

## Infeción por micobacterias no tuberculosas en niños

Napoleón González-Saldaña, José Iván Castillo-Bejarano,  
 José Luis Copado-Gutiérrez, Ana Jocelyn Carmona-Vargas

Departamento de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

### RESUMEN

Las micobacterias se pueden clasificar en tres grupos de relevancia clínica; de ellos, las micobacterias no tuberculosas comprenden un grupo heterogéneo que puede ocasionar enfermedad en el humano. La carga real de enfermedad por este grupo de micobacterias se desconoce, aunque de acuerdo con algunas series parece haber aumentado en los últimos 20 años. Diferenciar entre un proceso relacionado con *M. tuberculosis* y uno con micobacterias no tuberculosas es imperativo, ya que los esquemas de tratamiento son diferentes. En niños, la información es escasa, por lo que la presente revisión tiene como objetivo orientar al clínico en el abordaje diagnóstico-terapéutico de estos casos.

**Palabras clave:** Micobacterias no tuberculosas, tratamiento, micobacteriosis pulmonar.

### *Nontuberculous mycobacterial infection in children*

### ABSTRACT

*Mycobacteria can be classified into three groups of clinical relevance, of which nontuberculous mycobacteria comprise a heterogeneous group that can cause disease in humans. The actual burden of disease is unknown, although according to some series it seems to have increased in the last 20 years. Differentiating between a process related to *M. tuberculosis* and one related to nontuberculous mycobacteria is mandatory, since the treatment schemes are different. In children, information is scarce; therefore, the present review aims to guide the clinician in the diagnostic-therapeutic approach of these cases.*

**Key words:** *Nontuberculous mycobacteria, treatment, pulmonary mycobacteriosis.*

### INTRODUCCIÓN

El género *Mycobacterium* comprende más de 170 especies, las cuales se pueden clasificar en tres grupos de importancia clínica: 1) el complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* y *M. mungi*); 2) micobacterias que causan lepra (*M. leprae* y *M. lepromatosis*); y 3) micobacterias atípicas o no tuberculosas (MNT).<sup>1</sup>

Las MNT son en su mayoría no patógenas; sin embargo, pueden llegar a causar enfermedad en el humano.<sup>2</sup> Comparten características antigénicas con el complejo *M. tuberculosis*, por lo que inducen una respuesta inmune y un cuadro clínico similar al ocasionado por éste. Sin embargo, diferenciar entre

un proceso ocasionado por MNT y uno causado por *M. tuberculosis* es importante, ya que el tratamiento es distinto.<sup>3</sup>

De acuerdo con reportes epidemiológicos, la enfermedad causada por MNT ha aumentado en los últimos 20 años, aunque la información disponible en cuanto a los menores de 15 años es escasa. La presente revisión comprende la epidemiología y el efecto de la vacunación universal con la vacuna BCG, así como una descripción de la presentación clínica y la aproximación diagnóstica y terapéutica en niños.

### EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad causada por MNT no es de declaración epidemiológica obligatoria en la mayoría de los países, por lo que la información exacta sobre ella y su distribución geográfica es difícil de determinar con precisión.

La transmisión persona-persona se ha reportado en casos de fibrosis quística, aunque es poco frecuente, por lo que se acepta que los reservorios naturales o

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rlip>

artificiales (p. ej., albercas o abastecimientos de agua) son la causa principal de las infecciones.<sup>2,4</sup> Micobacterias como *M. kansasii*, *M. xenopi* y *M. simia* se aíslan casi exclusivamente de fuentes de agua municipal, a diferencia de *M. lentiflavum*, que se ha documentado en tuberías, o *M. chimaera*, que se ha asociado al uso de sistemas de calefacción.<sup>5-7</sup> La cloración del agua parece tener un impacto en la prevalencia de las distintas micobacterias, ya que luego de la introducción de este proceso, los casos de linfadenitis por *M. scrofulaceum* disminuyeron de manera paulatina, en comparación con los reportes de *M. avium*.<sup>7</sup> La raza o etnicidad no tiene una participación clara, aunque hay reportes de un mayor número de casos en las poblaciones blancas o asiáticas.<sup>8,9</sup>

En países como EUA o Canadá, la tasa anual de infecciones se ha incrementado durante los últimos 20 años, aunque los reportes disponibles son de adultos. Los aislamientos en cultivos de secreción bronquial con importancia clínica en EUA aumentaron en forma significativa de 2.2 (1999) a 3.2 (2005) casos por cada 100,000 habitantes.<sup>10</sup> En un estudio publicado en 2010, la incidencia se elevó hasta una tasa de 5.5 a 10.2 casos por cada 100,000 habitantes. En particular, los casos ocasionados por *M. avium* subieron de 35 a 62 por cada 100,000 habitantes, y los de micobacterias de rápido crecimiento como *M. abscessus* y *M. fortuitum* fueron de 23 a 40 y de 41 a 50 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente.<sup>11</sup> En otro trabajo reciente realizado por Adjemian y sus colaboradores<sup>9</sup> en Hawái durante el periodo comprendido entre 2005 y 2013, la prevalencia anual de aislamientos de MNT aumentó de 20 casos por cada 100,000 habitantes durante el 2005 a 43 casos por cada 100,000 habitantes, lo que representó un incremento de 6% por año. La incidencia de enfermedad pulmonar causada por MNT se elevó al doble, de nueve a 19 casos por cada 100,000 habitantes. En Ontario, Canadá, de acuerdo con un estudio realizado de 1998 a 2010, la prevalencia de aislamientos y de enfermedad subió de 11.4 a 22.2 y de 4.9 a 9.8 casos por cada 100,000 habitantes, respectivamente.<sup>12</sup>

En Latinoamérica, la información es limitada, con pocos estudios sobre la incidencia y prevalencia real de la enfermedad por MNT. En un estudio retrospectivo realizado en Argentina durante el periodo 2004-2010 con una muestra de 2,914 especímenes clínicos de pacientes con diagnóstico inicial de tuberculosis, las MNT representaron 6.1% del total de aislamientos. La localización principal fue pulmonar, en 78% de los casos. Las principales MNT fueron *M. avium* (32%),

*M. intracellulare* (26.4%) y *M. kansasii* (8%).<sup>13</sup> En otros trabajos realizados en Brasil en casos con enfermedad pulmonar, el complejo *M. avium* representó 30-35% de los casos, seguido de *M. kansasii* en un 17-33.9% y *M. abscessus* en 12-13.2%.<sup>14,15</sup> En Colombia, se realizó un análisis retrospectivo de 2012 a 2016 con un total de 273 casos; reportó una frecuencia de enfermedad pulmonar en 57% de ellos. *M. avium* fue el agente más frecuente. *M. abscessus* fue la causa principal de enfermedad cutánea, en 55% de los casos. Es importante mencionar que al dividir la frecuencia de aislamientos por año, se documentó un aumento de 15% al comparar la cantidad de aislamientos en 2012 con la de 2016.<sup>16</sup> En México, de acuerdo con un estudio realizado en un hospital de tercer nivel, de 120 casos con diagnóstico inicial de tuberculosis, 30.8% correspondió a MNT; de ellos, 42.3% fueron casos de enfermedad pulmonar. *M. avium* fue el agente causal en 54%, seguido de *M. intracellulare*, en 18.9%.<sup>17</sup>

En países como Alemania se reportan prevalencias de aislamientos con significancia clínica de entre 2.3 y 3.3 por cada 100,000 habitantes.<sup>18</sup> En Asia la incidencia varía de manera significativa de 0.47 hasta 14.7 casos por cada 100,000 habitantes (*Cuadro 1*).<sup>19,20</sup>

Aunque hay variaciones regionales, en adultos, el complejo *M. avium-intracellulare* (30-59%) es el que se aísla con mayor frecuencia, seguido de micobacterias de crecimiento rápido (*M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*) (en nueve a 16%) y *M. kansasii* (en nueve a 10.6%).<sup>5,11,14,20-24</sup> Los principales aislamientos ocurren en enfermedad pulmonar (54-95%), seguida de piel y tejidos blandos (12-22%), enfermedad diseminada (4.7-10.6%), linfadenopatías (4.2-7%), hueso (2.9%) y dispositivos intravasculares (1.8%).<sup>25-27</sup>

La mayoría de los estudios acerca de la incidencia en población pediátrica de los países en desarrollo se basa principalmente en linfadenitis, ya que es la presentación más común (46-66% de los casos).<sup>28-30</sup> A diferencia del adulto, en niños, la enfermedad pulmonar y osteoarticular se reporta con una frecuencia de 15%.<sup>28</sup> En Australia, la incidencia anual es de 0.6-1.6 casos, en Suiza, de 0.6-5.7 casos, y en Holanda, de 0.08 casos por cada 100,000 habitantes por año.<sup>31</sup> En Canadá, el rango de incidencia es de 2.15 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>31</sup>

En países en vías de desarrollo no hay registros de la carga de enfermedad por MNT en niños, por lo que los datos se basan en aproximaciones matemáticas. En Nigeria se estimó en un estudio de 137 casos mayores de 10 años que 12% de las infecciones

causadas por bacilos ácido-alcohol resistentes y 4% de los casos que recibieron tratamiento para tuberculosis correspondieron a infección por MNT.<sup>32</sup> En Uganda, la frecuencia de aislamientos de MNT en aspirado gástrico de pacientes con sospecha de tuberculosis fue de 3.7%; de ellos, *M. fortuitum* representó 42% del total de aislamientos.<sup>33</sup> En Mozambique, la prevalencia de MNT en aspirados gástricos fue de 16% y en esputo de 15%; la micobacteria más prevalente fue *M. intracellulare*, en 68.4% de las muestras.<sup>34</sup>

En general, de acuerdo con el tipo de MNT aisladas, el complejo *M. avium* es el más frecuente (30-76%) en niños, ya que representa hasta 76% de las causas de linfadenopatía y 53.8% de enfermedad pulmonar.<sup>29,30,32-37</sup> Posteriormente, se encuentran las micobacterias de rápido crecimiento como *M. fortuitum* (15%) y *M. abscessus* (7-11%); la primera representa 75% de los aislamientos de los casos de infección asociada a dispositivos intravasculares. Con menor frecuencia se reportan especies como *M. immunogenum* (9%), *M. kansasii* (4.9%) y *M. lentiflavum* (4.9%).<sup>32-37</sup>

Los principales factores de riesgo descritos en niños para el desarrollo de enfermedad por MNT son enfermedad pulmonar crónica (p. ej., fibrosis quística, displasia broncopulmonar, discinesia ciliar primaria), además de inmunodeficiencias, como infección por VIH o defectos del eje interleucina 12/interferón gamma.<sup>32,38</sup> La exposición a gallinas se ha asociado como factor de riesgo independiente para el desarrollo de linfadenopatías por MNT.<sup>39</sup>

### Efectos de la BCG

La vacuna BCG, que consiste en una cepa atenuada de *M. bovis*, es la única vacuna utilizada contra la tuberculosis; sin embargo, se han descrito beneficios adicionales con la aplicación universal.<sup>40</sup>

Aunque la exposición a MNT como *M. avium* (la micobacteria atípica más prevalente), *M. vaccae* y *M. kansasii* en modelos animales disminuye la protección que ofrece la BCG para la tuberculosis debido a las características antigénicas similares entre micobacterias, la aplicación de BCG puede ofrecer protección contra algunas MNT.<sup>41-44</sup> Esta protección cruzada varía en relación con la cobertura de la vacunación. En un estudio realizado en Finlandia se describió un aumento en la incidencia de casos de infección por MNT en niños (0.2 versus 3.9 casos por 100,000 habitantes) luego de realizar un cambio en la política de la aplicación de la vacuna, al pasar de la

forma universal a la basada en grupos de riesgo, con lo que la cobertura de vacunación disminuyó de 98 a 6%.<sup>45</sup> En Suiza, luego de discontinuar la aplicación universal de la BCG en 1975, la incidencia de casos de enfermedad por MNT aumentó de 0.06 a 5.7 casos por 100,000 habitantes.<sup>46</sup> En Francia, en un estudio reciente, se documentó el incremento de los casos de linfadenitis por MNT, principalmente *M. avium* (62%), *M. intracellulare* (15.3%) y *M. lentiflavum* (12.9%), luego de la suspensión de la vacunación universal en 2007.<sup>47</sup> Una revisión sistemática y metaanálisis<sup>48</sup> describió una disminución en la incidencia de linfadenitis por MNT en la población vacunada con BCG, con un riesgo relativo de 0.04 (IC 95%).

La aplicación universal de la BCG disminuye la prevalencia de la úlcera de Buruli secundaria a la infección por *M. ulcerans* en 47%, además de reducir el riesgo de enfermedad invasiva.<sup>48,49</sup> La efectividad de la vacuna contra *M. ulcerans* es de 50% (RR 0.5, IC 95%, 0.37-0.69), de acuerdo con estudios realizados en África.<sup>48</sup> Esta protección obedece al antígeno 85 (Ag85A), el cual es homólogo de *M. ulcerans* y forma parte de la BCG.<sup>50</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Para su estudio, las MNT se pueden clasificar, según sus características de crecimiento en laboratorio, en aquéllas de crecimiento lento (crecimiento después de siete días en el medio de cultivo, en las que predomina el complejo *Mycobacterium avium*) y aquéllas de crecimiento rápido (crecimiento antes de siete días, donde predomina *M. fortuitum*). Distintas especies de MNT pueden producir un mismo espectro de enfermedad. Por tanto, el estudio de las MNT puede resultar más sencillo al abordarlas según su presentación clínica.

### Linfadenitis

La evidencia muestra que en pacientes pediátricos inmunocompetentes, la linfadenitis es la forma más común de enfermedad por MNT:<sup>51</sup> representa 40% de las infecciones.<sup>52</sup> Sin embargo, hay estudios que reportan proporciones más altas, hasta de 76-92%.<sup>35,46</sup> Por otro lado, se estima que entre 10 y 20% de las linfadenitis cervicales, submandibulares y preauriculares en la edad preescolar pueden ser causadas por MNT.<sup>37</sup> La linfadenitis por MNT usualmente afecta a niños de entre uno y cinco años, y a diferencia de la enfermedad tuberculosa, rara vez se observa después de los 12 años.<sup>53</sup>

De las MNT causantes de linfadenitis, el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* es el más común: es el responsable de tres de cada cuatro casos de linfadenitis por MNT.<sup>54</sup> Otras micobacterias que se han reportado son *M. haemophilum*, *M. malmoense* y *M. kansasii*.

Algunas de las características al interrogatorio de la infección por micobacterias no tuberculosas son la progresión de semanas a meses y la ausencia de factores de riesgo para tuberculosis.<sup>51</sup> En la exploración, suelen ser masas únicas y unilaterales, de coloración roja o violácea. Los síntomas constitutivos son raros y los marcadores de inflamación (PCR, VSG, leucocitos) son normales o apenas elevados. La PPD (prueba cutánea de derivado proteico purificado) es positiva en 30-60% de los casos, y el test IGRA suele ser negativo (a diferencia de 70-90% de PPD e IGRA positivos en la linfadenitis por TB). Otra característica de estas lesiones es el riesgo de fistulización (hasta en 60% de los casos), que se incrementa con la escisión quirúrgica tardía.<sup>37</sup>

### Manifestaciones cutáneas

La afección de piel y tejidos blandos es la segunda manifestación más frecuente de la infección por MNT.<sup>35</sup> El tipo de afectación más común es la ulceración, que se presenta en 80% de los casos de infección cutánea por MNT. Cuando se consigue identificar la micobacteria causal, *Mycobacterium abscessus*, *M. ulcerans* y *M. avium complex* son las especies más frecuentes, seguidas en frecuencia por *M. marinum*.

La infección por *M. ulcerans* produce la úlcera de Buruli, llamada así por la región de Uganda donde fue descrita. La mayoría de los pacientes son niños sanos que presentan induración en las extremidades donde luego se desarrolla la úlcera.<sup>55</sup> Los nódulos indurados pueden remedar picaduras de insectos, pero con el paso de semanas crecen en diámetro y profundidad, y producen placas edematosas con bordes mal definidos. Eventualmente, la piel indurada y necrótica se esfacela y deja una úlcera no dolorosa con bordes irregulares. En ocasiones, las úlceras pueden ser tan profundas que se exponen tendones y hueso. Estas úlceras pueden durar varios años, «migrar» (un borde avanza mientras otro presenta curación) o extenderse, con lo que crean deformidades que llevan a la amputación. Durante esta evolución, los pacientes se mantienen en buen estado general.

*Mycobacterium abscessus* puede producir nódulos subcutáneos, abscesos, celulitis, úlceras y fistulas.<sup>56</sup>

Estas lesiones se suelen localizar en el sitio de inoculación. En el contexto hospitalario se han asociado a infecciones en el sitio de inserción del catéter y sitios de punción con agujas.

La infección por *M. marinum* se adquiere a través de heridas superficiales por contacto directo con aguas contaminadas o pescados, mariscos, camarones y ostiones. Se presenta en forma nodular (más frecuente) o diseminada (en inmunodeprimidos).<sup>57</sup> La lesión inicia como celulitis que progresa de forma lenta a lesiones papulonodulares no dolorosas.<sup>58</sup>

### Infección pulmonar

Desde el punto de vista clínico y radiográfico, la infección por MNT pulmonar es indistinguible de la TB pulmonar.<sup>31</sup> Algunos de los pacientes con predisposición a esta infección son neumópatas crónicos (fibrosis quística, EPOC, enfisema, asma, bronquiectasias, tuberculosis precedente). *M. avium complex* es la causa más frecuente de infección pulmonar por MNT<sup>3</sup>, además de *M. abscessus*. Esta entidad se describe rara vez en niños sanos sin predisposición pulmonar.

### Otros síndromes clínicos

Aunque las manifestaciones de la enfermedad pueden ser muy variadas, la presentación sin linfadenitis, lesiones cutáneas o afección pulmonar es poco frecuente y, por lo general, excepcional sin la presencia de ciertos factores de riesgo específicos. Se han reportado brotes asociados a ciertos dispositivos médicos de bacteriemia por infección. Otros reportes incluyen osteomielitis y artritis, infección genitourinaria, empiema e infección diseminada.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico microbiológico no difiere del de tuberculosis; la mayoría de las MNT crece en los medios de cultivo habituales para micobacterias incubados a 35-37 °C; sin embargo, para los cultivos de muestras cutáneas y osteoarticulares se utilizan, además, temperaturas de incubación de 28-30 °C, donde crecen mejor algunas especies como *M. abscessus*, *M. ulcerans* o *M. marinum*. Algunas especies, como *M. xenopi*, crecen mejor a 45 °C, y otras requieren medios suplementados (*M. genavense* y *M. haemophilum*) o prolongar el tiempo de incubación (*M. ulcerans*, *M. genavense*, *M. malmoense*).<sup>3</sup>

El reporte de un cultivo positivo de MNT del tracto respiratorio no indica necesariamente la presencia de

enfermedad pulmonar atribuida a infección por MNT,<sup>59</sup> por lo que es necesario diferenciar la colonización de la infección; esta última indica invasión tisular con el potencial riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar progresiva. De igual manera, la identificación del organismo es de vital importancia, pues especies como *M. gordonae*, *M. terrae* o *M. lentiflavum* son con frecuencia contaminantes del agua y son causa excepcional de enfermedad pulmonar, mientras que *M. kansasii* o *M. szulgai* son patógenas en la mayoría de los casos.<sup>3</sup>

A diferencia de la tuberculosis, donde un único cultivo es suficiente para definir la infección, para cumplir los criterios diagnósticos de enfermedad pulmonar por MNT establecidos por la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), el paciente debe contar con síntomas característicos, radiología compatible y dos o más muestras de expectoración positivas de la misma especie de MNT, o un lavado bronquioalveolar con hallazgos histopatológicos compatibles más un cultivo positivo.<sup>60</sup>

Algunos de los patrones radiológicos que se pueden observar en la enfermedad pulmonar por MNT son bronquiectasias, lesiones nodulares, lesiones cavitarias y consolidaciones parenquimatosas;

sin embargo, éstos son poco frecuentes en pacientes pediátricos. A diferencia de la tuberculosis pulmonar, en donde las cavitaciones son uno de los signos radiológicos clásicos, en las MNT éstas suelen ser de pared delgada, con involucramiento pleural y sin la presencia de adenopatías calcificadas o atelectasias, con progresión más lenta.<sup>66,67</sup>

Las muestras que se pueden utilizar para evaluar a los individuos con sospecha de enfermedad pulmonar por MNT son expectoración, expectoración inducida, lavado bronquioalveolar o biopsia transbronquial, las cuales deben ser procesadas en las primeras 24 horas de la toma, o refrigerarse a 4 °C en caso de ser retrasado su análisis.<sup>60</sup>

Las dos tinciones de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) más utilizadas son la tinción de carbol fucsina (Ziehl-Neelsen o método de Kinyoun) y el procedimiento fluorocrómico de auramina-rodamina. Mediante estas técnicas no es posible diferenciar entre *M. tuberculosis* y MNT, por lo que la amplificación de ácidos nucleicos es necesaria. Existen diversos kits comerciales como Xpert MTB/RIF y la prueba Cobas TaqMan MTB. Comparadas con la microscopia, las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos poseen un valor predictivo positivo de más de 95% para *M. tuberculosis* con tinción BAAR positiva.<sup>59</sup>

**Cuadro I.** Incidencia/prevalencia de la enfermedad por MNT.

Autor	País	Periodo de estudio	Medida de frecuencia	Frecuencia	MNT más frecuente
Katila et al. (1987) <sup>61</sup>	Finlandia	1977-86	Incidencia anual de linfadenitis	0.3/100,000	MAC <sup>1</sup>
Joshi et al. (1989) <sup>62</sup>	Australia	1976-85	Incidencia anual de linfadenitis	0.87/100,000	MAC
Sigalet et al. (1992) <sup>63</sup>	Canadá	1979-90	Incidencia anual de linfadenitis	1.21/100,000	MAC
Romanus et al. (1995) <sup>48</sup>	Suecia	1986-90 <sup>2</sup>	Incidencia anual de infección	5.9/100,000	MAC
Haverkamp et al. (2004) <sup>64</sup>	Holanda	2001-03	Incidencia anual de infección	0.77/100,000	MAC
Hatherill et al. (2006) <sup>65</sup>	Sudáfrica	2001-05	Prevalencia de aislamientos <sup>3</sup>	6%	MAC
Thegerstrom et al. (2008) <sup>44</sup>	Suecia	1998-03	Incidencia anual de linfadenitis	4.5/100,000	MAC
Blyth et al. (2009) <sup>29</sup>	Australia	2004-07	Incidencia anual de infección	0.84/100,000	MAC
Reuss et al. (2009) <sup>30</sup>	Alemania	2003-05	Incidencia anual de infección	3.3/100,000	MAC
Asimwe et al. (2013) <sup>33</sup>	Uganda	2009-11	Prevalencia de aislamientos	3.7%	<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Workalemahu et al. (2013) <sup>51</sup>	Etiopía	2011	Prevalencia de aislamientos	10%	<i>Mycobacterium fortuitum</i>
Tebuegge et al. (2016) <sup>35</sup>	Australia	2000-10	Incidencia anual de infección	1.6/100,000	MAC
Kontturi (2016) <sup>45</sup>	Finlandia	1995-16	Incidencia anual de linfadenitis	3.9/100,000	MAC
Ruiz del Olmo et al. (2016) <sup>37</sup>	España	2000-15	Incidencia anual de linfadenitis	1.8/100,000	MAC
López et al. (2017) <sup>34</sup>	Mozambique	2011-12	Prevalencia de aislamientos	15%	MAC
Lacroix et al. (2018) <sup>47</sup>	Francia	2004-13	Incidencia anual de linfadenitis	3.7/100,000	MAC

<sup>1</sup> Complejo *Mycobacterium avium*.

<sup>2</sup> Se tomó en cuenta la cohorte más reciente.

<sup>3</sup> Prevalencia entre los casos con diagnóstico presuntivo de tuberculosis.

Modificado de: López-Varela E et al. Non tuberculous mycobacteria in children: muddying the waters of tuberculosis diagnosis. *Lancet Respir Med.* 2005; 3: 244-256.

El cultivo es considerado el estándar de oro para la identificación de MNT y es indispensable para la identificación genotípica y las pruebas de susceptibilidad terapéutica. Los dos métodos principales son mediante el sistema automatizado de cultivo líquido, tubo indicador de crecimiento de micobacterias (MGIT, por sus siglas en inglés), y los medios sólidos de Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10 y 7H11.

Las pruebas bioquímicas tradicionales y la cromatografía líquida han sido reemplazadas por métodos moleculares como la reacción de cadena de polimerasa (PCR) y la secuenciación de ADN.<sup>59</sup>

## TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con infección por MNT es complejo y requiere no solamente de tratamientos prolongados orientados al agente aislado, sino del retiro de los dispositivos afectados y, en algunos casos, de cirugía para eliminar el foco infeccioso.

Uno de los aspectos de mayor relevancia es su capacidad de formación de biopelículas; éstas actúan como un mecanismo de resistencia antimicrobiana. La menor penetración del antibiótico hace imprescindible la necesidad de retirar cualquier cuerpo extraño que pueda perpetuar la infección y, en casos especiales, la eliminación quirúrgica de los tejidos afectados.<sup>3</sup>

Como se describió previamente, MAC (complejo *Mycobacterium avium*) es la principal causa de linfadenitis en los niños menores de cinco años, y en casos de pacientes con inmunodeficiencia, es causa de afección extrapulmonar o diseminada. La combinación de un macrólido con etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina) es la base del tratamiento de la infección por MAC. El uso de quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino) en asociación con las pautas basadas en macrólidos es de dudosa eficacia y aumenta el riesgo de arritmias por prolongación del QT (gasto cardíaco).<sup>3</sup>

En los casos en los que se trata de linfadenitis por MNT, el tratamiento sigue siendo controvertido. En ensayos clínicos aleatorizados se reportan tasas de curación de hasta 96% con el tratamiento quirúrgico, contra 74% del tratamiento conservador.<sup>54</sup> Se describe en la literatura que esta patología es, en forma habitual, autolimitada y se resuelve de manera espontánea después de varios meses sin intervención.<sup>68-71</sup> Exceptuando los casos relacionados con la apariencia cosmética (inflamación, decoloración de la piel, con o sin presencia de fístula), las complicaciones vinculadas con la linfadenitis por MNT son raras.

*M. kansasii* es una especie del grupo de MNT relativamente fácil de tratar y a menudo tiene una presentación similar a la de la tuberculosis pulmonar, con lesiones fibrocavitarias y, con menor frecuencia, infecciones focales o diseminadas en pacientes con inmunodepresión. Es sensible *in vitro* a las rifamicinas, isoniacida, macrólidos, etambutol, quinolonas, estreptomycin, linezolid y cotrimoxazol. La actividad *in vitro* de la isoniacida frente a *M. kansasii* es menor que frente a *M. tuberculosis* (CMI de 0.5 a 5 g/mL). En estos casos, los tratamientos basados en rifampicina-isoniacida y etambutol son eficaces; la resistencia primaria a rifampicina es la principal causa de la falla terapéutica. La pauta más utilizada es rifampicina-isoniacida-etambutol durante un mínimo de 12 meses desde el cultivo negativo. Puede, de manera opcional, utilizarse un cuarto fármaco en la fase inicial en la enfermedad extensa, o hasta confirmar la sensibilidad a rifampicina (estreptomycin, claritromicina o quinolona). Algunos autores proponen sustituir isoniacida por claritromicina en la pauta empírica inicial.<sup>3</sup>

En el caso del complejo *M. abscessus* en enfermedad pulmonar, el tratamiento sigue siendo un reto terapéutico. Las guías actuales sugieren el inicio de un macrólido vía oral con dos agentes parenterales por varios meses hasta lograr la mejoría clínica y disminuir la progresión de la enfermedad. Los antibióticos parenterales que se describen como los más activos son amikacina, cefoxitin, imipenem y tigeciclina.<sup>60</sup>

Por último, en el caso de *M. marinum*, la resección quirúrgica de la lesión suele ser suficiente. Se describe susceptibilidad a algunos de los antituberculosos convencionales como rifampicina o etambutol, así como a tetraciclinas, cotrimoxazol o claritromicina. El esquema habitual se basa empíricamente en etambutol asociado a claritromicina y, en ocasiones, a rifampicina por tres a seis meses hasta la curación clínica.<sup>3</sup>

## REFERENCIAS

1. Demers AM. Microbiology and pathology. En: Starke J (ed.). Handbook of child & adolescent tuberculosis. Nueva York; Oxford Press University; 2016. p. 13-30.
2. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA 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.
3. Esteban J, Navas E. Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017; 36 (9): 535-604.
4. Máiz Carro L et al. Infecciones respiratorias por micobacterias no tuberculosas. Med Clin. 2017; 150 (5): 191-197.

5. Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8 (5): 323-334.
6. Valades E. Nontuberculous mycobacteria: clinical importance and relevance to Bacille Calmette-Guérin vaccination. *CID*. 2004; 39: 457-458.
7. Lyman MM et al. Invasive nontuberculous mycobacterial infections among cardiothoracic surgical patients exposed to heater-cooler devices. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23 (5): 796-805.
8. Thomas B, Okamoto K. Role of race/ethnicity in pulmonary nontuberculous mycobacterial disease. *Emerging Infectious Diseases*. 2015; 21 (3): 544-545.
9. Adjemian J, Olivier KN, Seitz AE, Holland SM, Prevots DR. Prevalence of nontuberculous mycobacterial lung disease in U.S. Medicare beneficiaries. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 881-886.
10. Billinger ME et al. Nontuberculous mycobacteria-associated lung disease in hospitalized persons, United States, 1998-2005. *Emerging Infectious Diseases*. 2009; 15 (10): 1562-1569.
11. Thomson RM et al. Changing epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacteria infections. *Emerging Infectious Diseases*. 2010; 16 (10): 1576-1569.
12. Marras TK, Mendelson D, Marchand-Austin A, May K, Jamieson FB. Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Ontario, Canada, 1998-2010. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19 (11): 1889-1891.
13. Imperiale B et al. Disease caused by non-tuberculous mycobacteria: diagnostic procedures and treatment evaluation in the North of Buenos Aires Province. *Revista Argentina de Microbiología*. 2012; 44: 3-9.
14. Dos Santos-Carneiro M et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease in a high tuberculosis incidence setting in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2018; 44 (2): 106-111.
15. Couto de Mello KG et al. Clinical and therapeutic features of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Brazil, 1993-2011. *Emerging Infectious Diseases*. 2013; 19 (3): 393-399.
16. Llerena C, Valbuena A, Zabalza AP. *Micobacterias identificadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre 2012 y 2016*. *Biomédica*. 2018; 38: 87-94.
17. Hernández-Solís A et al. Nontuberculous mycobacteria in clinical samples with negative acid-fast bacilli. *Int J Mycobacteriol*. 2017; 6 (4): 391-395.
18. Santin M et al. Pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria, Catalonia, Spain, 1994-2014. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24 (6): 1091-1094.
19. Marras TK, Daley C. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med*. 2002; 23: 553-567.
20. Namkoong HO et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2016; 22 (6): 1116-1117.
21. Ringshausen FC et al. Prevalence of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease, Germany, 2009-2014. 2016; 22 (6): 1102-1105.
22. 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 (3): 390-396.
23. El-Zeemi N et al. Are guidelines on the management of non-tuberculous mycobacteria lung infections respected and what are the consequences for patients? A French retrospective study from 2007 to 2014. *Eur J Clin Microbiol*. 2017; 37 (2): 233-240.
24. Martínez-González S et al. *Micobacterias no tuberculosas. ¿Una amenaza emergente?* *Archivos de Bronconeumología*. 2017; 53 (10): 535-602.
25. Blanc P et al. Nontuberculous mycobacterial infections in a French hospital: a 12-year retrospective study. *PLoS One*. 2016; 11 (12): 1-12.
26. Piersimoni C, Scarparo C. Extrapulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent persons. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15 (9): 1341-1344.
27. Taiwo B, Glassroth J. Nontuberculous mycobacterial lung diseases. *Infect Dis Clin N Am*. 2010; 24: 769-789.
28. Al-Yazidi L, Marais BJ, Hazelton B, Outhred A, Kesson A. Nontuberculous mycobacteria in children, a focus on bloodstream. *Pediatr Infect Dis J*. 2017; 36 (4): 374-378.
29. Blyth CC et al. Nontuberculous mycobacterial infection in children, a prospective national study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (9): 801-805.
30. Reuss AM et al. Incidence rate of nontuberculous mycobacterial disease in children, a prospective nationwide surveillance study in Germany. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28 (7): 642-644.
31. López-Varela E et al. Non tuberculous mycobacteria in children: muddying the waters of tuberculosis diagnosis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3: 244-256.
32. Pokam BT, Asuquo AE. Acid-fast bacilli other than mycobacteria in tuberculosis patients receiving directly observed therapy short course in cross river state, Nigeria. *Tuberc Res Treat*. 2012; 2012: 301056.
33. Asiimwe BB, Bagyenzi GB, Ssengooba W et al. Species and genotypic diversity of non-tuberculous mycobacteria isolated from children investigated for pulmonary tuberculosis in rural Uganda. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 88.
34. López-Varela E et al. High rates of non-tuberculous mycobacteria isolation in Mozambican children with presumptive tuberculosis. *PLoS One*. 2017; 12 (1): 1-12.
35. Tebruegge M et al. Nontuberculous mycobacterial disease in children-epidemiology, diagnosis, management a tertiary center. *PLoS One*. 2016; 11 (1): 1-14.
36. Iroh-Tam PY, Kline S, Ward G, Ferrieri P. Non-tuberculous mycobacterial infection in hospitalized children: a case series. *Epidemiol Infect*. 2015; 143 (5): 3173-3181.
37. Ruiz del Olmo I et al. Linfadenitis por micobacterias no tuberculosas: experiencia de 15 años. *Ant Pediatr*. 2017; 86 (3): 1-7.
38. Gimenez-Sanchez F. Different penetrance of disseminated infections caused by nontuberculous mycobacteria in mendelian susceptibility to mycobacterial disease associated with a novel mutation. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (3): 328-330.
39. García-Marcos PW et al. Risk factors of non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children: a case-control study. *Eur J Pediatr*. 2017; 176: 607-613.
40. World Health Organization. BCG vaccines: WHO position paper. 2018; 8: 73-96.
41. Poyntz H et al. Non-tuberculous mycobacteria have diverse effects on BCG efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis*. 2014; 94: 226-237.
42. Stanford JL, Shield MJ, Rook GA. How environmental mycobacteria may predetermine the protective efficacy of BCG. *Tubercle*. 1981; 62: 55-62.
43. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet*. 1995; 346: 1339-1345.

44. Thegerstrom J et al. *Mycobacterium avium* lymphadenopathy among children. Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14 (4): 661-663.
45. Kontturi A, Soini H, Ollgren K, Salo E. Increase in childhood nontuberculous mycobacterial infections after BCG coverage drop – a nationwide population-based retrospective study, Finland, 1995 to 2016. *Clin Infect Dis*. 2016; 67 (8): 1256-1261.
46. Romanus V, Hallander HO, Whålén P, Olinder-Nielsen AM, Magnusson PHW, Juhlin I. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tuber Lung Dis*. 1995; 76: 300-310.
47. Lacroix A et al. The emergence of non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children after the discontinuation of mandatory BCG immunization in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 47 (10): e257-260.
48. Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG vaccination protect against non-tuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 2018; 218 (5): 697-687.
49. Portaels F et al. *Mycobacterium bovis* BCG vaccination as prophylaxis against *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis in Buruli ulcer disease. *Infect Immun*. 2004; 72 (1): 62-65.
50. Tanghe A et al. Protective efficacy of a DNA vaccine encoding antigen 85A from *Mycobacterium bovis* BCG against Buruli ulcer. *Infect Immun*. 2001; 69 (9): 5403-5411.
51. Workalemahu B, Berg S, Tsegaye W et al. Genotype diversity of *Mycobacterium* isolates from children in Jimma, Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2013; 6: 352.
52. Zimmerman P, Curtis N, Tebruegge M. Nontuberculous mycobacterial disease in childhood-update on diagnostic approaches and treatment. *J Infect*. 2017; 74: S136-S142.
53. Cruz A, Ong L, Starke J. Mycobacterial Infections in Texas Children: A 5-year case series. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (8): 772-774.
54. Naselli A, Losurdo G, Avanzini S et al. Management of nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in a tertiary care children's hospital, a 20 year experience. *J Pediatr Surg*. 2017; 52: 593-597.
55. Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of non-tuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2015; 71 (1): 9-18.
56. Guarner, J. Buruli ulcer: review of a neglected skin mycobacterial disease. *J Clin Microbiol*. 2018; 56 (4): pii: e01507-17.
57. Lamb G, Starke J. *Mycobacterium abscessus* infections in children: a review of current literature. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7 (3): e131-e144.
58. Plácido R, Vilelo A, Espejo C et al. Infección cutánea por *Mycobacterium marinum*. *An Pediatr Barc*. 2018; 88 (3): 176-177.
59. Hansen CE, Ascher DP, Kim HS, Schwartz RH. Under the sea: superficial skin infection with an atypical cause. *Pediatr Emerg Care*. 2017; 33 (12): e167-e169.
60. Ryu Y, Koh W, Daley C. Diagnosis and treatment of nontuberculous mycobacterial lung disease: clinicians' perspectives. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016; 79 (2): 74-84.
61. Katila ML, Brander E, Backman A. Neonatal BCG vaccination and mycobacterial cervical adenitis in childhood. *Tubercle*. 1987; 68: 291-296.
62. Joshi W, Davidson PM, Jones PG, Campbell PE, Robertson DM. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Eur J Pediatr*. 1989; 148: 751-754.
63. Sigalet D, Lees G, Fanning A. Atypical tuberculosis in the pediatric patient: implications for the pediatric surgeon. *J Pediatr Surg*. 1992; 27: 1381-1384.
64. 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: 450-456.
65. Hatherill M, Hawkridge T, Whitelaw A et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria in children investigated for pulmonary tuberculosis. *PLoS One*. 2006; 1: e21.
66. Haworth C, Banks J, Capstick T, Fisher A, Gorsuch T, Laurenson I et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017; 72 (Suppl 2): ii1-ii64.
67. Wallace BA, McNulty S, Phillely JV, Killingley J, Wilson RW et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest*. 2014; 146: 276-282.
68. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, Fessel WJ, Ruskin J, Lahart C et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS*. 1997; 11: 311-317.
69. Zeharia A, Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Samra Z, Kaufman L, Amir J. Management of nontuberculous mycobacteria-induced cervical lymphadenitis with observation alone. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27 (10): 920-922.
70. Harris RL, Modayil P, Adam J, Sharland M, Heath P, Planche T et al. Cervicofacial nontuberculous mycobacterium lymphadenitis in children: is surgery always necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73 (9): 1297-1301.
71. Haimi-Cohen Y, Markus-Eidlitz T, Amir J, Zeharia A. Long-term follow-up of observation-only management of non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016; 55 (12): 1160-1164.

**Correspondencia:**

**Ana Jocelyn Carmona Vargas**

Departamento de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

Avenida Imán Núm. 1, Col. Cuicuilco, 04530,

Ciudad de México, México.

Tel & Fax: 55 1084 0900

E-mail: jocelyncv@gmail.com