentro de **MAC**, *M. avium* fue el más habitual en la zona norte y centro. Junto con estas dos especies de MAC, recientemente se han descrito un tercer grupo al que denominan MAC "X"⁵⁶ y donde se incluyen al menos 8 especies menos frecuentes de MAC⁵⁷: *M. chimaera*, *M. colombiense*, *M. vulneris*, *M. marseillense*, *M. yongonense*, *M. arosiense*, *M. indicus pranni* y *M. timonense*. Cabe destacar la presencia de 9 casos de *M. chimaera* en nuestra serie, 8 de ellos concentrados en la zona este (ciudad de Barcelona). Los aislamientos de esta micobacteria suelen estar asociados a la realización previa de técnicas quirúrgicas cardíacas y son reducidos a nivel mundial⁵⁸.

Por otro lado, la enfermedad por *M. kansasii* tuvo mayor representación en la zona este. Clásicamente esta enfermedad predominaba en la zona norte de España, como se puede observar en un estudio realizado en el centro urbano de Bilbao, donde en un periodo de 9 años pudieron incluir más de 300 aislamientos, 220 de ellos con criterios de enfermedad, alcanzado una tasa de prevalencia de hasta 8 casos por 100.000 habitantes⁵⁹, muy superior al declarado por las comunidades limítrofes. Estudios más recientes realizados en el País Vasco ponen de manifiesto que MAC es actualmente, el grupo más frecuente, aunque las tasas de aislamientos y de enfermedad así como las especies más frecuentemente detectadas difieren mucho entre hospitales cercanos⁶⁰.

Hubo también, un importante número de casos de enfermedad por *M. simiae* en la zona insular, concretamente en Gran Canaria. En algunos países, esta micobacteria tiene una representación importante (Israel, Cuba)⁶¹ e incluso hay series donde es el germen más frecuente entre las especies que producen enfermedad⁶². Por el contrario, la descripción de casos a nivel nacional es escasa y en el contexto de pacientes con inmunodepresión^{63,64}. Existe una amplia revisión al respecto del Dr. García-Martos, donde se describen las peculiaridades de esta bacteria⁶⁵. Pese a ello resulta difícil llegar a explicar este hallazgo epidemiológico, aunque se ha teorizado que la temperatura de los sistemas de distribución del agua, especialmente elevada por la climatología y disposición podría tener relación con este hecho.

No observamos otras grandes variaciones en el resto de micobacterias de crecimiento lento, aunque había cierto predominio de los casos de *M. lentiflavum* en la zona centro y de *M. xenopi* en la zona norte, coincidiendo estos datos con los del estudio ya referido de la Dra. Martín-Casabona⁴⁹.

En cuanto a las micobacterias de crecimiento rápido, el responsable del mayor número de casos resultó *M. abscessus*, como ya se recoge en las referencias epidemiológicas mencionadas con anterioridad. Este predominio resultó más intenso en la zona insular. No encontramos claras diferencias en la distribución geográfica de *M. fortuitum* y *M. chelonae* (este último, más prevalente en la zona norte). Aunque están publicados casos de infección por *M. chelonae* en relación con la utilización de broncoscopios previamente contaminados⁶⁶, en nuestra serie ninguno tenía este origen.

4.2.3 Datos socio demográficos.

La **edad media** de nuestra serie fue de aproximadamente 65 años, similar a la descrita en otros estudios¹⁴, con predominio en el **sexo** masculino, salvo en *M. intracellulare*, dentro de MAC, en el que las mujeres representaban el 61%. El predominio masculino es lo habitual en la mayoría de las series, si bien existen varias excepciones, especialmente en series norteamericanas⁶⁷. No encontramos diferencias importantes de edad entre los distintos tipos de micobacterias analizados.

Hay una tendencia clásica a señalar que las enfermedades por MNT son predominantes en el **medio urbano**⁶⁸. Se relaciona con la disponibilidad de agua

potable, que parece ser una de las mayores fuentes de exposición a este tipo de bacterias⁶⁹. En nuestra serie, el porcentaje de enfermos en el medio urbano (núcleos poblaciones de más de 10.000 habitantes) fue del 86%. Aunque parezca una cifra significativa, realmente no lo es. Según referencias del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación en el año 2019 tan solo un 16% de la población española estaba censada en el medio rural⁷⁰. Este hecho podría justificar por si solo esta desproporción. Al no existir transmisión persona-persona, excepto en contadas excepciones, el hacinamiento del medio urbano no sería un factor influyente. Además, la potabilización y distribución del agua se realiza en todo el territorio nacional, aunque se trate de pequeños núcleos rurales y la disponibilidad de distintos tratamientos predisponentes (trasplante, esteroides, inmunodepresores...) alcanza también a toda la población de forma independiente a su lugar de residencia.

Al contrario de los que ocurre con *Mycobacterium tuberculosis*⁷¹ no parece que la **inmigración** sea un factor influyente en el número de aislamientos ni en el desarrollo de enfermedad por MNT. En nuestra serie, el porcentaje de inmigrantes no alcanzó el 7%, dato por debajo de la proporción de inmigrantes actuales en nuestro país, que en el año 2020 suponía un 11,4% de la población general según los datos del Instituto Nacional de Estadística⁷². Aunque es un número reducido, tampoco hallamos relación entre estos casos en inmigrantes con las distintas especies responsables de la enfermedad.

En cuanto la **edad pediátrica**, está descrito un aumento progresivo tanto en el número de aislamientos como de casos⁷³. Lo más habitual es la linfadenitis,

la afectación pulmonar y la diseminada en niños inmunodeprimidos⁷⁴. Según señalan expertos en el tema, el 90% de las linfadenitis por micobacterias en niños estarían ocasionadas por MNT y el otro 10% sería por tuberculosis, justo al contrario de lo que ocurre en los adultos⁶⁹. Esta diferencia debe ser considerada desde el punto de vista terapéutico, dado que la resección quirúrgica en caso de afectación por MNT podría evitar la realización de tratamientos prolongados y con notables limitaciones. En nuestra serie hay 5 casos de enfermedad en edad pediátrica, 4 casos debidos a MAC y uno a *M. abscessus*; en 4 de ellos se realizó tratamiento quirúrgico.

4.3 Localización de la enfermedad.

La **enfermedad pulmonar** fue la forma de presentación más habitual en un 90 % de los casos, porcentaje más elevado que lo descrito en la bibliografía¹. Quizás la realización del estudio por parte de una sociedad científica constituida principalmente por neumólogos pueda justificar, en parte, este hallazgo. El adecuado control actual de los pacientes con VIH también ha podido disminuir el número de casos con afectación diseminada. Llama la atención una serie francesa donde la enfermedad extratorácica (46%) era similar a la pulmonar (54%)¹⁴, con un 23% de casos con enfermedad cutánea, un 10% de enfermedad diseminada y un 8% de enfermedad adenopática; el elevado porcentaje de formas cutáneas podría justificarse por el gran número de casos de enfermedad por *M. marinum* que representaba el 13,5% de los aislamientos. Además, observaron un aumento marcado de las formas adenopáticas especialmente en niños, lo cual ponen en relación con el cese de la vacunación BCG de forma sistemática en esta población. Ya existen referencias previas del posible factor

protector de esta vacuna para el desarrollo de enfermedad por MNT basada en el impulso inmune que genera⁷⁵.

Dentro de las **formas extratorácicas**, la presentación adenopática (8 casos) y la cutánea (5 casos) fueron las más frecuentes. También hubo aislamientos en sangre, médula ósea, absceso mamario, líquido sinovial y líquido biliar. La micobacteria predominante fue MAC (10 ocasiones) seguido de *M. chelonae* (en otras 4). La edad media de este grupo fue inferior al resto de la serie, especialmente por estar incluidos niños y pacientes con VIH.

4.4 Factores de riesgo.

Ya desde hace muchos años se vienen buscando factores que puedan favorecer no solo el alza en el número de aislamientos de MNT sino también el desarrollo de enfermedad. En un principio se encontraron factores comunes al desarrollo de la enfermedad tuberculosa (alcohol, diabetes, neoplasias, neumoconiosis)⁷⁶. También se relacionaron con distintas actividades profesionales como la minería, soldadores o pintores⁷⁷. La cronicidad de las enfermedades respiratorias, especialmente la EPOC, la fibrosis quística y las bronquiectasias⁴⁷, supuso un factor relevante en el aumento total de enfermos, así como la aparición del VIH y la utilización de tratamientos inmunodepresores⁷⁸. En consonancia con lo anteriormente expuesto, en nuestra serie, se aprecia un elevado porcentaje de enfermedad respiratoria crónica: bronquiectasias (44%) y EPOC (26%); un 6% tenían fibrosis quística y solo un 5% estaban infectados por VIH. Estas enfermedades concomitantes (a excepción de la EPOC), junto con estar ingresados en instituciones sanitarias,

se asociaron de manera independiente con la posibilidad de padecer enfermedad por MNT. No sabemos a qué atribuir este último factor de riesgo y no existen estudios sobre la relación entre vivir en un centro socio sanitario y padecer enfermedad por MNT. Este sí es un factor constatado para *M. tuberculosis* ya que vivir en una misma residencia aumenta la posibilidad de contagio, problema que en principio no existe para MNT. Finalmente destacar que un 16% de los enfermos no tenía ninguno de los factores de riesgo analizados, por lo que no podemos descartar este tipo de enfermedades en población previamente sana.

En comparación con otras series se apreció un menor porcentaje de pacientes infectados por VIH, que podría justificarse por el uso de terapias antirretrovirales y la utilización profiláctica de azitromicina en pacientes con inmunodepresión severa⁷⁹. Aunque es bien conocida la relación de la enfermedad por MNT con la fibrosis quística y su pronóstico⁸⁰, en nuestra serie el número de casos fue reducido, lo que también podría explicarse por la utilización progresiva de la azitromicina de forma crónica en estos pacientes⁸⁰.

Otros factores de riesgo más específicos, como el reflujo gastroesofágico (relacionado con la enfermedad por micobacterias de crecimiento rápido) o ciertas alteraciones musculoesqueléticas, no fueron analizados en nuestro estudio.

4.5 Estudios complementarios.

4.5.1 Estudios radiológicos.

Se realizó TC y/o TCAR en un 80% de los casos. Dado que uno de los criterios diagnósticos de enfermedad se basa en los hallazgos radiológicos es importante optimizar la interpretación de estas alteraciones y parece demostrado que la TC/TCAR aporta ventajas respecto a la radiografía de tórax⁸¹. Aunque son muchas las recomendaciones de realizar TC/TCAR tanto al diagnóstico como una vez finalizado el tratamiento esta indicación debe de realizarse de forma individualizada. Una presentación clínica compatible, lesiones radiológicas evidentes en la radiografía convencional y unos claros criterios microbiológicos pueden ser suficientes en algunos casos.

Los hallazgos radiológicos torácicos habituales de los enfermos por MNT son muy variados y al mismo tiempo inespecíficos⁸². Hay múltiples estudios que intentan relacionar ciertas lesiones radiológicas con la existencia de enfermedad y a la vez, diferenciarlas de la tuberculosis en aquellos casos con baciloscopia positiva⁸³. Incluso llegan a asociar determinadas alteraciones radiológicas con la existencia de una especie concreta de MNT. En un artículo japonés describían que cuando coincidían bronquiectasias con nódulos centrolobulillares, se aislaba MAC en un 50% de los casos⁸⁴, motivo por el que recomendaban realizar estudios para descartar micobacteriosis en esta situación.

En nuestra serie obtuvimos hallazgos similares, así las bronquiectasias eran las alteraciones radiológicas más frecuentes en este tipo de micobacterias con una distribución predominantemente bilateral. La existencia de

bronquiectasias fue especialmente elevada en el grupo de *M. abscessus* (74%) y de MAC (54%), en los cuales también resultó relevante la presencia de "árbol en brote". Mientras los casos de enfermedad por MAC tenían escaso porcentaje de cavitación (14%), este resultó del 66% en los casos enfermedad por *M. xenopi* y del 50% en los casos de *M. kansasii*. Se describieron infiltrados/condensación en un 50% de los casos de enfermedad por *M. simiae* y *M. kansasii*. La presentación nodular/micronodular fue importante en el grupo de MAC (43%) y en las de crecimiento rápido distintas de *M. abscessus* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*). La existencia de derrame pleural únicamente se presentó en un 4% de todos los casos y la descripción de adenopatías mediastínicas se realizó de forma muy puntual. Por tanto, estos dos últimos hallazgos, muy habituales en la tuberculosis, no tuvieron relevancia en nuestra serie.

4.5.2 Estudios microbiológicos.

En cuanto a los estudios microbiológicos, en nuestra serie no se recogieron los datos de la metodología utilizada en los distintos laboratorios. Mucho han cambiado los laboratorios de micobacterias desde que Timpe y Runyon hicieron la primera clasificación de este tipo de microorganismos. Los métodos fenotípicos convencionales tan utilizados hasta hace pocos años se han visto superados. La progresiva utilización de técnicas de identificación en muestra directa, la aplicación simultánea de distintos medios de cultivo (sólido y líquidos) y la utilización ya sistemática de técnicas moleculares y proteómica cada vez más ampliadas para la identificación de distintas especies son uno de los pilares fundamentales en el incremento de aislamientos por MNT. Tampoco se recogió el método de estudio de sensibilidad a distintos fármacos. Aunque el

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) reconoce la microdilución en caldo Mueller-Hinton como el método de elección³², especialmente para las micobacterias de crecimiento rápido, es posible que algunos laboratorios hayan utilizado otra metodología. Los resultados de los antibiogramas los discutiremos más adelante junto con las distintas pautas de tratamiento.

Según datos del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Central de Asturias, el 25,1% de las muestras enviadas para estudio de micobacterias resultan tener una **baciloscopia** positiva (63,7% son finalmente *M. Tuberculosis* y 36,2% MNT). Sin embargo, las muestras con baciloscopia negativa que resultan positivas en el cultivo de micobacterias son predominantemente MNT (57,2%)⁸⁵. En nuestra serie, la baciloscopia resultó positiva en el 30% de los casos de enfermedad por MNT. Este porcentaje fue especialmente significativo para *M. kansasii* (64%), *M. abscessus* (42%) y MAC (31%). Fue inferior en el resto de los casos, especialmente en las micobacterias de crecimiento rápido (ninguno de los 10 casos de pacientes con enfermedad por *M. fortuitum* presentó un resultado positivo en el examen directo).

4.6 Diagnóstico.

Los criterios aceptados para establecer el diagnóstico de enfermedad son los ya establecidos por la ATS/IDSA en el año 2007². Los criterios iniciales de la ATS datan del año 1974 siendo actualizados de forma posterior en los años 1981⁸⁶, 1990⁸⁷ y 1997⁸⁸. En la última modificación del 2007, aplicada en nuestro estudio, se mantienen igual los criterios clínico y radiológico, mientras que el criterio microbiológico es menos exigente respecto a los previos del año 97 (no

se precisa cuantificación y 2 aislamientos son suficientes para cumplir con este requisito), lo que quizás también pueda influir en el aumento del número de diagnósticos de enfermedad. La BTS publicó un documento más actualizado en el 2017³⁰ pero junto con la guía de práctica clínica de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA publicada en 2020²⁷ siguen recomendando los criterios de 2007 para el diagnóstico de enfermedad. Otras sociedades científicas también han actualizado sus recomendaciones: la Sociedad Americana y Europea de Fibrosis Quística en el 2016⁴⁰, la American Academy of Pediatrics (AAP) en el 2018⁸⁹ y la American Society of Transplantation (AST) en el 2019⁹⁰. En nuestro estudio, un 37% de los aislamientos cumplían criterios de enfermedad según ATS/IDSA. Este dato es similar al obtenido por otros estudios como uno realizado en Asia donde constataron un 31% o en Canadá y Países Bajos con un 33% y 25% respectivamente⁹¹.

A día de hoy, no existen biomarcadores que nos permitan diferenciar la colonización de la enfermedad y además los aspectos clínicos y radiológicos dependen de la valoración subjetiva del observador. Esta variabilidad genera siempre inquietudes a la hora de establecer el diagnóstico definitivo. Como ya se recomienda en la misma guía de la ATS/IDSA, el hecho de cumplir criterio de enfermedad no implica la necesidad de pautar tratamiento.

4.7 Tratamiento.

La decisión de iniciar tratamiento debe basarse en tres hechos fundamentales: la forma de presentación clínica, la especie de micobacteria responsable y el estado inmunitario del paciente.

En nuestra serie de los 191 casos de enfermedad se decidió iniciar tratamiento en 145 pacientes (76%), un porcentaje muy superior al de otras series, donde se comenzó en aproximadamente el 50% de los casos⁹². Los motivos que justificaron la decisión de no tratar fueron que se logró estabilización clínica en controles posteriores al diagnóstico de enfermedad (37% de los pacientes no tratados) o la existencia de comorbilidades importantes (en otros 20%). Otros motivos que ocasionaron esta inhibición fueron la edad o la propia decisión del paciente. En 12 casos no se concretaba el motivo de no haber realizado el tratamiento.

De estos pacientes que no realizaron tratamiento se realizaron revisiones posteriores en el 80% de los casos, lo cual supone un porcentaje superior a lo referido en otros estudios previos⁹³. La evolución de estos pacientes la analizaremos de forma independiente para cada grupo de micobacterias.

4.7.1 Estudio de sensibilidad.

Ya hemos mencionado las dificultades a la hora de interpretar el estudio de sensibilidad a fármacos para las MNT, dado que ha quedado demostrado que la sensibilidad *in vitro* no predice el éxito o el fracaso a dicho tratamiento⁹⁴.

Según las recomendaciones de la ATS/IDSA y de CLSI citadas previamente, se debe realizar estudio de sensibilidad a claritromicina en todo aislamiento de MAC con significación clínica. La BTS, en su normativa del 2017 y la guía de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA de 2020, también recomienda realizar sensibilidad a amikacina de forma habitual. Para *M. kansasii* se recomienda el

estudio de sensibilidad a rifampicina y en casos de resistencias, se debería ampliar a otros fármacos (especialmente a los macrólidos). En cuanto a las micobacterias de crecimiento rápido y especialmente para *M. abscessus*, dada su resistencia a todos los fármacos antituberculosos habituales, debe de incluirse el estudio de sensibilidad a múltiples antibióticos de uso habitual para poder realizar un esquema terapéutico adecuado. Los resultados del estudio habrá que considerarlos únicamente de forma orientativa. La susceptibilidad a los macrólidos es especialmente compleja. Existe una resistencia adquirida a macrólidos mediante el gen *erm* (*eritromicina ribosoma metiltransferasa*) no apreciable en el antibiograma inicial y que precisa la incubación con claritromicina durante 14 días para su confirmación⁹⁵.

En nuestra serie, se realizó antibiograma en el 51% de los pacientes tratados. En el caso de la enfermedad por **MAC**, se llevó a cabo en el 55% de los pacientes. Tan solo se apreció un 3% de resistencia a la claritromicina (2 casos), siendo muy superior para azitromicina (36%) y para amikacina (33%).

La efectividad de los macrólidos para el abordaje de MAC ya es conocida desde hace muchos años⁹⁵. Además, ésta se mantiene para las distintas especies dentro de MAC (tanto para *avium* como para *intracellulare*)⁹⁷, por lo que es uno de los pilares básicos del tratamiento. En nuestra muestra, la tasa resistencias es similar a la descrito en otras series⁹⁸. El nada desdeñable porcentaje de resistencia a azitromicina podría estar condicionado por la progresiva utilización del fármaco de forma crónica en las enfermedades respiratorias (bronquiectasias, EPOC...), que podría poner en riesgo esta susceptibilidad, lo que resalta la necesidad de ser rigurosos en su indicación y

realizar de forma previa un estudio de micobacterias en muestras respiratorias. Las diferencias de sensibilidad entre claritromicina y azitromicina no parecen tener significación clínica. Nuestro dato de sensibilidad a la amikacina está algo por debajo de lo descrito en otras series recientes⁹⁹.

En caso de enfermedad por ***M. kansasii*** se realizó antibiograma en solo un tercio de los casos, resultando todos ellos sensibles a la rifampicina. Este dato ya se comunica en otras series previas¹⁰⁰. El hecho de tener resistencia a rifampicina se asocia a un mayor porcentaje de fracaso terapéutico¹⁰¹ y obligaría a la asociación de otros fármacos (macrólidos, cotrimoxazol...). Por ello se debe insistir en la necesidad de realizar el estudio de sensibilidad a este fármaco en casos previamente tratados y siempre que no se negativicen los cultivos de forma precoz.

Para el **resto de micobacterias de crecimiento lento** el antibiograma se hizo en menos la mitad de los casos. Casi todos ellos resultaron tener sensibilidad a claritromicina.

En los casos de enfermedad por ***M. abscessus*** se realizó antibiograma antes de iniciar tratamiento al 89% de los pacientes. Cabe destacar una sensibilidad del 90% para amikacina, 80% para cefoxitina, 75% para imipenem, 71% para linezolid, 67% para tigeciclina, 62% para claritromina y 50% para cotrimoxazol. Las sensibilidades a quinolonas fueron inferiores al 25%. Nuestros resultados son similares a los de otras publicaciones¹⁰². Aunque se realizó el estudio de sensibilidad a todos los pacientes tratados, los fármacos estudiados

no siempre fueron los mismos. Ante la necesidad de ajustar el tratamiento según este resultado debemos recomendar estudiar un panel ampliado de fármacos que nos permita estructurar el esquema de tratamiento tanto inicial como de continuación desde el inicio del mismo.

En caso de enfermedad por *M. fortuitum* se realizó el estudio de sensibilidad en el 60% de los casos. Todos ellos resultaron sensibles a quinolonas y más de un 80% fueron sensibles a claritromicina.

4.7.2 Pautas de tratamiento y evolución final.

Tras distintas reuniones realizadas desde el año 2015 en colaboración entre la ATS y la ERS, estas sociedades científicas deciden unificar los términos de respuesta terapéutica en los pacientes con enfermedad por MNT y así, en el año 2018, se publica su recomendación¹⁰³, donde quedan totalmente definidos los conceptos que se deben utilizar: conversión de esputo, curación microbiológica, curación clínica, fracaso terapéutico, recurrencia, recaída, reinfección, caso perdido, fallecimiento (por micobacteriosis o por otras causas) y abandono. Como ya comentamos previamente, nosotros decidimos mantener la terminología recomendada por la OMS en 2013 para la valoración evolutiva de los casos de tuberculosis (curación, tratamiento completado (curación clínico-radiológica), abandono, fracaso/progresión, caso perdido y fallecimiento) vigente al inicio del estudio.

De los 110 pacientes con enfermedad por **MAC** se realizó tratamiento en 79 (72%). En 67 pacientes la pauta inicial consistió en macrólido-rifampicina-

etambutol. La claritromicina fue utilizada en el doble de casos que la azitromicina a pesar de que este último es un fármaco mejor tolerado, con menos interferencias y de igual eficacia¹⁰⁴. En 4 ocasiones se asoció aminoglucósido al inicio de tratamiento (casos con enfermedad extensa). La pauta de azitromicina-rifampicina-etambutol 3 días a la semana, ya aceptada como válida desde finales de los 90¹⁰⁵, se utilizó en otras 4 ocasiones por tratarse de formas clínico-radiológicas más leves. Prácticamente todas las pautas incluyeron macrólido y etambutol. En 7 casos se inició tratamiento con pauta antituberculosa habitual por tratarse de casos con baciloscopia positiva indistinguibles de tuberculosis. Esta pauta fue posteriormente modificada al obtener el resultado del cultivo. Tan solo en 7 ocasiones el tratamiento incluyó 1 o 2 fármacos. Se utilizó amikacina nebulizada en 7 pacientes y en otros 7 la rifampicina fue sustituida por rifabutina.

La duración del tratamiento fue adecuada en la gran mayoría de los casos.

Un 19% de los pacientes presentó efectos secundarios por el tratamiento, especialmente de tipo digestivo, y en 4 casos obligó a modificar la pauta inicial.

Se revisaron el 95% de los pacientes tratados realizando controles clínicos, radiológicos y siempre que fue posible también microbiológicos. La evolución final fue favorable en el 83% de los casos (46% con curación y un 37% con mejoría clínica-radiológica). Un 5% presentaron fracaso terapéutico, un 3% abandonaron el tratamiento, un 5% fueron casos perdidos y otro 5% fallecieron (4 pacientes).

Los porcentajes de pacientes tratados y la adherencia a las recomendaciones de las normativas actuales de tratamiento fueron muy elevados, 72 % y 85 % respectivamente, muy superiores a los descritas por otras series. En un estudio americano del año 2014 tan solo se trataban el 55% de los casos y de ellos únicamente un 13% realizaban tratamiento adecuado según las normativas al respecto⁹¹.

Observamos mejores datos evolutivos en las pautas que incluyeron azitromicina frente a las de claritromicina (86% de buenas respuestas frente al 76%), lo que difiere de otros estudios³⁷. No encontramos otras diferencias entre los tratamientos realizados y la evolución y tampoco al comparar esta con las distintas especies de MAC (*avium*, *intracellulare* y *chimaera*).

En cuanto a los pacientes no tratados (31 pacientes, un 28%) se revisaron de forma posterior el 71% de ellos. Queremos destacar que un 46% de estos presentaron evolución favorable y un 16% conversión espontánea del esputo. Fallecieron 4 pacientes (13%), todos ellos debido a otras enfermedades distintas a la micobacteriosis, porcentaje muy inferior al descrito en otros estudios⁹², donde fue del 47%. También está referida la conversión espontánea del esputo en casos de enfermedad por MAC, especialmente en aquellos con enfermedad nodular no cavitada asociada a bronquiectasias, en los que puede ser superior al 50%¹⁰⁶.

En los casos de enfermedad por *M. kansasii* se instauró tratamiento en todos los casos con una pauta correcta de isoniazida, rifampicina y etambutol en

13 de los 14 casos. Tres de estos pacientes presentaron efectos secundarios y en 2 de ellos fue necesario modificar el tratamiento inicial. Se trata de una pauta ya utilizada durante años para el tratamiento de la tuberculosis y creemos que este conocimiento ayuda a comenzar tratamiento con mayor decisión que en el caso de otras micobacterias. Aunque la pauta rifampicina-isoniazida-etambutol es la más utilizada, rifampicina-macrólido-etambutol parece igualmente válida¹⁰⁷.

La duración del tratamiento osciló entre los 9 y los 14 meses. La evolución fue favorable en 12 de los 14 casos, 9 de ellos con curación confirmada (75% de los que completaron el tratamiento). Hubo un abandono y un caso perdido.

Este correcto cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas ya se reflejaba en otros estudios donde alcanzaba el 76%¹⁰⁸. También son conocidas la rapidez en la respuesta y el alto porcentaje de curaciones¹⁰⁹. En un metaanálisis publicado en CHEST donde se revisaron 24 estudios previos, *M. kansasii* fue la MNT con mayor porcentaje de curación alcanzando cifras superiores al 80%¹¹⁰. Sin embargo, se debe vigilar una adecuada duración del tratamiento ya que las pautas inferiores a los 12 meses se asocian a una tasa de curaciones inaceptablemente bajas¹¹¹.

Como ya se ha descrito previamente, *M. simiae* tiene un papel relevante en nuestra serie. Desde su descripción por Karassova en 1965¹¹² existe un aumento progresivo de aislamientos y de casos en otros países. En nuestra serie tenemos 8 casos de enfermedad y en todos ellos se ha realizado tratamiento.

Ante la alta tasa de resistencias *in vitro*, la CLSI recomienda desde el año 2011 el estudio de sensibilidades en los casos de enfermedad por este germen. En nuestro caso el esquema de tratamiento se hizo de forma empírica, dado que tan solo se realizó el estudio de susceptibilidad a fármacos en 2 ocasiones. Desde hace años parece que la pauta claritromicina-moxifloxacino-cotrimoxazol pudiera ser la más recomendable, alcanzando con ello buenas tasas de curación¹¹³. Este último fármaco junto con linezolid parece que pueden aportar mejoras en la eficacia del tratamiento. En nuestros pacientes, el tratamiento incluyó rifampicina, etambutol y macrólido en todos los casos (pauta habitual para MAC). En 2 de ellos se asoció moxifloxacino y en el transcurso del tratamiento hubo que asociar linezolid, cicloserina y aminoglucósido nebulizado en alguna ocasión.

Pese a no cumplir de forma rigurosa con las recomendaciones actuales del tratamiento, la evolución de los pacientes fue adecuada. En 7 (88%) se alcanzó éxito terapéutico sin ningún fallecimiento, porcentaje muy superior al de otras series, donde se describen tasas de mortalidad que oscilan entre el 17% de un estudio holandés¹¹⁴ e incluso 74% de una serie argentina, aunque hay que destacar que un 60% estaban infectados por VIH¹¹⁵.

Para *M. xenopi* se acepta la pauta de rifampicina-etambutol-macrólido, aunque las recomendaciones de la BTS del 2017 aconsejan asociar quinolona o isoniazida. Los estudios de sensibilidad a fármacos suelen mostrar un elevado porcentaje de sensibilidad a rifampicina como se puede observar en un trabajo italiano que incluye 35 aislamientos con un 75% de casos sensibles¹¹⁶ u otro de

los Países Bajos con 50 aislamientos y con tasas aun superiores¹¹⁷. En nuestra serie se realizó el antibiograma en 4 de los 6 casos de enfermedad; en 3 de ellos (75%) mostró sensibilidad a rifampicina y además todos fueron sensibles a claritromicina. Se trataron todos los casos de enfermedad con una pauta de rifampicina-etambutol-macrólido asociando moxifloxacino o isoniazida, cumpliendo por tanto con las últimas recomendaciones de la BTS. La evolución la consideramos favorable en todos los pacientes, con 3 casos de curación y otros 3 con tratamiento completado. Llama la atención que el porcentaje de tratamientos es superior al descrito en otras series¹¹⁸ y que la evolución final también es muy buena. Hay publicaciones que describen unas tasas de conversión del esputo de aproximadamente el 30%¹¹⁰ y una mortalidad que puede alcanzar al 50%, aunque generalmente atribuida a comorbilidades y no a la propia micobacteriosis¹¹⁹.

En el **resto de micobacterias de crecimiento lento** con criterios de enfermedad tan solo se realizó tratamiento en 5 de los 13 casos diagnosticados (38%). Aunque no hay unas claras recomendaciones para el tratamiento de este tipo de aislamientos, las guías suelen sugerir pautas similares a las utilizadas para MAC. En una revisión sobre este tema, Cook realizó una serie de pautas generales⁶¹: “la claritromicina tiene un papel de primera línea, existe sinergia entre claritromicina y etambutol, y la asociación de rifampicina en regímenes de tres fármacos suele resultar eficaz”. Junto con ello, recomendaba asociar de forma individual un aminoglucósido y mantener pautas de 12 meses con cultivos negativos. En nuestro caso la pauta utilizada fue adecuada según estas referencias previas (rifampicina-etambutol-macrólido). El tratamiento fue exitoso

en 4 de los 5 casos, con tan solo un fracaso terapéutico en un paciente con *M. lentiflavum*. De los 8 pacientes no tratados en 5 de ellos se objetivó negativización posterior de los cultivos de forma espontánea. En los otros 3 casos no disponemos de datos evolutivos.

El tratamiento de las enfermedades por micobacterias de crecimiento rápido es notablemente más complejo. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de *M. abscessus* contemplan 2 fases, la primera que debe incluir fármacos orales e intravenosos y una fase de mantenimiento con fármacos orales y nebulizados. Los fármacos a utilizar dependerán del estudio de susceptibilidad, mientras que la duración y la vía de administración de la evolución y la tolerancia. En una publicación americana se describió una toxicidad con la amikacina IV próxima al 60%, lo cual obligó a suspender o modificar el tratamiento en un 50% de los pacientes¹²⁰. Por dicho motivo, la utilización de amikacina nebulizada se postula como una buena opción en estos casos ya desde la fase de inicio. La dificultad para establecer un esquema adecuado de tratamiento se refleja en múltiples trabajos. En un estudio sobre 69 pacientes se utilizaron 49 antibióticos combinados en 16 pautas diferentes, logrando un 48% de conversiones sin recaídas⁴¹. En otro estudio, que incluía 65 casos, se comunicó la necesidad de tratamiento quirúrgico en el 22% ante el alto porcentaje de intolerancias, con lo que alcanzaron una tasa de conversión del 58%⁴². Junto con ello, los regímenes terapéuticos sufren variaciones según la localización de la enfermedad¹²¹ o la existencia de patología asociada, especialmente en el caso de bronquiectasias (se aconseja mantener los

macrólidos aun en caso de resistencias¹²²) y de fibrosis quística, donde el tratamiento comporta notables matices³⁹.

En nuestra serie completaron tratamiento 17 de los 19 pacientes con criterios de enfermedad (89%), de los cuales 6 tenían fibrosis quística. En todos los casos tratados se realizó antibiograma antes de iniciar el tratamiento, destacando nuevamente un 90% de sensibilidad a la amikacina y un 62% a la claritromicina. Se realizaron 13 pautas diferentes utilizando la combinación de 13 fármacos, especialmente claritromicina (65%), amikacina IV (59%), linezolid (59%) y amikacina nebulizada (47%). Mientras que en el tratamiento inicial se utilizaron varios fármacos intravenosos en combinación, en la fase de mantenimiento la pauta más repetida fue claritromicina, linezolid y amikacina nebulizada, utilizada en 4 ocasiones. Se observó toxicidad en el 41% de los casos y la duración del tratamiento osciló entre los 4 y los 24 meses. La evolución final de los pacientes con tratamiento resultó favorable en el 47% (29% con curación). Un 24% presentó fracaso con cultivos persistentes positivos siendo considerados “infección crónica”. También hubo 2 casos perdidos y 2 fallecimientos, uno de ellos por la propia micobacteriosis. De los 2 pacientes no tratados uno presentó conversión espontánea y otro continuó con cultivos positivos de forma indefinida.

Por tanto, nuestro porcentaje de pacientes tratados fue más alto que lo referido en otras series donde se trataron menos del 50% de los casos⁹¹ mientras que la utilización de claritromicina no fue todo lo elevada de lo esperado (como recomiendan las guías científicas).

El porcentaje de pacientes con curación en nuestra serie es algo inferior a la de otras que alcanza el 48%⁴¹ aunque la mortalidad, que es del 12%, es similar a otros estudios, 14%²². La subespecie y la existencia de resistencia a macrólidos parecen los hechos fundamentales que pueden marcar el pronóstico. Por ejemplo, un estudio de 43 pacientes con *M. abscessus massiliense* logró un 91% de conversiones tras completar tratamiento con macrólido (largo tiempo)-amikacina-cefoxitina o imipenem¹²³.

Ante las grandes dificultades de tratamiento, con una mala respuesta al mismo y con gran cantidad de efectos secundarios asociados, se deben explorar otras opciones terapéuticas. En este sentido parece esperanzadora la utilización progresiva de la vía inhalada. En una reciente revisión, se analizaron detalladamente todas estas opciones de tratamiento y las posibles indicaciones de los distintos fármacos por esta vía de administración (clofazamina, azitromicina, ciprofloxacino,...) concluyendo que dada la alta concentración local en el sitio de la infección, la penetración en el tejido pulmonar y la reducción de los efectos secundarios sistémicos, tienen el potencial para ser beneficiosos en todos los tipos de infecciones por micobacterias ¹²⁴.

M. fortuitum suele ser sensible a múltiples fármacos orales, especialmente macrólidos, quinolonas y doxiciclina. Se recomienda tratamiento con pauta de 2 fármacos sensibles. En nuestro caso se realizó antibiograma en 6 de los 10 casos, resultando todos ellos sensibles a quinolonas. Se trataron 7 de los 10 pacientes con pautas diferentes que asociaron 3 fármacos y con una duración de tratamiento que osciló entre los 4 y los 16 meses. Pese a lo variable

de estas pautas todos los pacientes tratados evolucionaron de forma favorable (5 con curación y los otros 2 con tratamiento completado). De los 3 casos no tratados 2 no realizaron revisiones y el otro permaneció con cultivos positivos. La enfermedad por esta micobacteria clásicamente se asoció a problemas de broncoaspiración crónica y disfunción esofágica. El tratamiento de esta disfunción digestiva podría ser suficiente para la resolución de la micobacteriosis¹²⁵.

La enfermedad por *M. chelonae* puede afectar al pulmón o bien puede ser responsable de enfermedad con afectación cutánea (3 casos en nuestra serie) siendo diferente las recomendaciones de tratamiento en cada caso¹²⁶. Presenta la peculiaridad de ser especialmente sensible a tobramicina y en general pautas de dos fármacos suelen ser suficientes para lograr la curación. De los 9 casos de nuestra serie completaron tratamiento 8 de ellos, la mitad con esquemas de 2 fármacos y la otra mitad con 3. Todas las pautas incluyeron la administración de macrólidos. El tratamiento fue exitoso en 7 de los 8 casos (88%), con un 63% de curación y un 25% con tratamiento completado. Un paciente falleció durante el tratamiento por otro motivo. El paciente no tratado presentó conversión espontánea del esputo y se consideró un caso resuelto.

También hubo otros 2 casos de enfermedad por **otras micobacterias de crecimiento rápido** (*M. mucogenicum* y *M. smegmatis*). Son pocos los casos asociados a enfermedad por *M. mucogenicum* en nuestro país¹²⁷. Aunque suele ser el germen más sensible a antibióticos dentro de las MNT de crecimiento rápido, en nuestro caso no se cumplimentó tratamiento por la existencia de

comorbilidades importantes, presentando el paciente datos de progresión radiológica. *M. smegmatis* tiene la peculiaridad de ser la primera micobacteria reconocida después de *Mycobacterium tuberculosis*, siendo aislada en exudados de chancros luéticos en 1884. También es la única micobacteria de crecimiento rápido sensible al etambutol. De hecho, nuestro paciente presentó curación tras completar tratamiento con una pauta de azitromicina-etambutol-rifampicina.

En cuanto a la **duración de las distintas pautas** de tratamiento y aunque queda bien establecida la recomendación de 12 meses de tratamiento tras la negativización de los primeros cultivos para todas las MNT de crecimiento lento³⁰, hemos observado tiempos más cortos en algunos casos. Pese a ello, debemos ser rigurosos en esta cumplimentación especialmente cuando la tolerancia es buena, ya que los tratamientos más cortos se relacionan con mayor porcentaje de recaídas.

También se revisaron las indicaciones del **tratamiento quirúrgico**. En nuestra serie la cirugía fue utilizada en 6 casos, para resección de adenopatías en niños (3 MAC y 1 *M. abscessus*), drenaje de un absceso mamario (*M. abscessus*) y realización de una lobectomía para exéresis de un nódulo pulmonar donde posteriormente creció MAC. Las características de estos pacientes y la coexistencia de patología pulmonar de base reducen mucho esta indicación.

Por último, analizando que aspectos se relacionaban con el resultado final del tratamiento, apreciamos que la probabilidad de que éste no fuese exitoso se relacionaba en el análisis univariado con infección por *M. abscessus* y la presencia de factores de riesgo, aunque únicamente éstos últimos lo hacían de forma independiente en el análisis de regresión logística. Podemos teorizar que no solo la especie sino también los factores de riesgo y enfermedades asociadas, al originar cambios e interrupciones en el tratamiento, repercuten en el resultado final. Esta hipótesis se refuerza por el hecho de que los pacientes con *M. abscessus* tienen un mayor número de enfermedades asociadas y cambios en el tratamiento como se puede apreciar en nuestros resultados.

5. CONCLUSIONES.

- Existe una amplia distribución de las diferentes especies de MNT por el territorio español siendo *Mycobacterium avium complex* la que con más frecuencia causó enfermedad en nuestra serie.
- Ha quedado demostrada la variabilidad regional de los aislamientos de MNT.
- Si bien las MNT puede aislarse en sujetos previamente sanos, lo habitual es que los pacientes presenten enfermedades asociadas que aumentan el riesgo, y nos deben servir de guía para establecer la sospecha clínica inicial.
- Aunque es un problema habitual de la edad adulta y especialmente localizada a nivel torácico, los niños y las localizaciones extratorácicas también deben ser consideradas.
- Los casos de enfermedad no precisan obligatoriamente tratamiento. Su indicación dependerá del paciente, de la forma de presentación y de la micobacteria aislada.
- Es recomendable el estudio de susceptibilidad a fármacos en todos los aislamientos con significación clínica.
- En nuestra serie se han tratado un número elevado de casos con enfermedad, con evolución satisfactoria en un porcentaje similar a lo comunicado previamente, probablemente condicionado por un alto grado de cumplimiento de las recomendaciones de las diferentes guías clínicas.
- Mantener un tiempo adecuado de tratamiento es indispensable para lograr un resultado satisfactorio.
- La presencia de enfermedades asociadas parece influir en el resultado final del tratamiento.

- La realización de controles clínicos y microbiológicos rigurosos es fundamental tanto en los pacientes tratados como en los que no. En nuestro estudio se han revisado de forma adecuada a los pacientes lo que ha influido también en las altas tasas de respuesta en la mayoría de los casos.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y PROPUESTAS DE MEJORA.

Nuestro estudio tiene limitaciones, inherentes a su diseño, que hacen que pueda existir un sesgo de selección. Aunque desde el grupo PII-TB de la SEPAR se solicitó la colaboración de neumólogos, infectólogos y microbiólogos de todos los centros nacionales, la inclusión de casos se realizó de forma muy irregular. Creemos que deben ser diseñados estudios futuros que logren la participación de todos los especialistas relacionados con las micobacterias. Quizás la colaboración entre las distintas Sociedades Científicas podría ayudar a superar esta dificultad.

Son muchas las cuestiones pendientes para poder conocer con exactitud este tipo de enfermedades. La distinta virulencia de cada especie, su historia natural, los factores de riesgo, la patogenia, los marcadores de progresión, la susceptibilidad a fármacos, la efectividad de nuevos tratamientos y las vías de administración son varias de estas incógnitas pendientes de resolver.

La ausencia de biomarcadores que nos permitan diferenciar los casos de enfermedad frente a los aislamientos sin repercusión clínica nos obliga a apoyarnos en unos criterios diagnósticos que ya cumplen 15 años. Su actualización también parece necesaria en el momento actual.

El gran desarrollo de las técnicas microbiológicas obligará en el futuro a concretar la metodología realizada por parte de cada grupo participante, dado

que el conocimiento de los medios de cada laboratorio de referencia podría justificar variaciones en los resultados obtenidos por cada uno de ellos.

Los parámetros de tiempo, tanto en el tratamiento como en los controles microbiológicos realizados, deben quedar claramente recogidos, ya que así se podrá valorar la adecuación del tratamiento y se podrá definir sin problemas la evolución de los pacientes según las recomendaciones actuales.

La optimización del sistema de recogida de datos ayudará a una mayor colaboración y facilitará la posterior interpretación de los resultados. Aunque las características individualizadas de estos pacientes y sus peculiaridades hacen difícil un manejo homogéneo de los datos obtenidos, unificar y definir cada una de las variables podría ayudar al análisis estadístico de los resultados, interpretación limitada en nuestro estudio.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6:210–20.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175:367–416.
3. Yoo JW, Jo KW, Kang BH, Kim MY, Yoo B, Lee CK, et al. Mycobacterial diseases developed during anti-tumour necrosis factor - A therapy. *European Respiratory Journal*. 2014;44:1289–95.
4. Medina Cruz MV, Sauret Valet JS, Caminero Luna JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Medicina Clinica*. 1999;113:621–30.
5. Martínez González S, Cano Cortés A, Sota Yoldi LA, García García JM, Alba Álvarez LM, Palacios Gutiérrez JJ. Micobacterias no tuberculosas. ¿Una amenaza emergente? *Archivos de Bronconeumología*. 2017;53:554–60.
6. Barbeito Castiñeiras G, Coira Nieto MA, Pérez del Molino Bernal ML. Non-Tuberculous Mycobacteria: Beyond the Magic Mountain. *Archivos de Bronconeumologia*. 2021;57:156–7.
7. Koh W-J. Nontuberculous Mycobacteria—Overview. *Microbiology Spectrum* 2017;5 (1).
8. Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Emergence and spread of a humantransmissible

- multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354:751–7.
9. Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease: A systematic review. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18:1370–7.
 10. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López Aldeguer J. Environmental mycobacterial diseases in patients with and without HIV infection: Epidemiology, clinical features and evolution. *Archivos de Bronconeumología*. 2001;37:281–6.
 11. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, Jackson LA, Raebel MA, Blosky MA, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182:970–6.
 12. Wassilew N, Hoffmann H, Andrejak C, Lange C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration*. 2016;91:386–402.
 13. Martín Casabona N, Rosselló Urgell J, Alberte A, Alcaide F, Campus-Herrero I, Casal M, et al. Micobacterias ambientales en España: Aislamientos en el período 1976-1996. *Medicina Clínica*. 2000;115:663–70.
 14. Blanc P, Dutronc H, Peuchant O, Dauchy FA, Cazanave C, Neau D, et al. Nontuberculous Mycobacterial infections in a French Hospital: A12-year retrospective study. *PLoS ONE*. 2016;11.

15. Falkinham lli Jo. Epidemiology of Infection by Nontuberculous Mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. 1996;9:177–215.
16. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;45:123–34.
17. Fulton SA, Johnsen JM, Wolf SF, Sieburth DS, Boom WH. Interleukin-12 production by human monocytes infected with *Mycobacterium tuberculosis*: role of phagocytosis. *Infection and Immunity*. 1996;64:2523.
18. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. 2009;345:1098–104.
19. Keane J. Tumor Necrosis Factor Blockers and Reactivation of Latent Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39:300–2.
20. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;38:1261–5.
21. Martínez-Cerón E, Prados C, Gómez-Carrera L, Cabanillas JJ, López-López G, Álvarez-Sala R. Non-tuberculous mycobacterial infection in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasias. *Rev Clin Esp*. 2012;212(3):127-30.
22. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: An analysis of 154 patients. *American Review of Respiratory Disease*. 1993;147:1271–8.

23. Kim JS, Tanaka N, Newell JD, DeGroot MA, Fulton K, Huitt G, et al. Nontuberculous Mycobacterial Infection: CT Scan Findings, Genotype, and Treatment Responsiveness. *Chest*. 2005;128:3863–9.
24. Iseman MD, Buschman DL, Ackerson LM. Pectus Excavatum and Scoliosis: Thoracic Anomalies Associated with Pulmonary Disease Caused by Mycobacterium avium Complex. 2012;144:914–6.
25. Matveychuk A, Fuks L, Priess R, Hahim I, Shitrit D. Clinical and radiological features of Mycobacterium kansasii and other NTM infections. *Respiratory Medicine*. 2012;106:1472–7.
26. Larsson LO, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al. Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria—clinical management, unmet needs and future perspectives. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2017;11:977–89.
27. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71:1–36.
28. Van Ingen J, Bendien SA, de Lange WCM, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009;64:502–6.
29. Jankovic M, Sabol I, Zmak L, Katalinic Jankovic V, Jakopovic M, Obrovac M, et al. Microbiological criteria in non-Tuberculous mycobacteria pulmonary disease: A tool for diagnosis and epidemiology. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2016;20:934–40.

30. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72:1–64.
31. Griffith DE, Adjemian J, Brown-Elliott BA, Philley J v., Prevots DR, Gaston C, et al. Semiquantitative culture analysis during therapy for mycobacterium avium complex lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192:754–60.
32. Woods GL. Susceptibility testing for mycobacteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31:1209–15.
33. Palacios JJ, Ferro J, Ruiz Palma N, García JM, Villar H, Rodríguez J, et al. Fully Automated Liquid Culture System Compared with Löwenstein-Jensen Solid Medium for Rapid Recovery of Mycobacteria from Clinical Samples. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1999 18:4 1999;18:265–73.
34. Camarena Miñana JJ, Pellicer RG. Atypical mycobacteria and pulmonary involvement in infectious diseases. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2011;29 Suppl 5:66–75.
35. Causse M, Ruiz P, Gutierrez JB, Vaquero M, Casal M. New Anyplex™ II MTB/MDR/XDR kit for detection of resistance mutations in *M. tuberculosis* cultures. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19:1542–6.
36. Alba Álvarez LM, García García JM, Pérez Hernández MD, Martínez González S, Palacios Gutiérrez JJ. Utilidad de los métodos fenotípicos y genotípicos en el estudio de resistencias de *Mycobacterium tuberculosis*

- a fármacos antituberculosos de primera línea. Archivos de Bronconeumología. 2017;53:192–8.
37. García García J, Palacios Gutiérrez J, Sánchez Antuña A. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. Archivos de Bronconeumología. 2005;41:206–19.
38. Krieger D, Schönfeld N, Vesenbeckh S, Bettermann G, Bauer TT, Rüssmann H, et al. Is delamanid a potential agent in the treatment of diseases caused by *Mycobacterium avium-intracellulare*? European Respiratory Journal. 2016;48:1803–4.
39. Skolnik K, Kirkpatrick G, Quon BS. Nontuberculous *Mycobacteria* in Cystic Fibrosis. Current Treatment Options in Infectious Diseases. 2016;8:259–74. <https://doi.org/10.1007/s40506-016-0092-6>.
40. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. Thorax; 2016; 71:22.
41. Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. Clinical Infectious Diseases. 2011;52:565–71.
42. Jeon K, Kwon OJ, Nam YL, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: A retrospective analysis of 65 patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2009;180:896–902.

43. Vesenbeckh S, Schönfeld N, Roth A, Bettermann G, Krieger D, Bauer TT, et al. Bedaquiline as a potential agent in the treatment of Mycobacterium abscessus infections. *European Respiratory Journal*. 2017;49.
44. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. *Thorax*. 2008;63:627–34.
45. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. 2018;198:1559–69.
46. García García JM, Palacios Gutiérrez JJ, Sánchez Antuña AA. Respiratory Infections Caused by Environmental Mycobacteria. *Archivos de Bronconeumología*. 2005;41:206–19.
47. Ruiz Manzano J, Manterola JM, Ausina V, Sauret J. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. *Archivos de Bronconeumología*. 1998;34:154–7.
48. Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *M. leprae*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2003;21:296–8.
49. Winthrop KL, Marras TK, Adjemian J, Zhang H, Wang P, Zhang Q. Incidence and Prevalence of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease in a Large U.S. Managed Care Health Plan, 2008-2015. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):178-185.

50. Martín-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, Østergaard Thomsen V, Curcio M, Fauville-Dufaux M, et al. Non-tuberculous mycobacteria: Patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8:1186–93.
51. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria a review. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36:13–34.
52. Gerogianni I, Papala M, Kostikas K, Petinaki E, Gourgoulialis KI. Epidemiology and clinical significance of mycobacterial respiratory infections in Central Greece. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):807-12.
53. Jankovic M, Samarzija M, Sabol I, Jakopovic M, Katalinic Jankovic V, Zmak L, et al. Geographical distribution and clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria in Croatia. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2013;17:836–41.
54. Davies BS, Roberts CH, Kaul S, Klein JL, Milburn HJ. Non-tuberculous slow-growing mycobacterial pulmonary infections in non-HIV-infected patients in south London. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2012;44:815–9.
55. Winthrop KL, McNelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, et al. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease prevalence and clinical features: An emerging public health disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182:977–82.
56. Wallace RJ, Jr., Iakhiaeva E, Williams MD, Brown-Elliott BA, Vasireddy S, et al. Absence of *Mycobacterium intracellulare* and Presence of *Mycobacterium chimaera* in Household Water and Biofilm Samples of

- Patients in the United States with *Mycobacterium avium* Complex Respiratory Disease. *Journal of Clinical Microbiology*. 2013;51:1747.
57. Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, Qi C. Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191:1310–7.
 58. Campins Martí M, Borrás Bermejo B, Armadans Gil L. Infections with *Mycobacterium chimaera* and open chest surgery. An unresolved problem. *Medicina Clinica*. 2019;152:317–23.
 59. Leal Arranz M, Gaafar A, Unzaga Barañano MJ, Crespo Notario JA, Cisterna Cáncer R, García Cebrián F. Clinical and epidemiological study of disease caused by *Mycobacterium kansasii* in the metropolitan area of Bilbao, Spain. *Archivos de Bronconeumologia*. 2005;41:189–96.
 60. Ugedo J, Taberero E, García JA, Altube L, Leal M, Molina JA. Epidemiología de las micobacterias no tuberculosas en la Rioja, Bizkaia y Álava. *Archivos de Bronconeumologia*. 2020; 56:353-54.
 61. Cook JL. Nontuberculous mycobacteria: Opportunistic environmental pathogens for predisposed hosts. *British Medical Bulletin*. 2010;96:45–59.
 62. Samra Z, Kaufman L, Pitlik S, Shalit I, Bishara J. Emergence of *Mycobacterium simiae* in respiratory specimens. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 2005;37:838–41.
 63. Braun-Saro B, Esteban J, Jiménez S, Castrillo JM, Fernández-Guerrero ML. *Mycobacterium simiae* Infection in an Immunocompromised Patient without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical Infectious*

- Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America. 2002;34:26–7.
64. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Cosín J, García-Garrote F, Ortega A, Bouza E. Disseminated infection due to *Mycobacterium simiae* in an AIDS patient: Case report and review. *Clinical Microbiology and Infection*. 1999;5:294–6.
 65. García-Martos P, García-Agudo L, González-Moya E, Galán F, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones por *Mycobacterium simiae*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33:37–43.
 66. Fraser VJ, Jones M, Murray PR, Medoff G, Zhang Y, Wallace RJ. Contamination of flexible fiberoptic bronchoscopes with *Mycobacterium chelonae* linked to an automated bronchoscope disinfection machine. *American Review of Respiratory Disease*. 1992;145:853–5.
 67. Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based Incidence of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease in Oregon 2007 to 2012. 2015;12:642–7.
 68. Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. *Clinics in Chest Medicine*. 2002;23:613–21.
 69. Caminero JA. Micobacterias atípicas. *Can Ped*. 2001; 2:25.
 70. Indicadores de medio ambiente, agricultura, pesca, alimentación y desarrollo rural. [Internet]. 2019. Disponible en: https://www.mapa.gob.es/es/ministerio/servicios/analisis-y-prospectiva/informeannual2019_online_tcm30-547983.pdf

71. García-García J-M, Blanquer R, Rodrigo T, Caylà JA, Caminero JA, Vidal R, et al. Social, Clinical and Microbiological Differential Characteristics of Tuberculosis among Immigrants in Spain. PLOS ONE. 2011;6:e16272.
72. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. [Consultado 30 Sep 2021]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/padron_prensa.htm
73. de Juan Martín F, Marín Bravo MC, Bouthelier Moreno M, Lezcano Carrera MA, Zubiri Ara L, Adiego Leza MI. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. Anales Españoles de Pediatría. 2002;56:357–9.
74. Baquero-Artigao F. Pediatric infections caused by nontuberculous mycobacteria. Anales de Pediatría. 2005;62:458–66.
75. Trnka L, Daňková D, Švandová E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the Mycobacterium avium intracellulare complex. Tubercle and Lung Disease. 1994;75:348–52.
76. Johanson WG, Nicholson DP. Pulmonary disease due to Mycobacterium Kansasii. An analysis of some factors affecting prognosis. American Review of Respiratory Disease. 1969;99:73–85.
77. Marks J. "Opportunist" mycobacteria in England and Wales. Tubercle. 1969;50.
78. Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al. Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. Annals of the Rheumatic Diseases. 2013;72:37–42.
79. Miró JM. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008: Recomendaciones

- del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan Nacional sobre el Sida. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008. 26: 437–64.
80. Girón RM, Máiz L, Barrio I, Teresa Martínez M, Salcedo A, Prados C. Estudio multicéntrico de prevalencia de micobacterias ambientales en pacientes con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*. 2008;44:679–84.
81. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2006;129:1653–72.
82. Erasmus JJ, McAdams HP, Farrell MA, Patz EF. Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection: Radiologic manifestations. *Radiographics*. 1999;19:1487–503.
83. Chu HQ, Li B, Zhao L, Huang DD, Zhang ZM, Xu JF, et al. Chest imaging comparison between non-tuberculous and tuberculosis mycobacteria in sputum acid fast bacilli smear-positive patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2015;19:2429–39.
84. Tanaka E, Amitani R, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;155:2041–6.
85. Pérez D. Tuberculosis en Asturias 2019: Informe Resumen [Internet]. 2021 [Consultado 14 Ago 2021]. Disponible en: <http://www.astursalud.es>
86. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis and other mycobacterial diseases (14th edition). *American Review of Respiratory Disease*. 1981;123:343–58.

87. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;142:940–53.
88. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;156.
89. David W. Kimberlin. *Red Book: 2018-2022. Report of the Committee on Infectious Diseases*. EEUU. American Academy of Pediatrics. 2018.
90. Longworth SA, Daly JS. Management of infections due to nontuberculous mycobacteria in solid organ transplant recipients. Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*. 2019;33.
91. Simons S, van Ingen J, Hsueh P-R, van Hung N, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, et al. Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Tract Infections, Eastern Asia. *Emerging Infectious Diseases*. 2011;17:343–9.
92. Adjemian J, Prevots DR, Gallagher J, Heap K, Gupta R, Griffith D. Lack of adherence to evidence-based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11:9–16.
93. Henkle E, Novosad SA, Shafer S, Hedberg K, Siegel SAR, Ku J, et al. Long-term outcomes in a population-based cohort with respiratory nontuberculous mycobacteria isolation. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14:1120–8.

94. Egelund EF, Fennelly KP, Peloquin CA. Medications and monitoring in nontuberculous mycobacteria infections. *Clinics in Chest Medicine*. 2015;36:55–66.
95. Brown-Elliott BA, Vasireddy S, Vasireddy R, Iakhiaeva E, Howard ST, Nash K, et al. Utility of sequencing the erm(41) gene in isolates of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* with low and intermediate clarithromycin MICs. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015;53:1211–5.
96. Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1996;40:1759–67.
97. Litvinov V, Makarova M, Galkina K, Khachatourians E, Krasnova M, Guntupova L, et al. Drug susceptibility testing of slowly growing non-tuberculous mycobacteria using slomyco test-system. *PLoS ONE*. 2018;13.
98. Kontos F. Antimicrobial susceptibility and clinical relevance of *Mycobacterium avium complex* isolates. *EVO*. 2015.
99. Jaffré J, Aubry A, Maitre T, Morel F, Brossier F, Robert J, et al. Rational Choice of Antibiotics and Media for *Mycobacterium avium* Complex Drug Susceptibility Testing. *Frontiers in Microbiology*. 2020;11.
100. Bakula Z, Kościuch J, Safianowska A, Proboszcz M, Bielecki J, Ingen J van, et al. Clinical, radiological and molecular features of *Mycobacterium kansasii* pulmonary disease. *Respiratory Medicine*. 2018;139:91–100.
101. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clinical Microbiology Reviews*. 2012;25:545–82.

102. García-Agudo L, García-Martos P, Jesús I, Rodríguez-Iglesias M. Sensibilidad a los antimicrobianos de micobacterias de crecimiento rápido mediante el método E-test. *Revista Medica de Chile*. 2009;137:912–7.
103. van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, Böttger EC, Cambau E, Daley CL, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An NTM-NET consensus statement. *European Respiratory Journal*. 2018;51.
104. Esteban J, Navas E. Treatment of infections caused by nontuberculous mycobacteria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2018;36:586–92.
105. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch L, Wallace RJ. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *Journal of Infectious Diseases*. 1998;178:121–6.
106. Kwon BS, Lee JH, Koh Y, Kim WS, Song JW, Oh YM, et al. The natural history of non-cavitary nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Respiratory Medicine*. 2019;150:45–50.
107. Shitrit D, Peled N, Bishara J, Priess R, Pitlik S, Samra Z, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* infection and *Mycobacterium simiae* infection. *Respiratory Medicine*. 2008;102:1598–603.
108. Park HK, Koh WJ, Shim TS, Kwon OJ. Clinical characteristics and treatment outcomes of *Mycobacterium kansasii* lung disease in Korea. *Yonsei Medical Journal*. 2010;51:552–6.

109. Sauret J, Hernández-Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: Results of 18 vs 12 months' chemotherapy. *Tubercle and Lung Disease*. 1995;76:104–8.
110. Diel R, Ringshausen F, Richter E, Welker L, Schmitz J, Nienhaus A. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-*Mycobacterium Avium* Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;152:120–42.
111. Evans SA, Colville A, Evans AJ, Crisp AJ, Johnston IDA. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: Comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 1996;51:1248–52.
112. Karassova V, Weissfeiler J, Krasznay E. Occurrence of atypical mycobacteria in *Macacus rhesus*. *Acta Microbiologica Academiae Scientiarum Hungaricae*. 1965;12:275–82.
113. Baghaei P, Tabarsi P, Farnia P, Marjani M, Sheikholeslami FM, Chitsaz M, et al. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium simiae* in Iran's national referral center for tuberculosis. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2012;6:23–8.
114. van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PNR, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *European Respiratory Journal*. 2008;31:106–9.
115. Barrera L, Palmero D, Paul R, López B, *simiae* G de I de M. Enfermedad por *Mycobacterium simiae*. *Medicina (BAires)* 2010;70:343–6.

116. Manfredi R, Nanetti A, Morelli S, Ferri M, Valentini R, Calza L, et al. A decade surveillance study of *Mycobacterium xenopi* disease and antimicrobial susceptibility levels in a reference teaching hospital of Northern Italy: HIV-associated versus non-HIV-associated infection. *HIV Clinical Trials*. 2004;5:206–15.
117. van Ingen J, van der Laan T, Dekhuijzen R, Boeree M, van Soolingen D. In vitro drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2010;35:169–73.
118. Andréjak C, Lescure FX, Pukenyte E, Douadi Y, Yazdanpanah Y, Laurans G, et al. *Mycobacterium xenopi* pulmonary infections: A multicentric retrospective study of 136 cases in north-east France. *Thorax*. 2009;64:291–6.
119. Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, Gelder CM, Prescott RJ, Smith AP. Pulmonary disease caused by *mycobacterium xenopi* in hiv-negative patients: Five year follow-up of patients receiving standardised treatment. *Respiratory Medicine*. 2003;97:439–44.
120. Novosad SA, Beekmann SE, Polgreen PM, Mackey K, Winthrop KL. Treatment of *mycobacterium abscessus* infection. *Emerging Infectious Diseases*. 2016;22:511–4.
121. Lin S sen, Lee CC, Jang TN. Soft tissue infection caused by rapid growing *mycobacterium* following medical procedures: Two case reports and literature review. *Annals of Dermatology*. 2014;26:236–40.

122. Gao YH, Guan WJ, Xu G, Tang Y, Gao Y, Lin ZY, et al. Macrolide therapy in adults and children with non-cystic fibrosis bronchiectasis: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE. 2014;9.
123. Koh WJ, Jeong BH, Jeon K, Kim SY, Park KU, Park HY, et al. Oral Macrolide Therapy Following Short-term Combination Antibiotic Treatment of Mycobacterium massiliense Lung Disease. Chest. 2016;150:1211–21.
124. Banaschewski B, Hofmann T. Inhaled antibiotics for mycobacterial lung disease. Pharmaceutics. 2019;11.
125. Phillely J v., Griffith DE. Medical Management of Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease. Thoracic Surgery Clinics. 2019;29:65–76.
126. Wallace RJ, Tanner D, Brennan PJ, Brown BA. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to Mycobacterium chelonae. Annals of Internal Medicine. 1993;119:482–6.
127. Requesens Solera M, Díaz Pollán B, Núñez Orantos MJ, Romero Calvo B. Infección respiratoria por Mycobacterium mucogenicum. Medicina Clínica. 2014;142:180–1.

