



EDITORIAL

Micobacterias no tuberculosas: ¿una infección emergente?

Non-tuberculous mycobacteria: an emerging disease?

N. Altet Gómez

Unidad Clínica de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona, Instituto Catalán de la Salud, Barcelona, España

Recibido el 8 de julio de 2009; aceptado el 10 de julio de 2009

Actualmente la expresión “micobacterias no tuberculosas” (MNT) es la más comúnmente utilizada para referirse a las especies del género *Mycobacterium* distintos de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y *Mycobacterium leprae*, que pueden ser patógenos para el ser humano produciendo las enfermedades conocidas como “micobacteriosis”. También son conocidas como “micobacterias atípicas” y “micobacterias ambientales” (MA). A medida que han evolucionado los métodos para la tipificación de cepas, en especial las nuevas técnicas de diagnóstico molecular, la primera clasificación que hizo Runyan en 1959 se ha quedado obsoleta, puesto que día a día se van identificando nuevas especies micobacterianas. El número de especies de micobacterias validadas hasta la actualidad es de 142, con 11 subespecies¹ pero, debido a dificultades para individualizar las especies y otras taxonómicas, muchas veces se engloba a diversas especies micobacterianas en el nombre de complejo o *complex*.

Las MNT se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente y se puede hallarlas en el agua y sus sistemas de conducción y abastecimiento, muy frecuentemente en los grifos y el agua caliente, el agua del mar, la tierra, los animales domésticos y salvajes, la leche y otros alimentos². Como no se ha podido demostrar que las MNT se transmitan de persona a persona y se aíslan en muestras de piel, aparato respiratorio o tubo digestivo de individuos sanos, se supone que la colonización o infección por estos microorganismos tiene un origen ambiental. Las diferentes especies de MNT presentan variaciones en su distribución

geográfica en función de su capacidad de sobrevivir en las diferentes condiciones ambientales y también en relación con las posibilidades de aislamiento e identificación de los laboratorios locales. Estas variaciones geográficas en la distribución de las MNT se reflejan también en las enfermedades humanas causadas por ellas³.

Los primeros cuadros clínicos producidos por MNT se describieron en los años cincuenta, y durante muchos años fueron considerados ocasionales y casi siempre ligados a situaciones de inmunodeficiencia. En los últimos 20 años han pasado a ser una afección relativamente frecuente, concomitante o no a la infección por el VIH aunque, al no ser enfermedades de declaración obligatoria, la incidencia de las micobacteriosis sólo se conoce parcialmente por publicaciones de ámbito local. Las MNT presentan una gran heterogeneidad en su forma de presentación clínica y pueden producir afección pulmonar progresiva, infecciones de la piel y de los tejidos blandos, linfadenitis y diseminaciones, especialmente en individuos inmunodeficientes. Un estudio prospectivo, realizado en Países Bajos⁴ durante 2001–2003 sobre las infecciones por MNT en niños, estimó una incidencia anual de 77 casos cada 100.000 niños; la mayoría fueron adenitis cervicales (53 casos; 87%), abscesificadas (47%) y fistulizadas (21%); se obtuvo aislamiento de MNT en 27 niños, y en 18 de ellos se identificó *M. avium*. Parece que las micobacteriosis pulmonares localizadas son poco frecuentes en niños, o quizá sea que se diagnostican poco. Sin embargo, los niños con sida, inmunodeficiencias congénitas, fibrosis quística y bronquiectasias son grupos con riesgo de contraer otras enfermedades relacionadas con infecciones por MNT.

Correo electrónico: naltet.bcn.ics@gencat.cat

Estudios sobre su tendencia

Diversos países han investigado su frecuencia y su tendencia, y se ha detectado que hay un incremento de las infecciones y las enfermedades producidas por MNT. Con el objetivo de conocer la incidencia de estas infecciones, en Europa se realizó un estudio⁵ en el que intervinieron 14 países; se notificaron 36.099 pacientes con aislamiento de MNT. Las especies aisladas con mayor frecuencia fueron *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium fortuitum*. Para estudiar la tendencia, se establecieron tres periodos entre 1976 y 1996. Se detectó una tendencia creciente de los aislamientos de *M. avium complex* y *M. xenopi*; el primero pasó del 9% en 1976–1984 al 29,1% de los aislamientos en 1991–1996; el segundo pasó del 2,2 al 19% en ambos periodos. En España⁶ se observó que también había diferencias geográficas en la distribución de las MNT aisladas, pero se comprobó que las especies se modificaban en el transcurso del tiempo y que el número de MNT aisladas fue aumentando paulatinamente durante los 21 años, con un fuerte incremento a partir de 1991, de modo que el 57% de los aislamientos se consiguieron entre 1993 y 1996; actualmente en España, las MNT que causan con mayor frecuencia afección humana son *M. avium complex* y *M. kansasii*. Sin embargo, dado que no es una enfermedad de declaración obligatoria, no se conoce con exactitud la tasa de enfermedad causada por éstos gémenes.

En niños, la linfadenitis periférica es la forma clínica de presentación más frecuente, en especial en los menores de 5 años de edad. Se cree que la puerta de entrada del bacilo es la mucosa bucal, por eso son más frecuentes las adenitis cervicales, especialmente submandibulares, aunque pueden aparecer en cualquier otro territorio, en cuyo caso la puerta de entrada suele ser una herida próxima. Méndez Echevarría et al⁷ también confirman una tendencia creciente de estas infecciones: entre 1987 y 1996 hallan 1,2 casos/año y desde 1987 a 2004, una incidencia de 5,25 casos/año. Al mismo tiempo observan la práctica desaparición de las adenitis tuberculosas. En nuestra experiencia personal, las adenitis tuberculosas están relacionadas con los adultos y los niños procedentes de países donde hay una alta tasa de tuberculosis y las adenitis por MNT, con los niños autóctonos.

En Países Bajos se detectó un incremento anual en el número de aislamientos de MNT⁸. En Ontario se estudió la prevalencia de la infección pulmonar por MNT entre 1997 y 2003: la prevalencia de aislamientos por todas las especies (excepto *M. gordonae*) fue de 9,1/100.000 en 1997 y 14,1/100.000 en 2003, con un incremento del 8,4% anual⁹.

En Estados Unidos, tras comprobar un aumento de los casos de infección por MNT asociados al sida y de enfermedad pulmonar por MNT en la población sin sida, se decidió que el tema era tan importante como para realizar un informe y establecer recomendaciones y criterios sobre el diagnóstico clínico de estas enfermedades¹⁰. Se admitió que no se pueden dar tasas de incidencia porque los casos no siempre se notifican. Sin embargo, mediante cribados utilizando el PPD-B (*M. intracellulare*), han comprobado un incremento de la sensibilización de la población¹¹. En el periodo 1971–1972 fue del 11,2% y en 1999–2000, del 16,6%, lo que representa que la sensibilización a esta única

micobacteria ha pasado de 1/9 personas en el primer periodo a 1/6 en el segundo.

Avances en el diagnóstico

En los últimos años se ha avanzado en las posibilidades del diagnóstico microbiológico al disponer de cultivos en medios líquidos inicialmente radiométricos y actualmente no radiométricos que permiten un aislamiento más rápido de las micobacterias, así como de métodos moleculares que basados en técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) e hibridación reversa con sondas específicas permiten identificar fácilmente un número muy elevado de micobacterias no tuberculosas³.

Mediante las nuevas técnicas de diagnóstico de la infección tuberculosa, se ha avanzado y probablemente en el futuro se ampliarán. Estas nuevas técnicas se conocen con el nombre *Interferon Gamma Release Assays* (IGRA) y son dos: T-SPOT.TB[®] (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) y QuantiFERON-TB Gold In tube[®] (QFN-G-IT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia). Utilizan antígenos de MTB: ESAT-6, CFP10 y TB7.7 para detectar y cuantificar si las células T en estudio están sensibilizadas y producen interferón gamma. ESAT.6 y CFP10 están codificados por una región genómica, la RD1 ausente de *M. bovis* BCG y de la mayoría de las especies de MNT: además de *M. tuberculosis complex* se hallan en *M. kansasii*, *M. leprae*, *M. marinum* y *M. szulgai*³.

Los IGRA se han utilizado para el diagnóstico diferencial de niños con prueba de tuberculina positiva y sospecha clínica de infección por MNT. El estudio de Detjen et al¹² en niños, que utilizó ambos IGRA, demostró una especificidad elevada y su utilidad para diferenciar los resultados de una prueba de tuberculina positiva causada por una enfermedad por MNT, lo que redujo el sobrediagnóstico de tuberculosis y sirvió para planificar una correcta intervención terapéutica. Podríamos decir que, en un niño con afección compatible con una micobacteria (p. ej., adenitis cervical) y prueba de tuberculina positiva (sin vesiculación o necrosis), diagnóstico anatomopatológico de enfermedad granulomatosa pero sin que de entrada no se tenga o no se consiga aislar e identificar el germen, si presenta IGRA negativas, es que se trata de una MNT y hay que actuar en consecuencia. Hay que tener en cuenta que podría tratarse de *M. kansasii*, *M. marinum* o *M. szulgai*: los dos últimos prácticamente no se han aislado en nuestro medio, y *M. kansasii* es sensible.

Diagnóstico de la sensibilización de la población por MNT

La infección por MNT es uno de los factores que interfiere en la positividad de la prueba de tuberculina, puesto que las especies micobacterianas comparten antígenos con *M. tuberculosis* y la tuberculina procede de un cultivo de MTB y contiene más de 200 antígenos distintos. Por ello también se han utilizado las “sensitinas” preparadas a partir de cultivos de la MNT que se pretenda estudiar. Generalmente se han utilizado como un test doble en paralelo. La prueba con mayor tamaño de la induración corresponde a la infección dominante, aunque no hay acuerdo sobre cuál debe ser la diferencia entre ambas pruebas que determine

la infección. Lo más comúnmente aceptado es que la prueba que tiene una induración ≥ 6 mm mayor que la otra es la dominante³.

Otra utilidad de las IGRA es en el estudio de la infección por MNT. La segunda forma de utilizar estas técnicas es la que hemos implementado en nuestro grupo de estudio¹³. Las células T fueron estimuladas por sensitinas de *M. avium*. Mediante IGRA estudiamos a 21 niños no vacunados con BCG, autóctonos, procedentes de cribados tuberculínicos y sin contacto conocido con tuberculosis que presentaban una prueba de tuberculina con induración de 5 o más milímetros y estudio radiológico de tórax normal. Todos ellos presentaron IGRA negativas a *M. tuberculosis* y el 47,6% de los niños tenían IGRA positivas a *M. avium*, lo cual confirma dos cosas: a) la utilidad de estas técnicas para el diagnóstico de confirmación o exclusión de infección por MNT, y b) a este 47,6% de infección por *M. avium* debería añadirse la infección por otras MNT, como *M. intracellulare*, *Mycobacterium scrofulaceum* o *M. xenopi*, con lo que la prevalencia de infección por MNT en nuestro medio es elevada.

En España Bleiker et al¹⁴ estudiaron la prevalencia de la infección por MA en 1965-1968, y hallaron que en Alicante los niños cuya induración al PPD aviar fue ≥ 6 mm mayor que la induración del PPD RT 23 era del 3%, lo que demostraba la existencia de esta infección que podía interferir en la interpretación de los resultados de la prueba de tuberculina. En Cataluña se evidenció la interferencia que causan las reacciones cruzadas por infección por MNT en la interpretación de la prueba de tuberculina¹⁵. Villate et al¹⁶ han realizado en Vizcaya un estudio de 5.277 niños a los que se realizó prueba de la tuberculina; a 2.268 se les aplicó un test cutáneo con sensitina de *M. avium*, y hallaron que al menos el 5,2% de la muestra estaría infectada por *M. avium* y que cuando se establecían intervalos de 5 mm de induración la proporción de niños con induración a la "sensitina" era superior a la de la prueba de tuberculina.

Conclusiones

El significado de estos resultados es importante. En nuestro estudio¹³, aunque se trata de una muestra pequeña, el hallazgo indica que casi el 50% de los niños con prueba de tuberculina mayor de 5 mm están infectados por *M. avium*. Se confirma una elevación de la prevalencia de la infección por MNT también en el estudio de Villate et al.¹⁶ Si consideramos la infección por otras especies de MNT, la tasa de infección por MNT en nuestro medio es lo suficientemente alta como para que los responsables de los programas de tuberculosis vean la necesidad de implementar las técnicas de IGRA para el uso diario del diagnóstico de la infección tuberculosa.

El análisis del importante estudio de Ontario⁹ ha mostrado que la incidencia de nuevos casos de enfermedad pulmonar por MNT se aproxima a la incidencia de casos nuevos de tuberculosis: 5,4/100.000 casos de tuberculosis y 3,5/100.000 casos de micobacteriosis pulmonar. La situación actual es de tal importancia¹⁷ que hace sospechar que hay países en los que la tasa de enfermedad por MNT puede sobrepasar la de tuberculosis. Los datos presentados señalan una tendencia creciente de las afecciones por MNT, al menos

en los países industrializados. Se ha sugerido que en parte este aumento podría relacionarse con una mejora de los medios específicos de diagnóstico y con la presencia de un número cada vez mayor de pacientes con inmunodepresión, pero esto no explicaría todos los casos ni toda la elevación de la tendencia. Existiría otra explicación además: es probable que, a medida que disminuye la tuberculosis, aumenta la infección por MNT. Ello se debe a que podemos luchar contra la tuberculosis, que se transmite de persona a persona generalmente, pero no podemos luchar contra la diversidad de fuentes de infección por MNT en la naturaleza. Dado que las MNT son resistentes a pirazinamida y algunas también a isoniacida, rifampicina y otros fármacos, es necesario plantear la necesidad de disponer de nuevos fármacos para combatir esta enfermedad. El tratamiento de la tuberculosis, en general, es de 6 meses; el de las micobacteriosis puede ser de hasta 18 meses, con una persistencia de los síntomas más intensa y prolongada.

Es necesario implementar más medios de diagnóstico y más estudios en todos los campos sobre las enfermedades por MNT, porque ya es una afección emergente.

Bibliografía

1. Enzély JP. List of Prokaryotic names with Standing in Nomenclature —Genus *Mycobacterium*. Disponible en: www.bacterio.cict.fr/m/mycobacterium.html
2. Pedley S, Bartram J, Rees G, Dufour A, Contuvo J, editors. Pathogenic mycobacteria in water: A guide to public health consequences, monitoring and management. London: World Health Organization; 2004.
3. Altet Gómez MN, De Souza Galvão ML, Milá Augé C. Infecciones por micobacterias. En: Cobos N, Perez Yarza EG, editors. Tratado de neumología infantil. 2.ª ed. Madrid: Ergón; 2009. p. 479-515.
4. Haverkamp MH, Arend SM, Lindeboom JA, Hartwig NG, Van Dissel JT. Nontuberculous mycobacterial infection in children: a 2-year prospective surveillance study in the Netherlands. Clin Infect Dis. 2004;39:450-6.
5. Martín-Casabona N, Bahrmand AR, Bennedsen J, et al. Non-tuberculous Micobacterias: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. Int J Tuberc Lung Dis. 2004;8: 1186-93.
6. Martín-Casabona N, Rosselló Urgell J, Grupo Español de Estudio sobre Micobacterias ambientales. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976-1996. Med Clin (Barc). 2000;115:663-70.
7. Mendez Echevarria A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Romero Gómez MP. Adenitis por micobacterias no tuberculosas. An Pediatr (Barc). 2007;66:254-9.
8. Van Ingen J, Bendien SA, De Lange WCM, Hoefsloot W, Dekhuijzen PNR, Boeree MJ, et al. Clinical relevance of non-tuberculous Micobacterias isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. Thorax. 2000;64:502-6.
9. Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1977-2003. Thorax. 2007;62:661-6.
10. American Thoracic Society. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175: 367-416.
11. Khan K, Wang J, Marras TK. Nontuberculous mycobacterial sensitization in the United States. National trends over three decades. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176:306-13.

12. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon- γ release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2007;45:322–8.
13. Latorre I, De Souza-Galvão ML, Ruiz-Manzano J, Lacombe J, Prat C, Altet N, et al. Evaluating the non-tuberculous mycobacteria effect in the tuberculosis infection diagnosis. *Eur Respir J* 2009;34(4). DOI:10.1183/09031936.00196608.
14. Bleiker MA, Bilan M. N° II de l'étude coopérative internationale sur la répartition démographique et géographique de la sensibilité tuberculique de faible, moyenne et forte intensité. *Bull Un Inter Tuberc*. 1969;42:71–85.
15. Alcaide Megías J, Altet Gómez MN, Canela Soler J. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr*. 2000;53:449–57.
16. Villate JI, Ibáñez B, Cabriada V, Pijoán JI, Taboada J, Urkaregi A. Analysis of latent tuberculosis and *Mycobacterium avium* infection data using mixture models. *BMC Public Health*. 2006;6:240–9.
17. Iseman MD, Marras TK. The importance of nontuberculous mycobacterial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:999–1001.