



Original

## Micobacterias no tuberculosas. ¿Una amenaza emergente?



Susana Martínez González<sup>a,\*</sup>, Arantxa Cano Cortés<sup>b</sup>, Luis Alfonso Sota Yoldi<sup>c</sup>, José María García García<sup>d</sup>, Luz María Alba Álvarez<sup>a</sup> y Juan José Palacios Gutiérrez<sup>a</sup>, en representación de la Red de Laboratorios de Microbiología del SESPA<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Referencia Regional de Micobacterias, Servicio de Microbiología, AGC Laboratorio de Medicina, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España

<sup>b</sup> Servicio de Neumología, Hospital Santa Marina, Bilbao, Bizkaia, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Fundación Hospital de Jove, Gijón, Asturias, España

<sup>d</sup> Unidad de Gestión Clínica de Neumología, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de octubre de 2016

Aceptado el 27 de febrero de 2017

On-line el 19 de abril de 2017

#### Palabras clave:

Micobacterias no tuberculosas

Infecciones por *Mycobacterium*

Micobacteriosis

*Mycobacterium kansasii*

*Mycobacterium avium* complex

### R E S U M E N

**Introducción y objetivo:** Los aislamientos de micobacterias no tuberculosas (MNT) son cada vez más frecuentes. El objetivo principal de nuestro estudio fue conocer el número y la variedad de especies de MNT en nuestra región, su distribución según el origen de la muestra, y la edad y sexo de los pacientes; asimismo, analizar pormenorizadamente los aislamientos clínicamente significativos.

**Metodología:** Estudio prospectivo que incluye todas las MNT aisladas en Asturias durante el período 2005-2012. Las muestras se procesaron siguiendo directrices internacionalmente aceptadas. Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizaron tablas de contingencia 2 × 2 aplicando el test exacto de Fisher.

**Resultados:** Se aislaron 3.284 micobacterias: 1.499 *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB) y 1.785 MNT. A lo largo del estudio se incrementaron los aislamientos de MNT y se redujeron los de MTB. Los aislamientos de MNT fueron más numerosos en hombres que en mujeres ( $p < 0,001$ ). *M. gordonae*, la especie más frecuentemente aislada, no originó enfermedad en ningún caso. El aislamiento fue clínicamente significativo en 212 pacientes (17,1%), siendo *M. kansasii* y *M. avium* las especies que más frecuentemente causaron enfermedad. La diferencia de aislamientos de *M. kansasii* entre mujeres y hombres fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

**Conclusiones:** En nuestro estudio, los aislamientos de MNT se incrementaron un 35%, frente a un descenso del 21% de los casos de MTB. Tanto los aislamientos de MNT como los casos clínicamente significativos fueron más frecuentes en hombres. Solo un 17,1% de las MNT aisladas, principalmente *M. avium* complex (MAC) y *M. kansasii*, ocasionaron enfermedad.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Non-Tuberculous Mycobacteria. An Emerging Threat?

#### A B S T R A C T

**Introduction and objective:** Non-tuberculous mycobacteria (NTM) isolates are becoming more common. The main objective of our study was to establish the number and diversity of NTM species in our region and their distribution according to the source sample, age and gender of the patients, and to analyse clinically significant isolates.

**Methodology:** Prospective study of all NTM isolated in Asturias from 2005 to 2012. Samples were processed following internationally accepted guidelines. Statistical analysis was based on Fisher's exact test for 2 × 2 contingency tables.

#### Keywords:

Non-tuberculous mycobacteria

Non-tuberculous mycobacteria infection

Mycobacteriosis

*Mycobacterium kansasii*

*Mycobacterium avium* complex

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [susanamargon@yahoo.es](mailto:susanamargon@yahoo.es) (S. Martínez González).

<sup>1</sup> La Red de Laboratorios de Microbiología del SESPA incluye los Servicios de Microbiología de: Hospital de Jario, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Hospital San Agustín, Hospital de Cabueñes, Hospital de Jove, Hospital Grande Covián, Hospital Álvarez-Buylla, Hospital Valle del Nalón y Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

**Results:** A total of 3,284 mycobacteria were isolated: 1,499 *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTB) and 1,785 NTM. During the study, NTM isolation rates increased while MTB isolation decreased. NTM were more frequent in men ( $P < .001$ ). *M. gordonae* was the most frequently isolated species but did not cause disease in any case. NTM isolates from 212 patients were associated with clinically significant disease (17.1%). *M. kansasii* and *M. avium* were most commonly associated with disease. The number of *M. kansasii* isolates from men was statistically significant ( $P < .01$ ).

**Conclusions:** In our study, NTM isolates increased by 35%, compared with a 21% decline in cases of MTB. Both isolation of NTM and clinically significant cases were more common in men. Only 17.1% of NTM isolates were associated with disease, most commonly *M. avium* complex and *M. kansasii*.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) han cobrado protagonismo en los últimos años, y en la actualidad representan entre el 30 y el 50% del total de micobacterias aisladas en los laboratorios de microbiología<sup>1</sup>, lo que podría asociarse a un aumento de la incidencia de enfermedad por MNT. No están del todo claros los motivos que justifican dicho incremento ya que, aunque la introducción de los medios de cultivo líquidos automatizados en los laboratorios de micobacterias podría considerarse que ha jugado un papel decisivo en la mejora del rendimiento diagnóstico<sup>2-4</sup>, su implantación ya se había producido al principio de los años noventa y, sin embargo, a lo largo de una década de uso sistemático no se habían registrado incrementos tan llamativos de aislamientos de MNT como los que empiezan a notificarse<sup>5-15</sup>. En general, los datos acerca de la incidencia y prevalencia de MNT son escasos<sup>2</sup>, probablemente, por estar condicionados por las posibilidades de aislamiento de cada laboratorio en relación con los medios diagnósticos disponibles.

Actualmente hay descritas más de 170 especies de micobacterias (<http://www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html>).

Las especies aisladas más frecuentemente son *Mycobacterium avium* complex (MAC), *M. gordonae*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*.

A menudo la mayoría de los aislamientos no suelen tener significación clínica, sin embargo un estudio reciente realizado en Estados Unidos demostró que el número de muertes por enfermedad debido a MNT se estaba incrementando<sup>5</sup>. Es importante valorar el significado de los aislamientos analizando el contexto clínico en el que tiene lugar cada uno de ellos de acuerdo a las recomendaciones de las sociedades científicas reconocidas internacionalmente: *American Thoracic Society* (ATS), *British Thoracic Society* (BTS) y *Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica* (SEPAR)<sup>16-18</sup>.

Entre los factores de riesgo relacionados con las micobacteriosis suelen citarse algunas enfermedades: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumoniosis, bronquiectasias, tuberculosis previa, fibrosis posradioterapia, aspiración pulmonar crónica (enfermedad esofágica), fibrosis quística, alteraciones del sistema inmune, infección por VIH, alcoholismo, presencia de neoplasias (pulmonares o extrapulmonares) o diabetes mellitus. Sin embargo, hay que destacar que en un elevado porcentaje de pacientes no se identifican factores de riesgo<sup>2,5,16</sup>.

El objetivo del presente estudio era conocer el número y la variedad de aislamientos de especies de MNT en nuestra región, así como su distribución en relación con el origen del aislamiento y con la edad y el sexo de los pacientes. Asimismo, se analizaron de manera pormenorizada los aislamientos considerados clínicamente significativos.

## Metodología

Estudio prospectivo en el que se incluyeron todas las micobacterias aisladas en Asturias (España) durante el período 2005-2012.

Los aislamientos procedían de los 8 hospitales públicos de la región (población media de 1.079.626 habitantes) que remiten de manera sistemática a la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias las cepas aisladas para realizar pruebas de identificación y/o sensibilidad.

En el procesamiento inicial de las muestras clínicas se utilizaron los protocolos habituales siguiendo directrices internacionalmente aceptadas (*American Society for Microbiology* [ASM])<sup>19</sup>.

Para la fase de pretratamiento de descontaminación-digestión se empleó el preparado comercial BBL MycoPrep<sup>®</sup> (Specimen Digestion/Descontamination KIT, Becton-Dickinson).

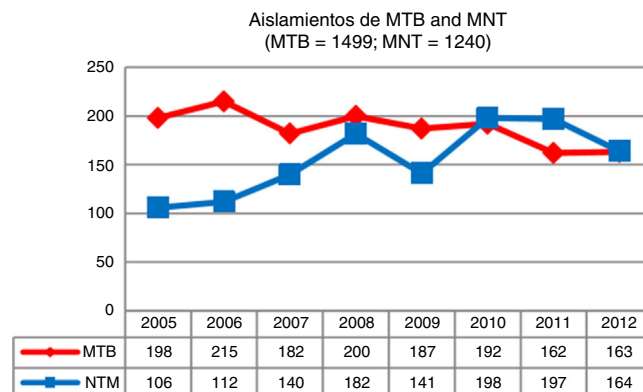
Para el cultivo de micobacterias se emplearon simultáneamente medios de cultivo sólidos (Löwenstein-Jensen) y líquidos de lectura automatizada (Sistema BACTEC<sup>™</sup> MGIT<sup>™</sup> 960 [*Mycobacterial Growth Indicator Tube*] y/o BACT/ALERT<sup>®</sup> MP), de acuerdo a la metodología propia de cada hospital.

La identificación a nivel de especie se llevó a cabo mediante técnicas comerciales que combinan PCR e hibridación reversa (INNO-LiPA<sup>®</sup> Mycobacteria V2 y GENOTYPE<sup>®</sup> Mycobacterium CM/AS) y técnicas caseras (PRA<sup>20</sup> 16S-23S rRNA<sup>21</sup>) que combinan PCR-RFLP. No se necesitó recurrir a la secuenciación en ninguno de los casos clínicamente significativos.

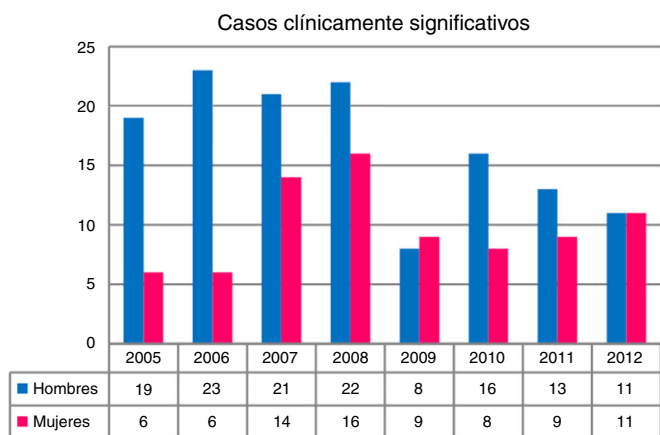
Para definir un caso como clínicamente significativo se utilizaron los criterios recogidos en la guía 2007 ATS/IDSA<sup>16</sup>. Con respecto al tratamiento estadístico de los datos, para comprobar la independencia de las variables dicotómicas empleadas se utilizaron tablas de contingencia  $2 \times 2$  aplicando el test exacto de Fisher. Se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## Resultados

Durante el período de estudio se identificaron 3.284 micobacterias aisladas a partir de 37.041 muestras clínicas; 1.499 correspondían a *M. tuberculosis* complex (MTB) (45,7%) y 1.785 a MNT (54,3%). En la *figura 1* se presenta la evolución del número de aislamientos por persona de ambos grupos de micobacterias



**Figura 1.** Aislamientos de MTB y MNT durante los años 2005-2012.



**Figura 2.** Casos clínicamente significativos en mujeres y hombres, distribución por años.

a lo largo de los 8 años analizados, apreciándose una tendencia creciente en el caso de MNT y decreciente para MTB.

Los 1.785 aislamientos de MNT se correspondían con muestras de 1.240 pacientes; 898 eran hombres (72,4%) y 342 mujeres (27,6%). La edad media de los pacientes fue de 65 años (66,6 hombres y 63,6 mujeres).

En conjunto, los aislamientos fueron más numerosos en hombres que en mujeres ( $p < 0,001$ ). En los 4 primeros años de estudio (2005-2008) se produjeron el 43,5% de los aislamientos y se registraron las mayores diferencias con relación al sexo de los pacientes, mientras que en los 4 siguientes (2009-2012) las diferencias se redujeron, llegando a igualarse en el último año (fig. 2). En 212 pacientes (17,1% del total de pacientes con aislamientos de MNT) el hallazgo fue considerado clínicamente significativo, mientras que en el resto fue considerado como una colonización.

Las MNT aisladas procedían en su mayoría del tracto respiratorio (91,4%), un 4% de diferentes localizaciones extrapulmonares y un 4,6% correspondían a cepas remitidas a nuestro laboratorio sin especificar el origen de la muestra clínica (tabla 1).

Dentro de las muestras de origen respiratorio, el esputo fue la más frecuente, seguido de aspirado bronquial (BAS), lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia pulmonar (tabla 1). En cuanto a la significación clínica de los aislamientos de MNT en muestras respiratorias, fue mayor en biopsia pulmonar (42,8%) y BAL (50%). El porcentaje más bajo se registró en esputo (9,5%).

**Tabla 1**  
Aislamientos de MNT según el origen de la muestra

Origen muestra	Aislamientos (%)	Total pacientes (%)	Aislamientos CS (%)
<b>Pulmonar</b>			
Esputo	1.524 (85,3)	1.026 (82,7)	148 (69,8)
BAS	93 (5,2)	76 (6)	10 (4,7)
BAL	8 (0,5)	8 (0,7)	4 (2)
Biopsia	7 (0,4)	6 (0,5)	3 (1,4)
<b>Extrapulmonar</b>			
Orina	39 (2,2)	31 (2,5)	10 (4,7)
Exudado	12 (0,7)	6 (0,5)	5 (2,4)
Biopsia cutánea	8 (0,5)	8 (0,7)	6 (2,8)
Nódulo linfático	7 (0,4)	7 (0,6)	7 (3,3)
Heces	6 (0,3)	3 (0,2)	2 (0,9)
Cepas sin origen especificado	81 (4,5)	69 (5,6)	17 (8)
<b>Total</b>	<b>1.785</b>	<b>1.240</b>	<b>212</b>

BAL: lavado broncoalveolar; BAS: aspirado bronquial; CS: clínicamente significativos.

En muestras extrapulmonares la mayor parte de los aislamientos se obtuvieron de orina, seguidas de exudado/absceso, biopsia cutánea, biopsia ganglionar y heces. La significación clínica de los aislamientos de MNT en muestras extrarrespiratorias fue del 100% en biopsias ganglionares, del 75% en biopsias de piel, del 41,6% en exudados/abscesos, del 33,3% en heces y del 25,6% en orina.

Las especies aisladas con mayor frecuencia fueron *M. gordonae* (26,1%), MAC (15,4%), *M. fortuitum* (14,8%), *M. kansasii* (9,5%), *M. xenopi* (6,1%), *M. chelonae* (5,8%) y *M. abscessus* (4,2%). En conjunto suponían el 81,8% del total de los aislamientos. En la tabla 2 se muestran las frecuencias de los aislamientos de las diferentes especies de MNT por paciente, y su distribución por sexo, en los casos considerados clínicamente significativos. *M. gordonae* fue la especie aislada con mayor frecuencia en nuestro medio, pero en ningún caso originó enfermedad. *M. kansasii* y *M. avium* fueron las dos especies de MNT que causaron enfermedad con mayor frecuencia (33,5 y 21,2% de los casos, respectivamente). Se encontraron diferencias en cuanto a las especies aisladas en hombres y en mujeres. En el caso de hombres, *M. kansasii* (25,7%), *M. avium* (13,6%), *M. fortuitum* (5,1%), *M. xenopi* (3,3%) y *M. chelonae* (3,3%) fueron las más frecuentes. En mujeres lo fueron *M. avium* (7,5%), *M. kansasii* (7,5%), *M. chelonae* (6,5%), *M. fortuitum* (3,3%) y *M. abscessus* (1,9%). La diferencia en número de aislamientos entre mujeres y hombres referidos a *M. kansasii* fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ).

Analizando los datos por sexos e intervalos de edad (fig. 3), el mayor número de aislamientos de MNT se registró en pacientes mayores de 70 años, mayoritariamente hombres, mientras que en edades tempranas eran más frecuentes en mujeres, como ocurre en el caso de los menores de 30 años ( $p = 0,01$ ). Con respecto a la correlación entre las especies aisladas y los intervalos de edad, observamos que *M. kansasii*, *M. avium*, MAC y *M. abscessus* se aislaron en mujeres a edades tempranas, mientras que en los hombres en ese rango de edades solo se aisló *M. avium*. En cuanto a *M. intracellulare*, los primeros aislamientos en mujeres se produjeron por encima de los 50 años, alcanzando sus valores máximos en mayores de 70 años. En los hombres, el mayor número de aislamientos de *M. intracellulare* y MAC se produjeron en mayores de 60 años. Con respecto a *M. xenopi*, salvo en un caso, todos los aislamientos procedían de hombres. Por el contrario, *M. chelonae* duplicaba en las mujeres el número de aislamientos obtenidos en hombres.

En lo que se refiere al origen de la muestra (tabla 3), prácticamente todas las MNT se aislaron a partir de muestras pulmonares (91,42%), mayoritariamente en esputos, excepto *M. marinum* y *M. genavense* aisladas en biopsia de piel y ganglio, respectivamente. En pacientes menores de 20 años las localizaciones fueron mayoritariamente extrapulmonares.

Los factores de riesgo/comorbilidad identificados en los 212 pacientes con aislamientos de MNT clínicamente significativos se muestran en la tabla 4 distribuidos por especies de MNT. Es destacable que 166 pacientes (78,3%) presentaban comorbilidad, a menudo con 2 o más factores de riesgo. Salvo en el caso de *M. abscessus*, con asociación frecuente a fibrosis quística/bronquiectasias, en el resto de especies no se encontró una asociación entre una patología de base concreta y el tipo de MNT identificada.

Con respecto al tratamiento instaurado (tabla 5), en la mayoría de los casos se siguieron las recomendaciones que aparecen en las guías clínicas habituales. La duración media de los tratamientos fue de 12 meses (rango 6-36 meses). Un 3% de los pacientes no llegó a recibir tratamiento.

En lo referente a la evolución clínica, destacar que 50 pacientes (23,6%) fallecieron (43 hombres y 7 mujeres; media de edad, 73 años), principalmente por causas relacionadas con su patología de base. Asimismo es reseñable que un 5,1% de los pacientes, a pesar del tratamiento antimicobacteriano, presentaron persistencia en los aislamientos de MNT.

**Tabla 2**  
Especies identificadas por aislamiento, referidas a pacientes y distribución por sexos en los casos clínicamente significativos

Especies	Aislamientos			Casos CS (distribución por sexos)						
	n	%	Pacientes	n	%	♂	%	♀	%	M:F
<i>M. gordonae</i>	466	26,1	371	-	-	-	-	-	-	-
MAC	273	15,3	143	71	33,5	40	18,9	31	14,7	1,29
<i>M. avium</i>	131	7,3	68	45	21,2	29	13,7	16	7,6	1,81
<i>M. intracellulare</i>	101	5,6	44	15	7,1	7	3,3	8	3,8	0,88
<i>M. avium</i> complex	42	2,4	31	11	5,2	4	1,9	7	3,3	0,57
<i>M. fortuitum</i>	265	14,8	211	18	8,5	11	5,2	7	3,3	1,57
<i>M. kansasii</i>	169	9,5	77	71	33,5	55	25,9	16	7,6	3,44
<i>M. xenopi</i>	108	6,0	69	8	3,8	7	3,3	1	0,5	7,00
<i>M. chelonae</i>	104	5,8	81	21	9,9	7	3,3	14	6,6	0,50
<i>M. abscessus</i>	75	4,2	9	5	2,3	1	0,5	4	1,9	0,25
<i>M. peregrinum</i>	47	2,6	41	2	0,9	1	0,5	1	0,5	1,00
<i>M. mucogenicum</i>	44	2,5	38	1	0,5	1	0,5	-	-	-
<i>M. lentiflavum</i>	43	2,4	32	1	0,5	-	-	1	0,5	-
<i>M. nonchromogenicum</i>	20	1,1	17	2	0,9	2	0,5	-	-	-
<i>M. marinum</i>	1	0,1	1	1	0,5	-	-	1	0,5	-
<i>M. asiaticum</i>	1	0,1	1	1	0,5	-	-	1	0,5	-
<i>M. genavense</i>	1	0,1	1	1	0,5	-	-	1	0,5	-
Otras <sup>a</sup>	167	9,4	148	9	4,2	8	3,8	1	0,5	-
Total	1.785	100	1.240	212	100	133	62,4	79	37,6	

CS: clínicamente significativos.

<sup>a</sup> En «Otras» incluimos las especies que no se pudieron identificar a nivel de especie (61), aislamientos con dos especies simultáneamente (31) y aquellas especies identificadas con muy baja frecuencia (75), que en ningún caso se consideraron patógenas: *M. smegmatis* (9), *M. simiae* (7), *M. terrae* (7), *M. celatum* (7), *M. goodii* (6), *M. chitae* (5), *M. malmoense* (4), *M. neoaurum* (3), *M. scrofulaceum* (3), *M. triviale* (3), *M. szulgai* (3), *M. interjectum* (3), *M. confluentis* (2), *M. flavescens* (2), *M. phlei* (2), *M. thermoresistibile* (2), *M. immunogenum* (1), *M. gadium* (1), *M. gilvum* (1), *M. heckeshornense* (1), *M. parafortuitum* (1), *M. parascrofulaceum* (1) y *M. pulveris* (1).

**Tabla 3**  
Especies de MNT identificadas distribuidas por tipo de muestra

Especies	MNT por tipo de muestra (aislamientos clínicamente significativos)										
	n	Pulmonar				Extrapulmonar					
		Espuito	BAS	BAL	Biopsia	Orina	Exudado	Piel	Nódulo linfático	Heces	Cepas
<i>M. gordonae</i>	466	415	30	3	1	10	1	1	-	1	4
MAC	274 (71)	226 (49)	13 (3)	2 (2)	-	7 (2)	2 (1)	-	4 (4)	5 (2)	15 (8)
<i>M. avium</i>	131 (45)	102 (31)	10 (3)	1 (1)	-	4 (1)	2 (1)	-	2 (2)	5 (2)	5 (4)
<i>M. intracellulare</i>	101 (15)	87 (10)	3	1 (1)	-	-	-	-	1 (1)	-	9 (3)
<i>M. avium</i> complex	42 (11)	37 (8)	-	-	-	3 (1)	-	-	1 (1)	-	1 (1)
<i>M. fortuitum</i>	265 (18)	227 (11)	10	1	-	7 (3)	6 (4)	-	-	-	14
<i>M. kansasii</i>	169 (71)	142 (53)	12 (7)	1 (1)	4 (3)	-	-	-	-	-	10 (7)
<i>M. xenopi</i>	108 (8)	99 (7)	4	-	1	-	1 (1)	-	-	-	3
<i>M. chelonae</i>	104 (21)	81 (11)	-	-	-	8 (4)	2	3 (3)	1 (1)	-	9 (2)
<i>M. abscessus</i>	75 (5)	72 (5)	2	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-
<i>M. peregrinum</i>	47 (2)	43 (1)	1	-	-	2 (1)	-	-	-	-	1
<i>M. mucogenicum</i>	44 (1)	34	1	-	-	-	-	3 (1)	-	-	6
<i>M. lentiflavum</i>	43 (1)	32 (1)	8	-	-	1	-	-	-	-	2
<i>M. nonchromogenicum</i>	20 (2)	16 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	4 (1)
<i>M. marinum</i>	1 (1)	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-	-
<i>M. asiaticum</i>	1 (1)	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>M. genavense</i>	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	-	-
Otras <sup>a</sup>	167 (9)	136 (7)	12	1 (1)	1	4	-	-	-	-	13 (1)
Total	1.785 (212)	1.524 (146)	93 (10)	8 (4)	7 (3)	39 (10)	12 (6)	8 (5)	7 (7)	6 (2)	81 (19)

BAL: lavado broncoalveolar; BAS: aspirado bronquial.

<sup>a</sup> En «Otras» incluimos las especies que no se pudieron identificar a nivel de especie (61), aislamientos con dos especies simultáneamente (31) y aquellas especies identificadas con muy baja frecuencia (75), que en ningún caso se consideraron patógenas: *M. smegmatis* (9), *M. simiae* (7), *M. terrae* (7), *M. celatum* (7), *M. goodii* (6), *M. chitae* (5), *M. malmoense* (4), *M. neoaurum* (3), *M. scrofulaceum* (3), *M. triviale* (3), *M. szulgai* (3), *M. interjectum* (3), *M. confluentis* (2), *M. flavescens* (2), *M. phlei* (2), *M. thermoresistibile* (2), *M. immunogenum* (1), *M. gadium* (1), *M. gilvum* (1), *M. heckeshornense* (1), *M. parafortuitum* (1), *M. parascrofulaceum* (1) y *M. pulveris* (1).

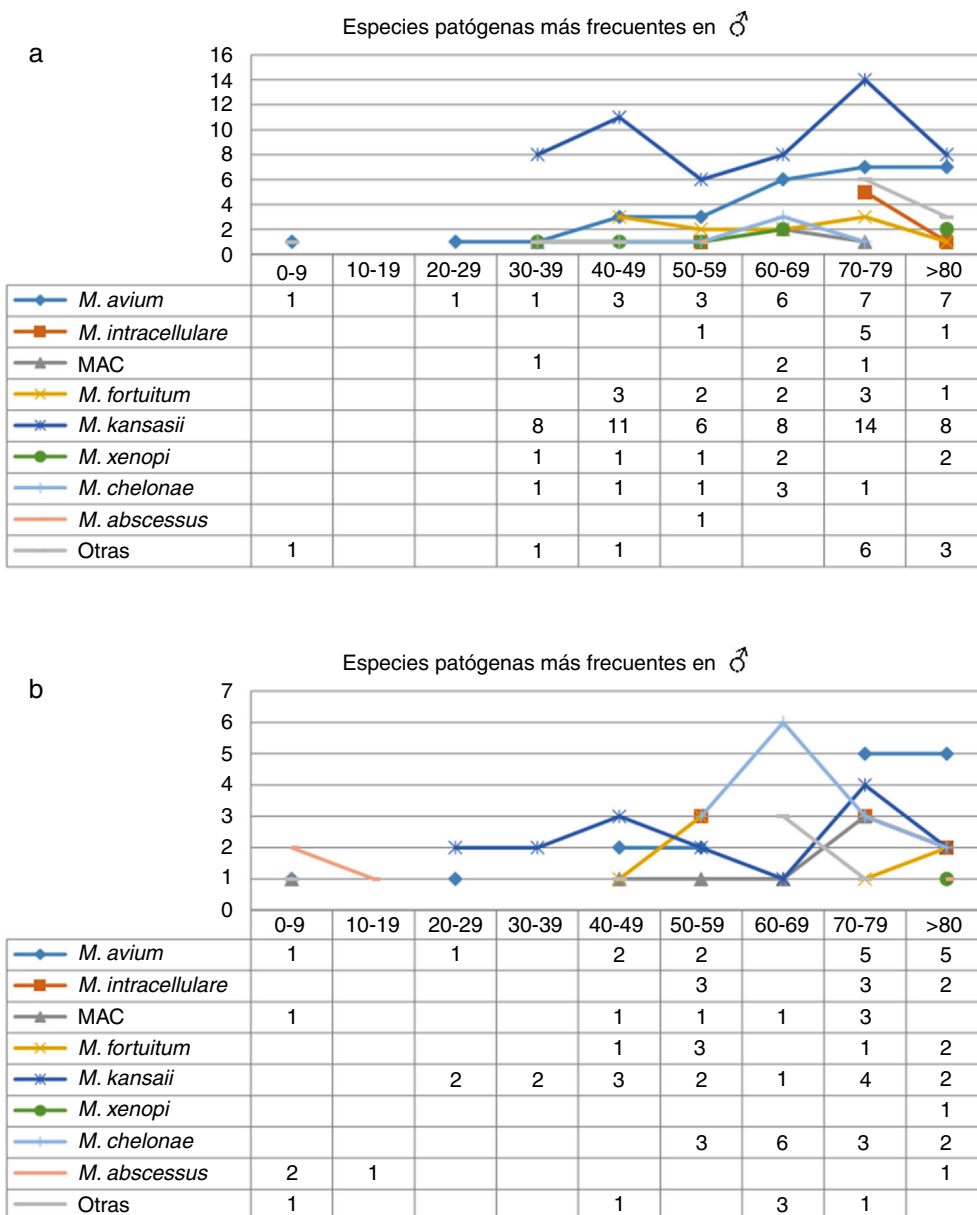
## Discusión

En Asturias, a lo largo de los 8 años incluidos en nuestro estudio hemos constatado un incremento de los aislamientos de MNT del 35%, frente a un descenso del 21%, durante el mismo período, de los casos de MTB. En otros estudios recientes<sup>7,9,11,12</sup> también se describen resultados similares.

Esta misma tendencia ha sido observada en la mayoría de los países industrializados, siendo las tasas de incidencia muy variables dependiendo del país considerado: 4,8-5,6 casos por 100.000 habitantes entre 2007 y 2012, respectivamente, en Oregón<sup>6</sup>; 2,06 a 2,71 casos por cada 100.000 habitantes en

Escocia, entre los años 2000 y 2010<sup>7</sup>; en Inglaterra, Gales y Norte de Irlanda pasaron de 0,9 a 2,9 aislamientos por cada 100.000 habitantes de 1995 a 2006<sup>9</sup>, y en Queensland (Australia) aumentaron de 2,2 (1999) a 3,2 (2005) casos por cada 100.000 habitantes<sup>10</sup>.

En Asturias el incremento se ha producido de manera progresiva, pasando de un total de 106 aislamientos al inicio de nuestro estudio hasta los 164 en el último año. Con respecto a las tasas de aislamiento, en 2005 se registraron 9,82 aislamientos por cada 100.000 habitantes, cifra que en 2012 fue de 15,19. Los casos clínicamente significativos registraron una ligera disminución, pasando de 2,31 casos por 100.000 en 2005 a 2,03 en 2012, con un valor máximo de 3,52 en 2008. La tasa media de aislamiento en los 8 años



**Figura 3.** A,B) Distribución de especies de MNT en hombres y mujeres según intervalos de edad en los casos en los que el aislamiento se consideró clínicamente significativo.

**Tabla 4**  
Comorbilidad evidenciada en los 212 pacientes con aislamientos de MNT clínicamente significativos

Comorbilidad	Aislamientos clínicamente significativos									Total n=212
	<i>M. kansasii</i> n=71	<i>M. avium</i> n=45	MAC n=11	<i>M. intracellulare</i> n=15	<i>M. chelonae</i> n=21	<i>M. fortuitum</i> n=18	<i>M. xenopi</i> n=8	<i>M. abscessus</i> n=5	Otras MNT n=18	
Tuberculosis previa	20	5	3	3	3	5	2	2	2	45
Cáncer de pulmón	8	2	0	5	0	3	0	0	2	20
Otro cáncer	6	3	2	3	2	6	2	0	1	25
EPOC	24	9	2	3	3	8	5	0	7	61
BQ	31	9	0	3	2	3	3	5	3	59
Enfisema	13	3	2	2	2	6	2	0	3	33
VIH positivo	2	5	4	0	0	0	2	0	1	14
DM	2	6	0	2	3	2	2	0	6	23
Trasplante	3	0	0	0	6	0	0	0	4	13
FQ	2	0	0	0	0	0	0	3	2	7
Total comorbilidades	106	42	13	21	21	33	18	10	31	300
Ausencia de factores de riesgo	12	10	8	2	0	12	0	0	2	46

BQ: bronquiectasias; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ: fibrosis quística; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**Tabla 5**  
Pautas de tratamiento administradas a los pacientes con micobacteriosis

MNT <sup>a</sup>	Tratamiento	Duración
<i>M. kansasii</i>	R+H+EMB (+CL+LZ)	≥ 12 meses
<i>M. avium</i>	R+CL+EMB (+H)	6-12 meses
MAC	R+EMB(+CL+H)	≥ 12 meses
<i>M. intracellulare</i>	R+CL+bem (+RB+AZ+H)	12-36 meses
<i>M. chelonae</i>	CL+LF+DX (+R+H)	6 meses
<i>M. fortuitum</i>	R+H (+EMB+CL+LF+CP)	6-24 meses
<i>M. xenopi</i>	R+H (+CL/EMB)	6-24 meses
<i>M. abscessus</i>	CL+AK (+CP+CF)	≥ 12 meses
<i>M. marinum</i>	R+CL+EMB	6 meses
<i>M. genavense</i>	R+CL+EMB	6 meses

AK: amikacina; AZ: azitromicina; CF: cefoxitina; CL: claritromicina; CP: ciprofloxacino; DX: doxiciclina; EMB: etambutol; H: isoniazida; LF: levofloxacino; R: rifampicina; RB: rifabutin.

<sup>a</sup> MNT con aislamientos clínicamente significativos no incluidos en la tabla (16 casos); 6 no recibieron tratamiento, y en los 10 restantes: *M. asiaticum* (1), *M. lentiflavum* (1), *M. mucogenicum* (1), *M. peregrinum* (2), *M. immunogenum* (1), *M. malmoense* (1), *M. szulgai* (2), *M. interjectum* (1), aunque la pauta dependió de la especie, la combinación más frecuente fue quinolona + macrólido con/sin etambutol y/o rifampicina.

de estudio fue de 2,46 episodios registrados por cada 100.000 habitantes, muy similar a la obtenida en Escocia dentro del mismo período<sup>7</sup> y en Nueva York<sup>8</sup>, pero un poco por debajo a la registrada en Oregón<sup>6</sup>.

En lo referente a la distribución por sexos de los aislamientos de MNT, se observó que los aislamientos en hombres triplicaban a los de las mujeres. Las diferencias eran más evidentes los primeros años del estudio, pero con tendencia a igualarse a lo largo del tiempo, hecho también observado por otros autores<sup>7,10,12</sup>. En los casos con significación clínica ocurría lo mismo. Sin embargo, también se han publicado series en las que predominan los aislamientos en mujeres<sup>13</sup>.

En relación a la edad, la mayor proporción de aislamientos (aproximadamente el 80%) procedía de muestras clínicas de personas mayores de 50 años, siendo en los mayores de 70 años donde se concentraba el mayor número de especies aisladas, dato similar a los de otros estudios recientes<sup>7,9,13-15</sup>.

La especie de MNT más frecuentemente aislada fue *M. gordonae*, que es la segunda micobacteria más frecuentemente aislada a nivel mundial<sup>11</sup>, pero en ninguno de los casos fue considerada patógena. El complejo MAC, que a su vez es la MNT más frecuente a nivel mundial, en nuestra serie ocupaba el segundo lugar (15,29%). En otro estudio realizado en España durante el período 1976-1996<sup>22</sup> también se obtuvieron porcentajes elevados de MAC en prácticamente todas las regiones excepto en Canarias, aunque el impacto de la enfermedad por el VIH en esa época debe ser tenido en cuenta. *M. fortuitum* y *M. kansasii* ocuparon el tercer y cuarto lugar, respectivamente, en Asturias, mientras que a nivel mundial ocupan el cuarto y el sexto lugar. En el continente europeo, Eslovaquia, Polonia y Reino Unido<sup>11</sup> registran las tasas más altas de aislamientos de *M. kansasii*. Con respecto a la distribución geográfica, en el caso de España<sup>22</sup> *M. kansasii* se ha descrito principalmente en las regiones meridionales, especialmente en la Comunidad Valenciana, y también en regiones septentrionales, como el País Vasco, donde un estudio llevado a cabo en Bilbao en 2005<sup>23</sup> evidenció altas tasas de aislamiento de esta especie, mientras que en las provincias limítrofes los aislamientos eran prácticamente inexistentes.

En cuanto a la correlación aislamiento/patogenicidad encontrada en nuestra serie, MAC y *M. kansasii* fueron las especies que más a menudo ocasionaron enfermedad, representando entre ambas el 67% del total de casos (142 pacientes). *M. kansasii* predominaba en hombres, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ). Los casos por *M. xenopi* y *M. abscessus* fueron similares a los de otros estudios<sup>7,12</sup>. *M. marinum*, *M. asiaticum*

y *M. genavense* representaron ejemplos de aislamiento único y hallazgo considerado clínicamente significativo.

En 166 pacientes (78,3%) se identificó comorbilidad, más habitual en los casos por *M. xenopi* y *M. abscessus*; por el contrario, en 46 pacientes (21,7%) no se identificaron factores de riesgo, dato similar al publicado en Nueva York<sup>8</sup>, siendo *M. kansasii* la MNT más frecuentemente aislada en casos sin comorbilidad<sup>24</sup>. En pacientes trasplantados, *M. chelonae* y *M. kansasii* fueron las MNT más habituales, a diferencia de otros estudios<sup>5</sup>, donde eran más frecuentes MAC y *M. abscessus*.

Con respecto al tratamiento, el 97% de los pacientes recibieron una combinación de 3 fármacos, y la duración media de los tratamientos fue de 12 meses. Un 5,1% de los pacientes, a pesar del tratamiento instaurado, presentaron persistencia en los aislamientos de MNT. Al tratarse de un estudio que aglutina pacientes diagnosticados en 8 hospitales diferentes, las pautas a menudo no fueron uniformes, especialmente en lo relativo a la duración del tratamiento y a la inclusión —o no— de determinados fármacos recomendados en la literatura<sup>25</sup>.

En conclusión, podemos confirmar que en nuestra región también se ha producido un notable aumento en el número de aislamientos de MNT, siendo estos más frecuentes en hombres que en mujeres, al igual que el número de casos con significación clínica. Solo un 17,1% de las MNT aisladas ocasionaron enfermedad, siendo MAC y *M. kansasii* las MNT más frecuentemente aisladas en estos casos.

Finalmente, cabe reseñar que, paradójicamente, a pesar del incremento del número de aislamientos de MNT registrado en nuestra región, el número de casos en los que el aislamiento se consideró clínicamente significativo no solo no se incrementó, sino que disminuyó en los últimos años de nuestro estudio, debido principalmente al aumento de aislamientos de MNT con bajo potencial patógeno.

## Autoría

Juan José Palacios Gutiérrez, responsable de la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias del HUCA, se encargó de la dirección del estudio, revisión y corrección final del manuscrito.

Susana Martínez González realizó la recogida de datos, su posterior análisis e interpretación y la elaboración del manuscrito.

Arantxa Cano Cortés y Luis Alfonso Sota Yoldi participaron en la recopilación de datos clínicos y en la revisión crítica del artículo.

José María García García realizó el asesoramiento del estudio y la revisión crítica del artículo.

Luz María Alba Álvarez se encargó de la revisión bibliográfica.

Red de laboratorios de Microbiología del SESPA: aislamiento y envío de cepas a la Unidad de Referencia Regional de Micobacterias.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A Ángela Menéndez González, Ángeles Díaz Escalada, Macarena Álvarez Fernández, M.J. Rodríguez y Zulima Velasco por su ayuda y apoyo en todo momento en la realización de la parte técnica de este trabajo, sin la cual no habría sido posible llevarlo a cabo.

## Bibliografía

- Alcaide Fernández de Vega F, Esteban Moreno J, González Martín J, Palacios Gutiérrez JJ. Métodos de determinación de sensibilidad a los antimicrobianos en micobacterias. En: Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, editores.

- Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2016. Cap. 56.
- Medina Cruz MV, Sauret Valet J, Caminero Luna JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin*. 1999;113:621–30.
  - Jenkins PA. The laboratory diagnosis of mycobacterial disease. *Commun Dis Rep CDR Rev*. 1992;2:R101–10.
  - Watterson SA, Drobniewski FA. Modern laboratory diagnosis of mycobacterial infections. *J Clin Pathol*. 2000;53:727–32.
  - Mirsaeidi M, Farshidpour M, Allen MB, Ebrahimi G, Falkinham JO. Highlight on advances in nontuberculous mycobacterial disease in North America. *BioMed Research International*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/919474>
  - Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Annals ATS*. 2015;12:642–7.
  - Russell CD, Claxton P, Doig C, Seagar AL, Rayner A, Laurensen IF. Non-tuberculous mycobacteria: A retrospective review of Scottish isolates from 2000 to 2010. *Thorax*. 2013;69:1–3.
  - Bodle EE, Cunningham JA, della-Latta P, Schluger NW, Saiman L. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria in patients without HIV infection, New York City. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:390–6.
  - Moore JE, Kruijshaar ME, Ormerod LP, Drobniewski F, Abubakar I. Increasing reports of non-tuberculous mycobacteria in England, Wales and Northern Ireland, 1995–2006. *BMC Public Health*. 2010;10:612.
  - Thomson RM. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerg Infect Dis*. 2010;16:1576–83.
  - Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Ångeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: An NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J*. 2013;42:1604–13.
  - Streit E, Millet J, Rastogi N. Nontuberculous mycobacteria in Guadeloupe, Martinique, and French Guiana from 1994 to 2012. *Tuberc Res Treat*. 2013;2013:472041.
  - Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: A changing epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2009;49:e124–9.
  - Kim JK, Rheem I. Identification and distribution of nontuberculous mycobacteria from 2005 to 2011 in Cheonan, Korea. *Tuberc Respir Dis*. 2013;74:215–21.
  - Lee MY, Lee T, Kim MH, Byun SS, Ko MK, Hong JM, et al. Regional differences of nontuberculous mycobacteria species in Ulsan, Korea. *J Thorac Dis*. 2014;6:965–70.
  - 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367–416.
  - Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax*. 2000;55:210–8.
  - Ruiz Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylá J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:551–66.
  - Pfyffer GE, Palicova F. Mycobacterium: General characteristics, laboratory detection and staining procedures. Capítulo 28. En: Versalovic L, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW, editores. *Manual of clinical microbiology*. 10th ed. American Society for Microbiology (ASM); 2011. p. 472–502.
  - Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Botrger EC, Bodmer T. Rapid identification of Mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol*. 1993;31:175–8.
  - Roth A, Fischer M, Hamid ME, Michalke S, Ludwig W, Mauch H. Differentiation of phylogenetically related slowly growing mycobacteria based on 16S-23S rRNA gene internal transcribed spacer sequences. *J Clin Microbiol*. 1998;36:139–47.
  - Casabona NM, Roselló J. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976–1996. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:663–70.
  - Leal MV, Gaafar A, Unzaga MJ, Crespo JA, Cisterna R, García F. Estudio clinico-epidemiológico de la enfermedad por *Mycobacterium kansasii* en el área urbana de Bilbao. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:189–96.
  - Falkinham JO. Surrounded by mycobacteria: Nontuberculous mycobacteria in the human environment. *J Appl Microbiol*. 2009;356–67.
  - García García JM, Palacios Gutiérrez JJ, Sánchez Antuña AA. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:206–19.