

## Micobacterias atípicas

Fernando Valdés<sup>a</sup> y Ana Cid<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dermatología. Hospital da Costa. Burela. Lugo. España.

<sup>b</sup>Unidad de Microbiología. Hospital da Costa. Burela. Lugo. España.

**Resumen.**—Hoy en día estamos asistiendo a un aumento en la incidencia de micobacteriosis atípicas propiciado por un incremento en el número de pacientes inmunodeprimidos, el virus de la inmunodeficiencia humana y los tratamientos inmunosupresores. Las infecciones que producen estas micobacterias pueden pasar desapercibidas al no incluirlas en el diagnóstico diferencial de las infecciones cutáneas crónicas. Estos microorganismos se aíslan del agua, suelo o animales. Con frecuencia los traumatismos, la inmunodepresión o la existencia de enfermedades crónicas complican estos cuadros. Las lesiones cutáneas pueden constituir el primer o único signo de infección. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, de patogenicidad y en la respuesta al tratamiento. El tratamiento que se debe emplear no está bien determinado y se caracteriza por la resistencia a los medicamentos disponibles en muchos casos. Se revisa la nomenclatura, clasificación, epidemiología, métodos diagnósticos, presentaciones clínicas, histología y opciones terapéuticas actuales de este grupo de micobacterias.

**Palabras clave:** micobacterias atípicas, *Mycobacterium*, infección por *Mycobacterium*.

### ATYPICAL MYCOBACTERIA

**Abstract.**—We are witnessing an increase nowadays in the incidence of atypical mycobacteriosis, favored by an increase in the number of immunosuppressed patients, the human immunodeficiency virus and immunosuppressive treatments. The infections that produce these mycobacteria can go unnoticed, as they are not included in the differential diagnosis of chronic skin infections. These microorganisms are isolated from water, soil or animals. Trauma, immunosuppression or the existence of chronic diseases often complicate these symptoms. Skin lesions may be the first or only sign of infection. Their diagnosis is based on clinical and pathogenicity criteria and on response to treatment. The therapy to be used is not clearly determined, and these bacteria are characterized in many cases by resistance to available drugs. We review the nomenclature, classification, epidemiology, diagnostic methods, clinical presentations, histology and current therapeutic options for this group of mycobacteria.

**Key words:** atypical mycobacteria, *Mycobacterium*, *Mycobacterium* infection.

### INTRODUCCIÓN

Las micobacterias atípicas son un grupo de micobacterias cuya incidencia no ha hecho más que aumentar durante los últimos años. Desde el punto de vista dermatológico existen varias especies que es necesario conocer para así poder atajar con prontitud estos procesos que pueden llegar a ser potencialmente mortales. Por lo tanto, el diagnóstico correcto y el tratamiento precoz constituyen hoy día uno de los retos más importantes al cual nos enfrentamos con este tipo de microorganismos. Antes de comenzar a describir por separado cada especie de micobacteria vamos a perfilar varios aspectos que creemos importantes para la mejor comprensión de estas infecciones cutáneas.

### NOMENCLATURA

Desde que en 1882 Koch descubriera el agente productor de la tuberculosis no se han dejado de encontrar nuevas especies pertenecientes al género *Mycobacterium*. Este género incluye a *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. leprae* y un grupo de micobacterias caracterizadas por no ser patógenas en condiciones habituales, por presentar una amplia distribución por los diferentes ecosistemas y por ser capaces de comportarse como patógenos oportunistas ante situaciones de inmunodepresión. En 1959, Penson<sup>1</sup> propuso el término de «micobacteriosis» para encuadrar una serie de procesos de las enfermedades infecciosas humanas ocasionados por micobacterias diferentes a *M. tuberculosis* y a *M. leprae*.

En 1899, Moeller los llamó «bacilos pseudotuberculosos»; Borrel y Marmoreck, en 1901, los denominaron «bacilos paratuberculosos»; posteriormente Pinner en 1932, y Timpe y Runyon en 1954, emplearon el término «micobacterias atípicas»; Hauduroy, en 1955, «micobacterias anormales»; Runyon, en 1959, «micobacterias anónimas»; Corpe, Runyon y Lester, en 1963, «micobacterias inclasificadas» y Mattheus las denominó MOTT (*Mycobacteria other than tubercule bacilli*); en 1969, Marks y Selkon las engloban bajo la denomi-

#### Correspondencia:

Fernando Valdés. Unidad de Dermatología. Hospital da Costa. Rafael Vior, s/n. 27880 Burela. Lugo. España.  
Fernando.Valdes.Tascon@sergas.es

Recibido el 27 de enero de 2004.  
Aceptado el 28 de abril de 2004.

nación de «micobacterias oportunistas»; Wolinsky, en 1979, «micobacterias no tuberculosas» (NTM) y Wayne y Sramek en 1992, PPEM (*Potentiality pathogenic environmental mycobacteria*). También han recibido otras denominaciones como micobacterias comensales, saprofitas o pseudotuberculosas<sup>2-4</sup>.

Basándose en esta polémica y confusión terminológica, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) creó un grupo de trabajo para consensuar una definición común y adecuada para todas ellas. En 1998 se publicaron unas recomendaciones para referirse a este grupo bacteriano en las que se acordó que el término que mejor se adecuaba era el de «micobacterias ambientales». Así, las especies *M. tuberculosis* y *M. leprae*, dado que no se aíslan del ambiente, quedarían fuera de esta clasificación. Sin embargo, este grupo de trabajo concluye que como no existe una forma incuestionable a la hora de denominar de forma conjunta a las micobacterias diferentes al bacilo de la tuberculosis, «se recomienda utilizar, siempre que sea posible, la denominación binomial», es decir, género y especie de cada micobacteria<sup>3</sup>.

Sin embargo, la polémica ha continuado en diversas publicaciones españolas, ya que muchos autores se guían por la denominación utilizada en uno de los manuales más usados en microbiología clínica<sup>5,6</sup>. Casal argumenta recientemente acerca de las tres denominaciones más usadas<sup>7-9</sup>. El término «no tuberculosas», propuesto por Wolinsky, que se utiliza hoy día con frecuencia, sería incorrecto ya que el apelativo tuberculosis se debe a la descripción que en 1680 llevó a cabo Franciscus Sylvius (1614-1672), que fue el primero en utilizar el término tubérculo para describir las lesiones específicas de la tuberculosis. Esos mismos tubérculos pueden ser ocasionados por otras especies de micobacterias. El término «micobacterias ambientales» usado por Ruiz et al<sup>3</sup> y adoptado por la SEPAR, también sería inexacto, pues sólo deben denominarse así las micobacterias que utilizan el am-

biente como reservorio. Cabe recordar que existen especies descritas recientemente aisladas sólo de enfermos inmunodeprimidos y no del ambiente<sup>10</sup>. El tercer término, «micobacterias atípicas» (por ser microbiológicamente distintas de la especie típica *M. tuberculosis*) parece ser el más aceptado por el Grupo Español de Micobacterias (GEM).

Por otra parte, dado que la inclusión o exclusión de una especie en concreto dentro de un mismo grupo clasificatorio es un proceso dinámico, con el paso del tiempo, según se van descubriendo nuevas características, ha surgido cierta confusión en cuanto a la nomenclatura de algunas micobacterias, como en el caso de *M. chelonae* y *M. abscessus*. Así, en muchos trabajos publicados, cuando se aísla *M. chelonae*, se refieren indistintamente a *M. chelonae* o a *M. abscessus*, siendo esta última elevada a la categoría de especie en 1992<sup>11,12</sup>.

## CLASIFICACIÓN

Robert Koch fue el primero en establecer la relación causal del bacilo de la tuberculosis y la tuberculosis, bacilo que recibió la denominación de *Mycobacterium tuberculosis* en 1886. El género *Mycobacterium* incluye parásitos obligados, saprofitos y oportunistas. El alto contenido en guanina y citosina (G + C) del ADN micobacteriano (62-70 %) es similar al de otras bacterias productoras de ácido micólico, *Nocardia* (60-69 %), *Rhodococcus* (59-69 %) y *Corynebacterium* (51-59 %).

Son bacilos delgados de forma recta o ligeramente curvada, aerobios, inmóviles, no formadores de esporas, difíciles de teñir con la tinción de Gram, aunque se consideran grampositivos. Resisten la decoloración en las tinciones con ácido-alcohol (BAAR: bacilo ácido alcohol resistente) y mantienen el primer colorante como carbolfucsina (tinción de Ziehl-Neelsen y Kinyoun) o fluorocromos (auramina-rodamina).

De todos es conocida la clasificación de Runyon de 1954, y modificada en 1974, basada en las características de crecimiento de las micobacterias atípicas (tabla 1). En ella se establece una división natural entre las micobacterias de crecimiento lento (más de 7 días) y rápido (menos de 7 días) con su capacidad de pigmentación: fotocromógenas, si producen colonias no pigmentadas en la oscuridad pero pigmentadas si se exponen a la luz; escotocromógenas, si producen colonias amarillas o naranjas con y sin luz, incluso algunas incrementan los pigmentos tras la exposición, y no cromógenas, si son siempre no pigmentadas. Se manejan diversas clasificaciones, modificaciones de otras anteriores<sup>13,14</sup>. En la tabla 2 se reflejan las especies más frecuentes en la práctica clínica<sup>8</sup>. Existen otras formas de clasificación más prácticas para el facultativo como puedan ser aquellas basadas en la patogenicidad de las distintas micobacterias<sup>15</sup>. Nosotros

**TABLA 1.** CLASIFICACIÓN DE RUNYON DE LAS MICOBACTERIAS ATÍPICAS DE INTERÉS DERMATOLÓGICO

Especie	Grupo de Runyon
<i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i>	I
<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. gordonae</i>	II
<i>M. avium-intracellulare</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. ulcerans</i>	III
<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>	IV

basaremos nuestro trabajo describiendo aquellas especies que puedan ser más interesantes en la práctica clínica dermatológica.

La taxonomía procariota ha pasado de la clasificación en función de las características fenotípicas, formalmente ya obsoleta, a la utilización de estudios genotípicos y químicos. Así, con el aumento del poder discriminativo de estas técnicas, emergen y se diferencian nuevas especies. Se han descrito hasta el momento alrededor de 100 especies de micobacterias. Desde 1990 se conocen 42 nuevas especies de micobacterias, siendo la mayoría (23 especies) aisladas sólo de muestras clínicas (55 %); diez, aisladas del ambiente –muestras clínicas–, y sólo nueve, del ambiente. Entre las micobacterias de crecimiento lento predominan las cromógenas (14 de 21), mientras que las de crecimiento rápido son fundamentalmente no cromógenas (12 de 21). Sigue existiendo, no obstante, un importante reservorio de «nuevas especies»<sup>16</sup>. Existen cinco grandes grupos filogenéticos en el género *Mycobacterium* según las secuencias del 16S ADNr (el relacionado con *M. simiae*, crecedores lentos; el relacionado con *M. terrae*, crecedores rápidos y crecedores rápidos termotolerantes) y la mayor parte de las especies están relacionadas por sus características genotípicas y fenotípicas. No obstante, hay excepciones como *M. heidelbergense* igual a nivel fenotípico con *M. malmoense*, pero no cuando se comprueba genotípicamente.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las micobacterias atípicas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza colonizando el agua (también en depósitos de hospitales), suelo, material vegetal, aire, animales (ganado bovino y porcino, peces, monos y aves), plantas o material quirúrgico<sup>17,18</sup>. En un estudio realizado en Estados Unidos se recogieron muestras de agua dulce y salada en diferentes puntos a lo largo de la costa Este, encontrándose el 61 % de las muestras contaminadas por micobacterias atípicas, principalmente *M. terrae*, *M. goodii* y *M. avium-intracellulare-scrofulaceum*<sup>19</sup>.

Los mecanismos de transmisión suelen ser a través de las vías respiratoria y digestiva o mediante inoculación directa en el caso de la piel<sup>20</sup>. También se puede producir diseminación hematogena a partir de un foco visceral. El hombre no es un reservorio importante y no parece existir contagio entre personas<sup>21</sup>.

Actualmente, las enfermedades producidas por micobacterias atípicas, no son de declaración obligatoria, con lo que las cifras de incidencia o prevalencia son puramente orientativas<sup>22</sup>. En general, existe una mayor incidencia en climas cálidos<sup>23</sup>. De forma específica existen varios estudios en diferentes partes del mundo. Las series más amplias están basadas en trabajos realizados en Estados Unidos donde, entre 1981 y

**TABLA 2. MICOBACTERIAS MÁS FRECUENTES**

Grupo/Especie	Enfermedad
<b>I. Fotocromógenas de crecimiento lento</b>	
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar
<i>M. intermedium</i>	Pulmonar
<i>M. asiaticum</i>	Oportunista
<i>M. buckleyi</i>	Generalizada
<b>II. Escotocromógenas de crecimiento lento</b>	
<i>M. scrofulaceum</i>	Ganglionar
<i>M. xenopi</i>	Pulmonar
<i>M. ulcerans</i>	Cutánea
<i>M. szulgai</i>	Pulmonar, articular
<i>M. simiae</i>	Pulmonar
<i>M. interjectum</i>	Ganglionar
<i>M. goodii</i>	Oportunista
<i>M. flavescens</i>	Oportunista
<i>M. bohemicum</i>	Pulmonar
<i>M. lentiflavum</i>	Adenitis
<i>M. hisciae</i>	Adenitis
<b>III. No cromógenas de crecimiento lento</b>	
<i>M. avium</i>	Ganglionar generalizada
<i>M. intracellulare</i>	Ganglionar generalizada
<i>M. malmoense</i>	Pulmonar
<i>M. shimoiei</i>	Pulmonar
<i>M. haemophilum</i>	Cutánea
<i>M. genavense</i>	Diseminada
<i>M. terrae</i>	Oportunista
<i>M. nonchromogenicum</i>	Oportunista
<i>M. celatum</i>	Oportunista
<i>M. branderi</i>	Pulmonar
<i>M. conspicuum</i>	Diseminada
<i>M. heidelbergense</i>	Adenitis
<b>IV. Fotocromógenas de crecimiento rápido</b>	
<i>M. marinum</i>	Cutánea, articular
<i>M. novocastrense</i>	Cutánea
<b>V. Escotocromógenas de crecimiento rápido</b>	
<i>M. thermoresistibile</i>	Oportunista
<i>M. smegmatis</i>	Oportunista
<i>M. neoaurum</i>	Oportunista
<b>VI. No cromógenas de crecimiento rápido</b>	
<i>M. fortuitum</i>	Cutánea y oportunistas
<i>M. chelonae</i>	Cutánea
<i>M. peregrinum</i>	Cutánea
<i>M. abscessus</i>	Cutánea
<i>M. mucogenicum</i>	Cutánea
<i>M. immunogenum</i>	Neumonitis

1983, se detectaron 5.469 aislamientos de micobacterias atípicas de los cuales 2.097 se consideraron enfermedad por micobacterias atípicas. De forma global se atribuyen cifras de 1,78 casos/100.000 habitantes. La mayor parte se aislaron de esputos (72,7 %) y lavados bronquiales (6,3 %), siendo la piel el foco en el 1,9 % de todos los casos. Los principales patógenos fueron *M. avium* (61,7 %), *M. kansasii* (23,8 %) y *M. fortuitum*

(23,8 %). En niños, el principal agente aislado en los ganglios linfáticos fue el complejo *M. avium* en contra de la creencia que atribuía a *M. scrofulaceum* la principal causa de linfadenitis. Este último dato también está recogido en otros trabajos<sup>23</sup>. De forma global hay una mayor afectación en varones (59 %) si bien existe una prevalencia en mujeres en aislamientos de *M. chelonae* y *M. simiae*. La mayor incidencia se da en torno a la sexta década de la vida. Dentro de los grupos étnicos más afectados estaban los hispanos, blancos y negros y, entre los de menor incidencia, los asiáticos y los americanos nativos. El 73 % de los casos se dieron en zonas urbanas y el resto en el entorno rural<sup>24</sup>. En el norte de Australia, el principal agente aislado fue el complejo *M. avium-intracellulare*, que se aisló en 45 de los 59 aislamientos entre 1989 y 1997 (78 %). Esto supone, en ese territorio, una incidencia anual de 3,9 casos/100.000 habitantes<sup>23</sup>. En Sudáfrica, sobre una muestra de 8.850 esputos recogidos de forma aleatoria en personas adultas sanas, se cultivaron 604 cepas de micobacterias atípicas lo que representa una prevalencia del 7 %. El principal germen detectado fue *M. intracellulare*<sup>25</sup>. En Suiza se han registrado 0,5 casos/100.000 habitantes entre los años 1983 y 1988 en pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>26</sup>. En un estudio realizado en Gales sobre 238 casos de micobacterias atípicas entre 1952 y 1978, el agente principal fue *M. kansasii* causando sobre todo enfermedades pulmonares en varones con una edad media de 46 años<sup>27</sup>.

En cuanto a la distribución geográfica de las especies de micobacterias atípicas en España, existe un extenso estudio donde se recogieron los datos de aislamientos de micobacterias atípicas en muestras clínicas de 11.128 pacientes durante 21 años (1976-1996). Las seis especies más frecuentes fueron *M. gordonae* (20,5 %), *M. xenopi* (19,4 %), *M. avium complex* (19,1 %), *M. fortuitum* (10,5 %), *M. kansasii* (6 %) y *M. chelonae* (5,5 %). En cuanto a su localización y número de casos en función de la comunidad autónoma fueron, por orden decreciente: Cataluña, 2.769 casos; Madrid, 806 casos; Aragón, 474 casos; Galicia, 302 casos; Navarra, 263 casos; Andalucía, 198 casos; Castilla-La Mancha, 190 casos; Valencia, 190 casos; Euskadi, 139 casos; Asturias, 129 casos; Castilla y León, 114 casos; Cantabria, 64 casos; Extremadura, 39 casos; Baleares, 37 casos; Murcia, 27 casos; Canarias, 10 casos, y La Rioja, 5 casos. Los autores concluyen que las especies de micobacterias atípicas que se aíslan en muestras clínicas son algo dinámico que puede cambiar en el tiempo en función de factores que actualmente desconocemos<sup>28</sup>.

En España se han publicado amplias series donde las micobacterias atípicas constituyen el 14,5 % de todas las micobacterias, siendo diagnosticados como enfermedad el 0,64 % de todos los aislamientos<sup>29</sup>. Las especies patógenas principales son *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. kansasii*<sup>17</sup>. Entre las micobacterias de cre-

cimiento rápido que se aíslan con más frecuencia están *M. chelonae* y *M. fortuitum*<sup>30</sup>. Según el Centro de Referencia de Micobacterias de la Universidad de Córdoba, entre 1993 y 1998 se aislaron en España 453 casos de micobacterias atípicas, lo que representa el 19,4 % respecto a todos los aislamientos de micobacterias. De entre ellas, las especies más frecuentemente aisladas, por orden de frecuencia, fueron *M. avium-intracellulare*, *M. fortuitum* y *M. simiae*<sup>31</sup>. Como puede verse existe una disparidad entre las especies que producen con más frecuencia patología respecto a las especies que se suelen aislar en el laboratorio. En estos casos, son importantes los criterios de patogenicidad entre los cuales se encuentran una sintomatología e histología compatibles junto a una respuesta al tratamiento instaurado.

## FACTORES DE RIESGO

El factor de riesgo más importante asociado con enfermedad por micobacterias atípicas es el tabaco (66 %), seguido de la enfermedad pulmonar crónica (42 %), la infección por VIH (26 %) y el alcoholismo (20 %). Los casos que cursan con linfadenitis no tienen factores de riesgo<sup>23</sup>. El enfisema y la bronquitis crónica son las patologías sistémicas asociadas con más frecuencia<sup>24</sup>.

El VIH, los medicamentos inmunosupresores y la reducción en la inmunidad cruzada entre las micobacterias al existir un menor número de casos de contacto con el *M. tuberculosis*, han propiciado un mayor espectro de personas susceptibles a las micobacterias atípicas. Una disminución del recuento de CD4 por debajo de 40 cél./ $\mu$ l aumenta el riesgo en 2,5 veces de infección diseminada por micobacterias atípicas en el caso de pacientes portadores del VIH<sup>32</sup>. Otros factores que contribuyen a que exista un mayor número de casos son los cambios en los hábitos de vida como el tomar duchas frecuentemente, al exponernos a aerosoles con micobacterias, una mayor virulencia de las micobacterias atípicas, el envejecimiento de la población y el conocimiento de esta enfermedad entre los médicos<sup>23</sup>.

## MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Los laboratorios de microbiología pueden ofrecer prestaciones muy diversas para el diagnóstico y control de las infecciones micobacterianas, siendo muy importante una sólida colaboración de su personal con clínicos y epidemiólogos. Algunas de las sofisticadas técnicas actuales (amplificación genética, estudios de sensibilidad, técnicas de epidemiología molecular, etc.) son de coste realmente elevado y no está justificado su uso indiscriminado. Es necesario fijar las indicaciones y técnicas a utilizar en casos concretos,

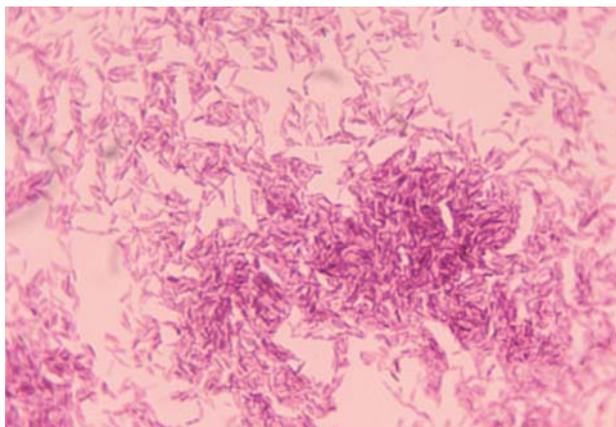


Fig. 1.—Tinción de Ziehl-Neelsen.

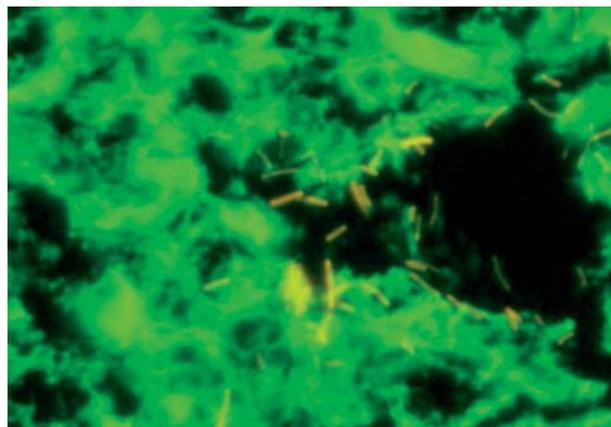


Fig. 2.—Tinción de auramina con bacilos amarillo-naranja fluorescentes.

para la utilización más adecuada de los recursos disponibles<sup>33</sup>.

### Muestras

Todo el procesamiento de las muestras en las que hay sospecha de que existan micobacterias debe realizarse en una cabina de bioseguridad<sup>34</sup>. Las normas generales de obtención de muestras para el diagnóstico microbiológico deben cumplirse también para el estudio de micobacterias, y pueden destacarse una serie de condiciones de las cuales depende la calidad de los resultados: indicación correcta en el volante de petición del estudio de micobacterias, selección de la muestra más adecuada y de mayor rentabilidad, cantidad suficiente que evite falsos negativos, recogida estéril y, si es posible, antes del inicio del tratamiento. En general, las torundas o hisopos no son recomendables por su escasa rentabilidad, por ello un resultado negativo no es fiable. Siempre que se practique una biopsia deberá remitirse un fragmento al servicio de anatomía patológica, teniendo en cuenta que para el laboratorio de microbiología la muestra debe enviarse sin fijadores ni conservantes, aunque puede humedecerse, si es necesario, en agua destilada. No conviene emplear suero salino, dado que las micobacterias atípicas son sensibles a este medio, ni agua del grifo por la presencia de micobacterias saprofitas y, por lo tanto, falsos positivos. En las lesiones cutáneas se debe limpiar con alcohol antes de aspirar la muestra debajo del borde de la lesión. El transporte rápido de las muestras al laboratorio es fundamental para evitar el sobrecrecimiento de flora acompañante, por lo que la conservación deberá hacerse a 4 °C si se retrasa la entrega más de 1 h (excepto muestras de sangre).

Es necesario eliminar de las muestras los microorganismos contaminantes que interfieren en la recuperación de las micobacterias, así como conseguir la licuefacción de los restos orgánicos, para que los agentes descontaminantes puedan destruir las bacterias no

deseadas. Para muestras estériles, esto puede no ser necesario, pero sí deben ser concentradas.

Las micobacterias son más resistentes a los ácidos y bases fuertes, lo que permite utilizar estas técnicas de digestión-descontaminación. Pero si éstas no se usan adecuadamente pueden dar lugar a falsos negativos (exceso de descontaminación) o a un número elevado de contaminaciones (por defecto de descontaminación). Se acepta un índice de contaminación en medios sólidos entre un 3-5 %, y para medios líquidos depende del sistema utilizado. Los métodos de digestión-descontaminación más usados son los de Petroff (NaOH 4 %), Taquet y Tison (laurilsulfato sódico 3 % y NaOH 1 %) y Kubica (N-acetil-L-cisteína y NaOH).

### Microscopia

Es el método más sencillo, rápido y económico para el diagnóstico microbiológico, aunque presenta una sensibilidad muy inferior al cultivo (entre un 22-80 %), según donde se haya efectuado el estudio y del tipo de muestras estudiadas<sup>6</sup>. Las muestras respiratorias son las de mayor rentabilidad y siempre que se pueda se realizará concentración para incrementar la sensibilidad. En las técnicas de tinción utilizadas como la clásica de Ziehl-Neelsen o la de Kinyoun, aparecen de color rojo (fig. 1). La variante fluorocrómica (auramina) muestra los bacilos amarillo-naranja fluorescente, se visualizan más campos de la muestra al requerir objetivo de menor aumento (cribado más rápido y exhaustivo) y es la preferida por los microbiólogos (fig. 2); además, en los casos dudosos puede realizarse una tinción de Ziehl-Neelsen en el mismo portaobjetos.

Aunque la especificidad del examen directo de la muestra para detectar micobacterias es elevada, la diferenciación de especies es imposible, aunque en ocasiones ciertas especies nos pueden orientar por ciertas peculiaridades: *M. avium* suele observarse como cocobacilos pleomórficos o *M. kansasii* como un bacilo de gran tamaño y peculiares granulaciones.



Fig. 3.—Medios líquidos (izquierda) y medios sólidos (derecha).



Fig. 4.—Medios sólidos para cultivo de micobacterias (Löwenstein-Jensen): positivo (izquierda) y negativo (derecha).

### Cultivo

Siempre debe realizarse, ya que es más sensible, pudiendo detectar 10 bacterias/ml de muestra clínica digerida y concentrada. Normalmente es necesario para la identificación y permite asegurar, si hay negativización, la curación del paciente.

En la mayor parte de los laboratorios de microbiología se dispone de dos tipos de medios (sólidos y líquidos) cuya combinación da una mayor sensibilidad diagnóstica (fig. 3).

### Medios sólidos

El medio más ampliamente utilizado es el de Löwenstein-Jensen (con base de huevo), que tiene la ventaja de una menor contaminación en su preparación y puede guardarse almacenado durante meses (fig. 4). Los medios sin base de huevo, como el Middlebrook 7H10 y 7H11, son de menor caducidad, pero son útiles para estudios de sensibilidad, contienen 2% de glicerol que favorece el crecimiento de *M. avium complex*. Se incuban durante 2 meses a 37 °C y/o a 30 °C si se sospechan especies como por ejemplo *M. marinum*, *M. ulcerans* o *M. haemophilum*. Deben ser revisados semanalmente hasta descartarlos como negativos.

### Medios líquidos

Tienen la ventaja de ser medios de enriquecimiento, por lo que la detección suele ser más rápida, pero presentan la desventaja de no poder visualizar la morfología de la colonia ni valorar los posibles cultivos mixtos hasta visualizar el crecimiento en un medio sólido. El tiempo medio de incubación suele ser de 42 días a 35-37 °C antes de descartarlos como negativos. Se usan también en pruebas de sensibilidad o de identificación. Algunos ejemplos de los sistemas utilizados:

**Sistema Septi-Chek (Becton Dickinson) de lectura manual.** Ofrece las ventajas del enriquecimiento de los medios líquidos (Middlebrook 7H9) y la combinación de diversos medios sólidos para distinguir las contaminaciones y cultivo mixto. La detección es menos rápida que el sistema radiométrico BACTEC 460TB, 19 y 7 días, respectivamente<sup>35</sup>.

**Sistema BACTEC 460TB (Becton Dickinson) de lectura semiautomática.** Revolucionó el campo del diagnóstico de las micobacterias y es el patrón de referencia. El BACTEC 12B utiliza Middlebrook 7H12, y como sustrato ácido palmítico marcado con <sup>14</sup>C. El grado de radiactividad detectado es proporcional al grado de crecimiento del microorganismo (producción de <sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) muy precozmente. El BACTEC 13A con Middlebrook 7H13 se usa para muestras sanguíneas y aspirados de médula ósea.

Dado que el personal debe estar autorizado para el manejo de isótopos radiactivos esto ha favorecido el desarrollo de otros sistemas alternativos no radiactivos:

**Sistema ESP Culture System II (Difco) de lectura automática.** No radiométrico, con Middlebrook 7H9 enriquecido y unas esponjas de celulosa para ofrecer un hábitat natural y mayor superficie de cultivo midiendo el consumo de oxígeno.

**Sistema MB/BacT (bioMérieux) de lectura automática.** Basado también en el medio Middlebrook 7H9 modificado, con un sensor colorimétrico que detecta la presencia de CO<sub>2</sub> (fig. 5). Posee un *software* muy completo y el incubador es común para los hemocultivos, por lo que puede ser de utilidad al no necesitar aparataje adicional.

**Sistema BACTEC 9000 MB (Becton Dickinson) de lectura automática.** Utiliza caldo Middlebrook 7H9 suplementado. Cada botella lleva un sensor fluorescente que detecta la disminución de O<sub>2</sub>. El incubador también es común para hemocultivos.

**Sistema BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson) de lectura automática.** Utiliza también un caldo de Middlebrook 7H9, detectando consumo de O<sub>2</sub> mediante sensores fluorométricos. Es de gran capacidad (960 cultivos).

### Procesos de identificación

Durante muchos años la identificación se ha llevado a cabo en función de las características fenotípicas (velocidad de crecimiento, morfología de las colonias, etc.) y a los resultados de pruebas bioquímicas. En la actualidad, la necesidad de identificar cada vez mayor número de aislados diferentes a *M. tuberculosis* y la importancia de un diagnóstico precoz, han motivado el desarrollo de nuevas y sofisticadas técnicas, pero que poco a poco han ido disminuyendo su complejidad<sup>36-39</sup>. Pueden resumirse en técnicas bacteriológicas, bioquímicas, cromatográficas y genéticas o de biología molecular.

### Métodos bacteriológicos

Permiten asignar a las micobacterias a un subgrupo y seleccionar las pruebas bioquímicas u otros métodos para su ulterior identificación. Estas pruebas no pueden ser totalmente eliminadas, sobre todo en los laboratorios donde no se dispone de sondas de ADN o cuando los resultados de otros métodos son de difícil interpretación<sup>35,40</sup>.

**Tinción de ácido-alcohol resistencia.** Es el primer paso para confirmación del género *Mycobacterium*.

**Velocidad de crecimiento.** Se dividen en micobacterias de crecimiento lento (las colonias tardan más de 7 días en aparecer) y micobacterias de crecimiento rápido (menos de 7 días). A veces se ve influida por la temperatura de incubación.

**Temperatura de crecimiento.** La mayoría crecen bien a 37 °C, otras a 30 °C e incluso a 42 °C (como *M. xenopi*).

**Morfología de las colonias.** Se dividen en lisas, rugosas o mucosas. Puede ser orientativa.

**Pigmentación y fotorreactividad.** Así pueden encontrarse especies fotocromógenas, escotocromógenas y



Fig. 5.—Sistema MB/BacT de lectura automática.

TABLA 3. PRUEBAS BIOQUÍMICAS

Grupo	Pruebas bioquímicas clave
No cromógenas	Reducción nitrato y telurito, catalasa termoestable semicuantitativa, hidrolisis del Tween
Escotocromógenas	Reducción nitratos, Tween 80, ureasa
Fotocromógenas	Reducción nitratos, Tween 80, catalasa semicuantitativa, ureasa
Crecimiento rápido	Arilsulfatasa, reducción nitratos, transformación citrato férrico amoniacal, crecimiento en agar MacConkey

no cromógenas. Debe evaluarse cuidadosamente, ya que puede haber variaciones dentro de las especies (algunas cepas de *M. avium*, generalmente no cromógenas, con el tiempo pueden dar pigmentación irregular) y en función de la temperatura (*M. szulgai* es escotocromógeno a 37 °C y fotocromógeno a 25 °C).

### Pruebas bioquímicas<sup>6</sup>

Las distintas pruebas bioquímicas se exponen en la tabla 3.

### Análisis cromatográfico

Debido a la importante constitución lipídica de las micobacterias (20-40 % de su peso seco), el estudio de estos lípidos mediante diferentes sistemas (cromatografía de capa fina, cromatografía de gases y cromatografía de alta resolución [HPLC]) ha proporcionado una excelente vía de identificación<sup>41</sup>. Son técnicas rápidas (menos de 2 h), pero son técnicamente complejas y requieren una infraestructura muy cara, por lo que se usan en laboratorios de referencia.

### Métodos genéticos

La identificación genotípica parece la mejor alternativa para una rápida identificación<sup>42</sup>. Sus principales ventajas consisten en una aplicación universal en todos los aislamientos, detección directa en la muestra, reconocimiento preliminar de nuevos taxones, identificación en especies de difícil cultivo, gran seguridad biológica y una adecuada relación coste-beneficio en laboratorios de nivel III o de referencia (pero no asequibles en otros centros). Las técnicas disponibles actualmente se exponen a continuación.

**Sondas de ácidos nucleicos (AccuProbe).** Se basan en el uso de sondas de ADN marcado con ésteres de acridina (quimioluminiscencia) y complementarias a fragmentos de ARNr específicos de cada especie. Son más sensibles cuando se usan a partir de cultivos en medio sólido que directamente en medios líquidos. Su aplicación queda limitada a *M. tuberculosis complex* (no diferencia entre las especies de este complejo), *M. avium complex*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. goodii*. Se han descrito algunos aislados de *M. terrae* y *M. celatum complex* que producían falsos positivos con la sonda de *M. tuberculosis complex*<sup>43,44</sup>.

**Amplificación de secuencias específicas de ADN.** Requiere la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de una zona concreta (diana) y la observación directa de los fragmentos obtenidos o un posterior análisis postamplificación mediante restricción, hibridación o secuenciación (PCR-RFLP, PCR-hibridación reversa, etc.)<sup>45,46</sup>. En las micobacterias existen regiones bien conservadas de ADN específicas de género que flanquean regiones hipervariables específicas de especie. Las mejor estudiadas son el gen *hsp65* que codifica la proteína micobacteriana de 65 kDa (*heat shock*) y regiones de la subunidad ribosómica 16S. Existen otras zonas útiles como la región intergenética 16S-23S ribosomal y los elementos de inserción. Existen diversas posibilidades: PCR del gen *hsp65* y posterior análisis del polimorfismo de los fragmentos de restricción –RFLP– con las enzimas BstEII y HaeIII; secuenciación del 16S ARNr e hibridación en fase sólida. Estas técnicas están al alcance de pocos laboratorios, son costosas y complejas, aunque este campo está mejorando con nuevos

secuenciadores, microchips, etc. Una importante base de datos de alta calidad ha sido llevada a cabo por el RIDOM Mycobacteria Project (<http://www.ridom.de/mycobacteria/>)<sup>47</sup>.

**Detección directa en la muestra clínica.** El diagnóstico precoz mediante la detección directa con el uso de la amplificación genómica es uno de los objetivos en micobacteriología. Hay sistemas comerciales para PCR, transcriptasa inversa, QB replicasa, reacción en cadena de la ligasa-LCR-, etc., utilizados principalmente para *M. tuberculosis complex*. Estas tecnologías deben ser usadas con responsabilidad, experiencia y altamente evaluadas.

### Estudios de sensibilidad

Para *M. tuberculosis* existen métodos estandarizados y reproducibles. Las técnicas de biología molecular para el estudio de resistencias se iniciaron a principios de 1990 (deleción del gen *katG* asociado a resistencias a isoniazida, mutaciones en el gen *rpoB* que confieren resistencia a rifampicina, etc.). Sin embargo, otras micobacterias muestran amplia variabilidad en su sensibilidad a los antibióticos, no se ha conseguido la estandarización de los métodos, ni tampoco una clara correlación clínica. No existe un claro consenso en la necesidad de realizar estos estudios en *M. avium complex* u otras micobacterias de crecimiento lento<sup>48-51</sup>. Pueden usarse métodos como E-Test para CMI, discopla, o dilución en caldo<sup>52-55</sup>. Algunas técnicas como bioluminiscencia, citometría de flujo y sus variantes también se han aplicado en este campo.

En general, un 76 % de estas especies son resistentes a la isoniazida, un 57 % resistentes a etambutol y rifampicina (las de crecimiento lento suelen ser más resistentes a etambutol y más sensibles a rifampicina que las especies de crecimiento rápido) y un 40 % a estreptomycin<sup>16</sup>. La elección de la antibioterapia depende de la identificación del aislado. Por ejemplo, el uso de macrólidos para micobacterias de crecimiento rápido es habitual, pero si es del grupo de *M. smegmatis* (*M. smegmatis*, *M. wolinskyi* y *M. goodii*) o la tercera biovariante sorbitol positivo de *M. fortuitum*, éstos son intrínsecamente resistentes.

En resumen, es importante advertir al laboratorio de la sospecha clínica de micobacterias atípicas para que realice los cultivos pertinentes para su detección<sup>4</sup>. A diferencia de *M. tuberculosis*, su aislamiento no implica siempre enfermedad a no ser que se aisle en biopsias obtenidas en sitios estériles del organismo<sup>18</sup>, por lo que el hecho de aislar una micobacteria atípica en una zona no estéril como la piel no constituye un diagnóstico de enfermedad<sup>4</sup>. De todas formas, el aislamiento de micobacterias de crecimiento rápido (*M. chelonae* y *M. fortuitum*) de piel y tejidos blandos es clínicamente más significativo que el aislamiento en muestras respiratorias, de tubo digestivo o hemocultivos<sup>30</sup>.

TABLA 4. FORMAS CLÍNICAS

Enfermedad	Micobacteria implicada
Enfermedad broncopulmonar crónica	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>
Linfadenitis	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. scrofulaceum</i>
Esquelética	<i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. chelonae</i>
Infección diseminada	VIH + : <i>M. avium</i> , <i>M. kansasii</i> VIH -: <i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>
Infección de catéteres	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i>
Piel y tejidos blandos	<i>M. marinum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. haemophilum</i> , <i>M. avium-intracellulare</i> , <i>M. terrae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. simiae</i> , <i>M. gordonae</i> , <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. szulgai</i>

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

### FORMAS CLÍNICAS

Las formas clínicas de presentación de las micobacterias atípicas son la enfermedad pulmonar, la linfadenitis, la infección de catéteres, la afectación esquelética, la enfermedad diseminada y las infecciones de piel y tejidos blandos (tabla 4).

De todas ellas, la enfermedad pulmonar es la principal manifestación (62%), siendo el complejo *M. avium* el principal causante. Los cambios encontrados en las radiografías de tórax son similares a los hallados en la tuberculosis con lesiones cavitadas en lóbulos superiores de forma uni o bilateral<sup>23</sup>.

Las linfadenitis se presentan en niños entre los 16 meses y los 10 años de edad. La edad media es en torno a los 3 años<sup>56,57</sup>. No parecen existir factores de riesgo asociados<sup>56</sup>. Se localizan en la región submandibular o preauricular y se caracterizan por ir aumentando progresivamente de tamaño de forma asintomática hasta un momento dado, que comienzan a supurar<sup>58</sup>. El diagnóstico diferencial más importante se plantea con la linfadenitis producida por *M. tuberculosis*. En el 80% de las linfadenitis por micobacterias atípicas se aísla *M. avium complex*. En Australia y los Estados Unidos le sigue en frecuencia *M. scrofulaceum*, mientras que en el norte de Europa le sigue *M. malmoense*. En niños, sólo en el 10% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias se aísla *M. tuberculosis*, aislándose en el resto *M. avium* y *M. scrofulaceum* a diferencia que en los adultos, donde en el 90% con este cuadro clínico se aísla *M. tuberculosis*. El conocimiento de estas diferencias epidemiológicas entre adultos y niños es fundamental dado que la gran mayoría de las micobacterias atípicas que producen linfadenitis en niños son muy resistentes a los fármacos antituberculosos y, al ser una enfermedad localizada, estará indicado el tratamiento quirúrgico<sup>22</sup>.

Los catéteres infectados son más frecuentes en infecciones por *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. abscessus*. Menos frecuentes son los casos de artritis, sinovitis y osteomielitis.

Los casos diseminados se suelen dar en pacientes inmunodeprimidos con infecciones por *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. abscessus* y *M. chelonae*. Desde el punto de vista dermatológico, existen multitud de formas de presentación como pápulas, placas, nódulos, abscesos, etc. (figs. 6 y 7). Algunas micobacterias atípicas adoptan ciertos patrones morfológicos en cuanto a su distribución corporal. De esta forma, el patrón esporotricoide es más frecuente en *M. mari-*



Fig. 6.—Úlcera en región pretibial por *M. chelonae*.



Fig. 7.—Nódulos y fistulas de drenaje por *M. chelonae*.



Fig. 8.—Placa en dorso de mano por *M. marinum*.

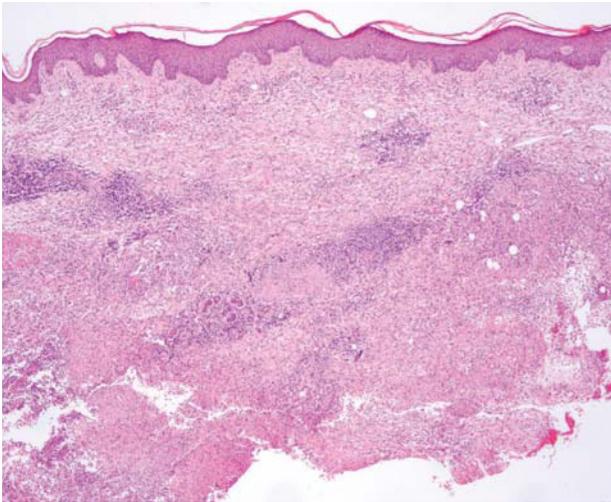


Fig. 9.—Inflamación granulomatosa en dermis profunda. (Hematoxilina-eosina,  $\times 40$ .)

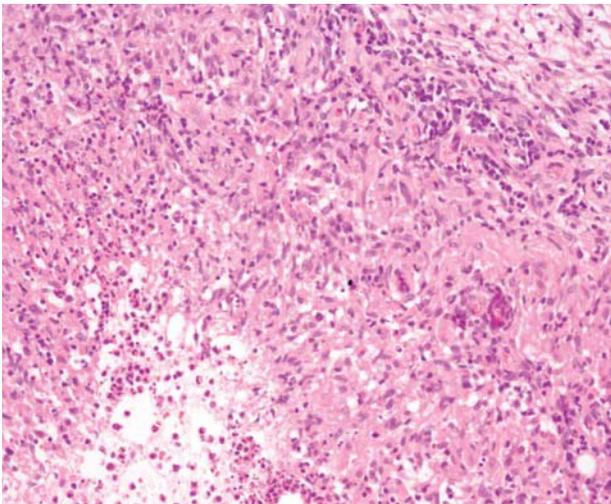


Fig. 10.—Detalle de granuloma supurativo. (Hematoxilina-eosina,  $\times 200$ .)

*num* y *M. kansasii* siendo poco frecuente en el *M. chelonae*<sup>59,60</sup>.

Las micobacterias atípicas presentan reacción cruzada con *M. tuberculosis* en la prueba del Mantoux, produciendo en general una menor reacción ante dicho test. Se ha experimentado con análogos del PPD realizados a partir de diferentes especies de micobacterias atípicas pero debido a estas reacciones cruzadas su uso no es útil en la práctica clínica diaria<sup>18</sup>.

## HISTOLOGÍA

Las biopsias cutáneas deben de realizarse en los márgenes de la lesión<sup>61</sup>. Una vez procesada la muestra, la infección cutánea por micobacterias atípicas suele caracterizarse desde el punto de vista histológico por la heterogeneidad. Se han descrito diferentes tipos de patrones histológicos. En 1983, Santa Cruz y Strayer<sup>62</sup> publicaron un trabajo en el que presentaban siete patrones diferentes a partir del estudio de 31 casos de micobacterias atípicas: granulomas bien formados, abscesos, infiltración histiocítica difusa, paniculitis, inflamación crónica inespecífica, granulomas sarcoides y nódulos artritis reumatoide-*like*. Los dos primeros son los que se encuentran con más frecuencia en la práctica clínica diaria (figs. 8-10). En 1997, Rodríguez et al<sup>63</sup> los resumían en tres: inflamación difusa o nodular granulomatosa con granulomas mixtos, abscesos con reacción granulomatosa débil, e inflamación granulomatosa dérmica profunda o subcutánea sin componente neutrofílico<sup>63</sup>. Otros autores han ido añadiendo patrones nuevos como la foliculitis necrosante aguda<sup>64</sup>.

Esta variada presentación podría estar relacionada con el estado inmunológico del paciente y con el tiempo de evolución de las lesiones. En relación con lo primero, se han identificado algunas características en los patrones histológicos de pacientes inmunodeprimidos como la presencia de un infiltrado inflamatorio difuso en la dermis profunda y tejido celular subcutáneo. En personas inmunocompetentes, la inflamación suele afectar a la dermis profunda y más raramente al tejido celular subcutáneo con formación de granulomas en el 80 % de los casos. Este porcentaje se reduce al 60 % en inmunodeprimidos. Por su parte, el número de bacilos detectado en las muestras se relaciona claramente con el grado de inmunidad del huésped, siendo menor en sujetos inmunocompetentes. Algunos autores opinan que la presencia de un patrón bifásico con microabscesos de polimorfonucleares en dermis y tejido celular subcutáneo junto a la formación de granulomas epitelioides debería de ponernos en alerta ante la posibilidad de estar frente a un caso de micobacterias atípicas<sup>64</sup>. También resulta interesante cómo la histología puede modificarse en función del tiempo de evolución de las lesiones. De este modo, en pacientes inmunodeprimidos la forma-

ción de granulomas es más característica de las lesiones más evolucionadas (más de 3 meses) respecto a las más precoces, donde se observa un infiltrado neutrofílico o histiocítico pero sin la formación de granulomas. En pacientes inmunocompetentes, sin embargo, no se objetiva esta variabilidad, pues presentan granulomas independientemente del tiempo de evolución de las lesiones<sup>64</sup>.

Existen ciertas particularidades histológicas como en el caso de *M. avium-intracellulare*, ya que puede carecer de necrosis caseosa, granulomas bien formados y células gigantes como sucede en la tuberculosis. Se caracteriza por un infiltrado crónico en la dermis profunda y el tejido celular subcutáneo con formación de abscesos<sup>65</sup>. A veces puede simular una lepra lepromatosa al presentar abundantes macrófagos fusiformes cargados de bacilos<sup>66</sup>. En *M. marinum* existen algunos parámetros diferenciadores como cambios epidérmicos con acantosis e hiperplasia pseudoepiteliomatosa<sup>64</sup>. Durante la fase aguda en la dermis se encuentra un infiltrado linfocitario inespecífico y, en lesiones de más de 3 meses de evolución, granulomas tuberculoideos típicos<sup>67</sup>. En la forma esporotricoides se puede afectar, además de la dermis, el tejido celular subcutáneo<sup>18</sup> y los granulomas aparecen a las pocas semanas<sup>68</sup>. Esta reacción granulomatosa plantea diagnóstico diferencial con la tuberculosis verrugosa cutánea o el lupus vulgar<sup>68</sup>. Recientemente, se han descrito dos casos de infección por *M. marinum* simulando lesiones de granuloma anular intersticial<sup>69</sup>. En *M. haemophilum* parece ser más frecuente la presencia de un infiltrado inflamatorio mixto compuesto de neutrófilos y macrófagos, con formación de granulomas en dermis y tejido celular subcutáneo<sup>70</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las micobacterias atípicas difiere mucho en función de la forma clínica de presentación. Debido al desarrollo de resistencias bacterianas, es preciso asociar varios medicamentos<sup>71</sup>. Hoy día no existen pautas protocolizadas a la hora de tratar estos procesos. Sin embargo, se pueden dar una serie de recomendaciones generales en cuanto al tratamiento de estos pacientes<sup>4,72</sup>. En caso de infecciones diseminadas en cuadros de sida, hay que tener presente la presencia de *M. avium-intracellulare* en primer lugar, sin olvidar otras micobacterias atípicas como *M. simiae* o *M. scrofulaceum*. Se debe de incluir claritromicina (500 mg/12 h) o azitromicina (500 mg/día) en todas las pautas de tratamiento, si no sabemos el agente causante. Como segundo antibiótico incluir el etambutol (15-25 mg/kg/día) y, como tercero, rifabutina (300 mg/día), clofacimina (100 mg/día), rifampicina (600 mg/día) o ciprofloxacino (500 mg/12 h).

En las infecciones localizadas con afectación pulmonar (*M. avium-intracellulare* y *M. kansasii*) puede op-

tarse por el seguimiento sin tratamiento, la resección o el tratamiento antibiótico. Aquellos casos con afectación leve, como los VIH con micobacterias atípicas en esputo o en el lavado broncoalveolar, pero con escasas evidencias de lesión pulmonar, no se requiere tratamiento. En los demás casos se trata como ya se ha expuesto en el apartado anterior pensando en *M. avium-intracellulare* o con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15-25 mg/kg/día) en el caso de *M. kansasii*. La indicación quirúrgica se reserva para casos de fracaso del tratamiento médico, enfermedad localizada y ausencia de contraindicaciones.

En las linfadenitis está indicada la escisión quirúrgica sin quimioterapia, una vez que se ha descartado la tuberculosis.

En la afecciones de tejidos blandos y aparato esquelético suelen estar implicados *M. fortuitum*, *M. abscessus* o *M. chelonae*. Es conveniente hacer una limpieza quirúrgica pormenorizada de las lesiones e iniciar tratamiento con dos o tres de los siguientes antibióticos: claritromicina, clofacimina, amikacina, ciprofloxacino o sulfamidas. Por último, es importante destacar que la povidona yodada presenta una gran eficacia como esterilizante contra varias especies de micobacterias<sup>73</sup>.

En cuanto a los casos con lesiones cutáneas, a continuación se hace referencia pormenorizada de todas las características de las micobacterias atípicas que pueden encontrarse en nuestra práctica clínica diaria (tablas 5 y 6).

## PRINCIPALES MICOBACTERIAS ATÍPICAS

### *M. marinum*

Fue descrito por primera vez en 1926 por Aronson<sup>74</sup> en peces de agua salada en un acuario de Philadelphia. En 1951 se aisló como patógeno humano en nadadores de una piscina en Suecia<sup>75</sup>. Ha recibido también las denominaciones de *M. platypocilus* y *M. balnei*, aunque posteriormente se ha demostrado que ambos términos hacían referencia a una misma micobacteria<sup>15</sup>. Hoy día también se emplea el término de «granuloma de las piscinas» o «de los acuarios» para referirse a este tipo de infecciones<sup>76</sup>. Pertenece al grupo I de Runyon de bacterias fotocromógenas y crece a temperaturas entre 30-32 °C en 5-14 días (velocidad de crecimiento moderada)<sup>6</sup>. Su reservorio principal es el agua de mar y estancada<sup>18</sup>. Entre los factores de riesgo se encuentran las actividades relacionadas con peces y agua dulce o salada contaminados como los acuarios, tanques de agua y piscinas. Se puede hallar también en granulomas por picadura de erizo<sup>77</sup>. Puede considerarse una enfermedad profesional en submarinistas o en trabajadores de astilleros<sup>78</sup>. La puerta de entrada suelen ser pequeñas erosiones o traumatismos recogidos en la historia clínica, si bien las lesiones pueden desarrollarse después del contacto con agua

TABLA 5. MICOBACTERIAS ATÍPICAS DE INTERÉS DERMATOLÓGICO

<i>Especie</i>	<i>Factores predisponentes</i>	<i>Puerta de entrada principal</i>	<i>Localización principal</i>	<i>Clínica cutánea</i>	<i>Tratamiento</i>
<i>M. marinum</i>	Contacto con agua contaminada	Traumatismos	Extremidades	Lesiones nodulares, esporotricoides o diseminadas	Claritromicina Cotrimoxazol Doxiciclina Etambutol Minociclina Rifabutina Rifampicina
<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>	Trasplantes, artritis reumatoide, hemodiálisis, corticoides	Traumatismos	Extremidades	Nódulos diseminados, celulitis, catéteres infectados	Cefoxitina Ciprofloxacino Claritromicina Cotrimoxazol Eritromicina Minociclina Tobramicina
<i>M. haemophilum</i>	Trasplantes, VIH, cánceres hematológicos	Desconocida	Extremidades	Pápulas, pústulas, abscesos, úlceras, lesiones purpúricas y anulares	Azitromicina Ciprofloxacino Cirugía Claritromicina Etambutol Isoniazida Ofloxacino Rifampicina
<i>M. fortuitum</i>	Inmunodepresión (no VIH)	Procedimientos quirúrgicos	Indiferente	Celulitis, abscesos, nódulos, úlceras	Amikacina Cefoxitina Ciprofloxacino Cirugía Claritromicina Doxiciclina Etionamida Imipenem Ofloxacino
<i>M. avium-intracellulare</i>	VIH, enfermedad pulmonar crónica	Respiratoria, traumatismos	Tronco y extremidades	Úlceras o nódulos, linfadenitis cervical, nódulos diseminados	Azitromicina Cicloserina Ciprofloxacino Claritromicina Clofacimina Isoniazida Rifabutina Rifampicina
<i>M. ulcerans</i>	Contacto con agua contaminada Insectos acuáticos	Traumatismos	Extremidades	Nódulos, pápulas, placas o formas edematosas	Cirugía
<i>M. scrofulaceum</i> <i>M. kansasii</i>	Desconocidos Inmunodepresión	¿Orofaringea? Traumatismos	Ganglios linfáticos Extremidades	Linfadenitis Nódulos, pápulas, pústulas, úlceras, celulitis, lesiones esporotricoides	Cirugía Cirugía Eritromicina Etambutol Isoniacida Pirazinamida Rifampicina
<i>M. szulgai</i>	Inmunodepresión	Desconocido	No predilección	Pápulas, nódulos, úlceras	Cirugía Ciprofloxacino Etambutol Isoniacida Claritromicina Rifampicina Estreptomicina
<i>M. gordonae</i>	Desconocidos	Traumatismos	Extremidades	Pápulas, placas, nódulos, úlceras	Claritromicina Rifabutina Rifampicina Isoniacida Etambutol Cirugía Minociclina

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 6. AFECTACIÓN SISTÉMICA DE LAS MICOBACTERIAS ATÍPICAS DE INTERÉS DERMATOLÓGICO

Especie	Afectación pulmonar	Linfadenitis	Diseminación	Otras
<i>M. marinum</i>	No	No	No	Sinovitis, osteomielitis
<i>M. chelonae</i> - <i>M. abscessus</i>	No	No	Infrecuente	Endocarditis, abscesos tiroideos, otitis, queratitis, mastoiditis
<i>M. haemophilum</i>	Infrecuente	Infrecuente	Sí (SIDA)	Artritis, osteomielitis
<i>M. fortuitum</i>	Infrecuente	No	Infrecuente	Endocarditis, meningitis, queratitis, osteomielitis, tenosinovitis
<i>M. avium-intracellulare</i>	Sí	Sí	Sí (SIDA)	Osteomielitis
<i>M. ulcerans</i>	No	No	Sí (SIDA)	Osteomielitis, osteítis
<i>M. scrofulaceum</i>	Sí (adultos)	Sí (niños)	No	Osteomielitis
<i>M. kansasii</i>	Sí	Sí (niños)	Sí	Meningitis, tendinitis, sinovitis, infecciones oculares, artritis, empiema, osteomielitis, síndrome del túnel carpiano, infecciones hepáticas o esplénicas
<i>M. szulgai</i>	Sí	No	¿?	Síndrome del túnel carpiano, tenosinovitis, osteomielitis, queratitis
<i>M. goodii</i>	Sí	No	Infrecuente	Peritonitis, endocarditis, bacteriemia, ileítis

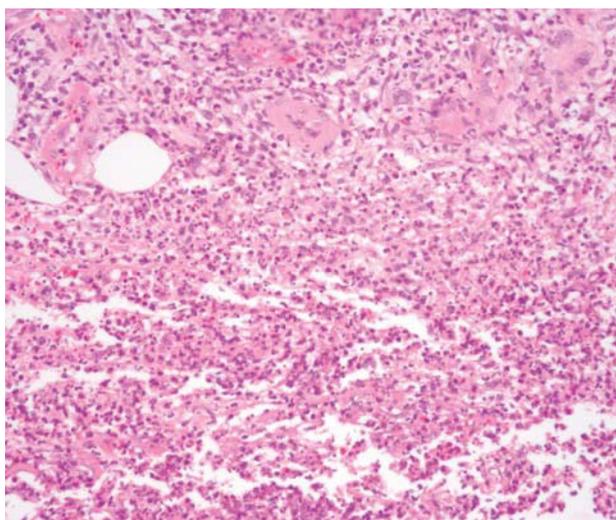


Fig. 11.—Absceso dérmico. (Hematoxilina-eosina, ×200.)

Fig. 12.—Lesión en dorso de mano por *M. marinum*.

contaminada en ausencia de trauma previo<sup>15</sup>. En 1997 existían 8 casos descritos en la literatura española<sup>79</sup>.

En un tercio de los casos se localiza en extremidades. Con más frecuencia en extremidades superiores, en concreto, en dedos y cara posterior de manos (figs. 11 y 12). En las extremidades inferiores, la rodilla y la región pretibial son los lugares más afectados<sup>61,80</sup>.

Puede presentarse como lesiones nodulares, esporotricoides o diseminadas. Casi siempre son solitarias<sup>81</sup>. La distribución esporotricoide es la forma de presentación más frecuente cuando la infección es contraída por contagio en acuarios<sup>76,82-84</sup> (fig. 13). Este patrón aparece en el 20-40 % de todos los pacientes<sup>85</sup>.

La infección por *M. marinum* no suele cursar con sintomatología sistémica<sup>61</sup>. De forma infrecuente puede producir sinovitis u osteomielitis<sup>86,87</sup> y en casos excepcionales llega a diseminarse<sup>88-90</sup>. Tras un periodo de incubación de 2-3 semanas se forma una pápula o pústula que evoluciona a una úlcera costrosa o un absceso. Las lesiones suelen ser autorresolutivas, cicatrizando en el periodo de 1-3 años<sup>18</sup>. Aquellas que presentan un menor tamaño pueden curar sin tratamiento, aunque otras pueden progresar. Por lo tanto, dado que no podemos saber qué evolución van a tener, es conveniente iniciar el tratamiento cuando se confirma el diagnóstico<sup>61</sup>.

Entre los tratamientos más frecuentemente recomendados se encuentran la minociclina, la doxiciclina



Fig. 13.—Patrón esporotricóide por *M. marinum*.



Fig. 14.—Lesiones fistulizadas tras liposucción por *M. chelonae*.

na y el etambutol más rifampicina<sup>72,84,91-93</sup>. También se utilizan la rifabutina<sup>94</sup>, el ciprofloxacino<sup>69</sup> o la claritromicina<sup>69,92,94,95</sup>. El cotrimoxazol es para algunos el tratamiento de elección por su seguridad, precio y eficacia<sup>78</sup>. La duración de la antibioterapia suele prolongarse un mínimo de 6 meses o al menos 2 meses más después que las lesiones desaparezcan (lo que sea más largo)<sup>91</sup>. Otros aconsejan mantenerla durante periodos de un año<sup>18</sup>. Otros métodos de tratamiento incluyen: curetaje, crioterapia, electrocoagulación, calor local, corticoides intralesionales, incisión y drenaje<sup>15</sup>.

El diagnóstico diferencial incluye, entre otros; esporotricosis, leishmaniasis, tuberculosis cutánea, micosis o granulomas de cuerpo extraño<sup>79</sup>. La ausencia de adenopatías regionales llamativas sirve para diferenciar esta infección de la enfermedad por arañazo de gato y de la tuberculosis primaria por inoculación<sup>96</sup>.

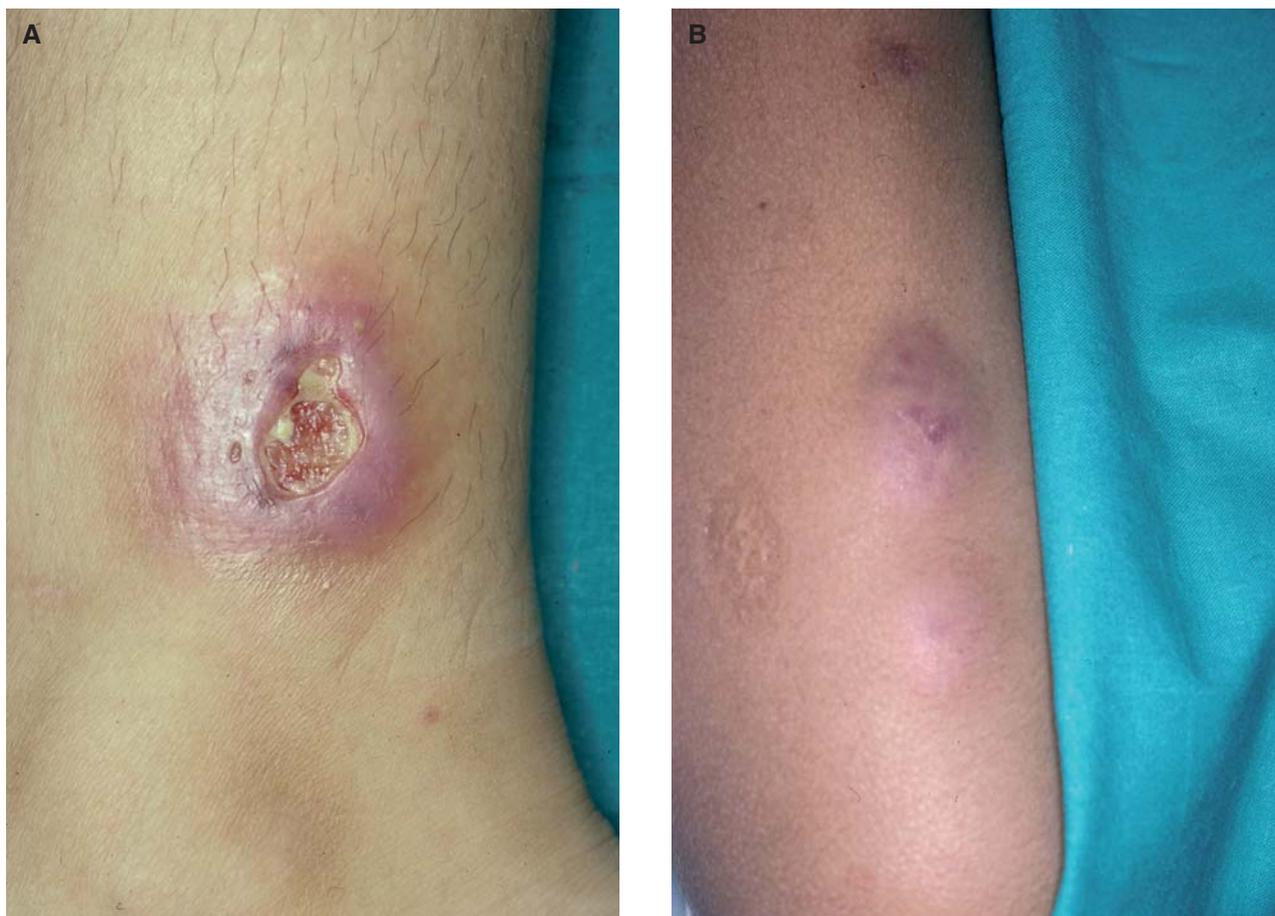
### *M. chelonae*

El término *chelonae* hace referencia al género al que pertenece la tortuga marina (*Chelonia corticata*) en donde fue aislado en el pulmón por Bergey en 1923<sup>97</sup>.

Su temperatura de crecimiento óptima está entre 28-32 °C<sup>98</sup> y se constituye como el patógeno más importante del grupo IV de Runyon. Se encuentra en el agua y en el suelo<sup>59</sup>.

Al aislarse por vez primera se incluyó en el complejo *M. fortuitum*. En 1972, mediante marcadores fenotípicos, se descubrieron dos subespecies: *M. chelonae chelonae* y *M. chelonae abscessus* que permitieron su separación de *M. fortuitum*<sup>99</sup>. Estudios realizados sobre el ADN cromosómico parecen indicar que estas dos subespecies son en realidad especies distintas. Taxonómicamente las dos subespecies no se diferenciaban como tales en los primeros trabajos publicados, debido a la falta de disponibilidad de las técnicas precisas para ello y porque no era trascendente desde el punto de vista clínico. De esta forma, la mayor parte de casos publicados como infecciones nosocomiales o en pacientes con enfermedad pulmonar crónica citadas como *M. chelonae* eran debidas a la subespecie *abscessus*. En 1992 había tan sólo 16 casos publicados de aislamientos de *M. chelonae chelonae* identificado como subespecie<sup>100</sup>.

La separación del *M. chelonae chelonae* respecto a la subespecie *abscessus* se realiza bioquímicamente por



Figs. 15A y B.—Nódulos por *M. chelonae* en extremidades inferiores.

la capacidad de esta última de no crecer ante la presencia de cloruro sódico al 5 %. A su vez, existe otro test bioquímico como es el uso de citrato como fuente de carbono que es positivo en *M. chelonae chelonae* y que constituye el test de elección para separar las dos subespecies<sup>100</sup>.

Como trastornos concomitantes en casos diseminados de *M. chelonae chelonae* están la artritis reumatoide (25 %) y los trasplantes (25 %). También son importantes aquellos pacientes que están en programa de hemodiálisis y los que sufren enfermedades autoinmunes que requieren corticoterapia sistémica<sup>100</sup>. También se han descrito varios casos en pacientes neutropénicos<sup>101</sup>. En pacientes trasplantados la infección se manifiesta como media a los 3,5 años después de haber recibido el trasplante<sup>102</sup>. Se ha descrito en pacientes con otras dermatosis como síndrome de Sweet<sup>103</sup> y dermatomiositis<sup>104</sup>. Los pacientes con infección por VIH no parecen presentar mayor riesgo, aunque sí puede tenerlo el uso de corticoides sistémicos o el uso de catéteres intravenosos por periodos prolongados. En general, más del 90 % de los casos se dan en pacientes que toman corticoides a dosis relativamente bajas (5-20 mg/día) asociados o no a otros inmuno-

supresores. Los principales factores de riesgo para sufrir enfermedad cutánea por *M. chelonae chelonae* son los traumatismos previos y los tratamientos con corticoides<sup>100</sup>.

Se han descrito infecciones por catéteres peritoneales<sup>105,106</sup>, intervenciones de dacriocistorrinostomía<sup>107</sup>, laserterapia en miopía<sup>108</sup>, liposucciones<sup>109</sup> (fig. 14), uso de violeta de genciana contaminado en intervenciones de cirugía plástica<sup>110</sup>, traumatismos por el uso de lavaplatos<sup>98</sup>, depilación<sup>111</sup>, inyecciones<sup>112-114</sup>, uso de broncoscopios<sup>115,116</sup>, heridas superficiales<sup>117</sup> o en pacientes que tenían tortugas como mascotas<sup>118</sup>. También existen casos idiopáticos<sup>119,120</sup>. Aparte de la afectación cutánea, que suele ser la principal manifestación, esta micobacteria se ha visto relacionada en casos de endocarditis tricuspídea<sup>121</sup>, abscesos tiroideos<sup>122</sup>, linfadenitis<sup>103,123</sup>, lesiones gingivales<sup>118</sup>, queratitis<sup>124,125</sup> y en otitis media-mastoiditis<sup>126,127</sup>.

El periodo de incubación oscila entre 3 semanas y 6 meses<sup>111</sup>. La principal presentación cutánea es la forma diseminada con 5-100 nódulos eritematosos circunscritos o con tendencia a confluir en grandes masas con fístulas de drenaje múltiples<sup>100</sup> (figs. 15A y B y 16). También se puede presentar como nódulos sub-



Fig. 16.—Detalle de la anterior.

Fig. 17.—Lesiones en extremidades inferiores por *M. chelonae*.

cutáneos simulando lesiones vasculíticas<sup>128</sup>. Se suelen localizar en las regiones dorsales de las extremidades<sup>100</sup>. Preferentemente afectan las extremidades inferiores<sup>129</sup> y deberían entrar en el diagnóstico diferencial de los procesos que cursan con nódulos crónicos en dicha localización<sup>119</sup> (fig. 17). No suelen tener disposición lineal ni esporotricóide. Las lesiones de ma-

yor tamaño pueden ser dolorosas y son raros los síntomas sistémicos. En excepcionales ocasiones puede precederse de afectación pulmonar<sup>130</sup> o de fiebre periódica<sup>131</sup>. La segunda forma de presentación, en orden de frecuencia, son las celulitis localizadas, los abscesos subcutáneos o la osteomielitis. La tercera forma es la relacionada con el uso de catéteres<sup>100</sup>.

De no tratarse, las lesiones tienden a cronificarse, y se pueden diseminar en pacientes inmunodeprimidos<sup>111</sup>. Al igual que sucede con la mayor parte de micobacterias atípicas no hay un tratamiento convencional para estas micobacterias, por lo que suelen ser frecuentes las combinaciones antibióticas. De esta forma, se encuentran tratamientos con claritromicina<sup>59,60,112,117,119,128,132-134</sup>, rifampicina<sup>134</sup>, amikacina<sup>106,125</sup>, etionamida<sup>134</sup>, tobramicina<sup>120,132</sup>, ciprofloxacino<sup>21,59,60,120,134</sup>, minociclina<sup>104</sup>, cotrimoxazol<sup>114,128,134</sup>, eritromicina<sup>114,120</sup> o ceftioxitina<sup>126</sup>. En algunos casos también se han empleado procedimientos quirúrgicos asociados<sup>126</sup>. Para algunos, la claritromicina es el medicamento de elección<sup>93,135,136</sup> en dosis de 500 mg/12 h durante 6 meses en no infectados por el VIH<sup>92,93</sup>; sin embargo, puede presentar resistencia a dicho antibiótico<sup>104,137,138</sup>. Esto ha propiciado la recomendación del uso en pacientes inmunodeprimidos de al menos dos medicamentos<sup>119,138</sup>. En casos de afectación sistémica se necesitan asociar tres o más antibióticos<sup>139</sup>. En inmunodeprimidos puede resultar eficaz una reducción de las dosis de inmunosupresores para alcanzar respuestas terapéuticas satisfactorias a los antibióticos<sup>59</sup>. En casos de enfermedad localizada pueden ser suficientes de 2 a 4 meses de tratamiento, mientras que en casos de infecciones graves se pueden necesitar más de 6 meses o 3 meses de tratamiento antibiótico tras ser realizado un desbridamiento amplio de la zona<sup>121</sup>. Es recomendable mantener el tratamiento de 4 a 6 semanas una vez que la sintomatología ha remitido<sup>140</sup>.

### *M. haemophilum*

Descrito por Sompolinsky et al<sup>141</sup> en 1978 a partir de unas úlceras cutáneas en un paciente con enfermedad de Hodgkin. Pertenece al grupo III de Runyon y requiere, a diferencia del resto de micobacterias, la presencia de hemoglobina o hemina en los medios de cultivo y una temperatura óptima entre 30-32 °C. Para su aislamiento también se necesitan periodos que oscilan entre 14-28 días. Estas dos especiales características han propiciado que los trabajos publicados sean escasos con menos de 120 casos descritos en la literatura médica<sup>142</sup>. Parece existir crecimiento en menor grado a temperaturas de 37 °C precisando, en este caso, periodos prolongados de incubación, de forma similar a lo que ocurre con otras especies de micobacterias atípicas como *M. marinum* y *M. ulcerans*<sup>15</sup>.

En las series de pacientes más amplias, las formas de presentación más frecuentes son las lesiones cutáneas seguidas de enfermedad pulmonar, artritis y osteo-

mielitis. La mayor parte de pacientes se encuentran inmunodeprimidos presentando trasplantes de médula ósea, infección por VIH o cánceres hematológicos<sup>142,143</sup>. En el VIH pueden producirse artritis sépticas poliarticulares, especialmente cuando existen recuentos bajos de CD4<sup>144</sup>. Otro grupo de riesgo son los niños sanos con linfadenitis perihiliar y cervical<sup>70,145</sup>.

Las formas cutáneas o articulares tienen un pronóstico más favorable que las formas que cursan con afectación pulmonar<sup>142</sup>. También existen casos de afectación muscular con piomiositis en el curso de una polimiositis<sup>146</sup>. Las lesiones cutáneas suelen ser múltiples y generalmente afectan a las extremidades. Otras localizaciones menos frecuentes son la cara, abdomen, nalgas y mamas<sup>15,18</sup>. Se presentan en forma de pápulas, pústulas, abscesos y úlceras<sup>18</sup>. También se han descrito lesiones purpúricas<sup>70</sup> y anulares<sup>145</sup>.

Queda por determinar la combinación eficaz de medicamentos para combatir esta micobacteria, así como la duración de la terapia<sup>18,92,93</sup>. Las tetraciclinas y el cotrimoxazol muestran resultados variables en cuanto a su actividad *in vitro*<sup>15</sup>. Existen tratamientos con ciprofloxacino, claritromicina, isoniazida, ofloxacino, etambutol y rifampicina<sup>70,72</sup>, azitromicina<sup>145</sup> o cirugía<sup>15</sup>. En la mayor parte de trabajos publicados se caracteriza por ser resistente a isoniazida, estreptomina y etambutol, siendo sensible a rifampicina o al ácido paraaminosalicílico (PAS). La mayor parte de los pacientes responden bien a los tratamientos aunque pueden requerir terapias prolongadas de meses o años<sup>15,70</sup>. Parece importante, para lograr un tratamiento eficaz, mejorar el estado inmunitario del paciente como pueda ser el inicio de terapia antirretroviral en el caso del VIH<sup>145</sup>.

### *M. fortuitum*

Fue aislado en ranas por Kuster en 1905<sup>147</sup>. Pertenece al grupo IV de Runyon y requiere una temperatura óptima de 28 °C para su cultivo, apareciendo las primeras colonias a los 3-7 días. Se encuentra en el agua, suelo, polvo y animales<sup>148</sup>.

La puerta de entrada proviene de procedimientos quirúrgicos como catéteres<sup>105,149,150</sup>, liposucciones<sup>151</sup>, polipectomías<sup>152</sup>, inyecciones epidurales<sup>153</sup>, esternotomías<sup>61,154,155</sup>, extracciones dentarias<sup>156</sup>, agujas de electromiografía<sup>157</sup>, mamoplastias<sup>158</sup> o implantación de prótesis mamarias de silicona<sup>61,159</sup>, por lo que parece estar implicado material quirúrgico contaminado<sup>152</sup>. A veces, puede ser debido a la administración de enemas<sup>160</sup>. Es excepcional en pacientes inmunocompetentes sin historia previa de traumatismos<sup>161</sup>.

Los pacientes inmunodeprimidos son más propensos a sufrir lesiones más graves y extensas<sup>162</sup>. La infección por el VIH no parece incrementar el riesgo de infección<sup>20</sup>. Las formas diseminadas son muy poco frecuentes describiéndose el primer caso a comienzos de la década de 1990 en un paciente adicto a dro-



Fig. 18.—Pápulas diseminadas por *M. fortuitum*.

gas por vía parenteral y con sida<sup>163</sup>. Puede ocasionar un amplio espectro de enfermedades como endocarditis, meningitis, neumonías, queratitis, fístulas perianales, linfadenitis, osteomielitis, tenosinovitis y lesiones cutáneas. Estas últimas se pueden presentar como celulitis, abscesos, nódulos o úlceras que drenan un material serosanguinolento o purulento con zonas de necrosis subcutánea y linfadenopatías regionales<sup>148,161,164</sup> (fig. 18). También puede presentarse como múltiples lesiones papulopustulosas<sup>162</sup>.

Sin el tratamiento adecuado las infecciones pueden persistir hasta periodos de 8 años<sup>148</sup>. No existen estudios controlados sobre el tratamiento más adecuado para estas micobacterias<sup>92,93,151</sup>. Se han descrito tratamientos con amikacina<sup>148,152,156,160,161</sup>, claritromicina<sup>148,150,160-162,164</sup>, isoniazida<sup>153</sup>, etambutol<sup>153</sup>, doxiciclina<sup>162</sup>, cefoxitina<sup>156,161</sup>, ciprofloxacino<sup>150,156,160,161</sup>, ofloxacino<sup>164</sup>, rifampicina<sup>153</sup>, imipenem<sup>152</sup>, cotrimoxazol<sup>160</sup>, etionamida<sup>152</sup> o cirugía<sup>161,164</sup>. En casos graves, puede ser necesaria la administración intravenosa de cefoxitina más amikacina durante 2 a 4 semanas, para después, si se produce mejoría clínica, pasar a un régimen oral ajustado en función de las sensibilidades bacterianas<sup>20,151</sup>. En general, es sensible a amikacina, cefoxiti-



Fig. 19.—Lesiones por venopunción en paciente VIH por *M. avium*.

na, imipenem, ciprofloxacino, cotrimoxazol, claritromicina y violeta de genciana<sup>105,165</sup>. En pacientes con poco grado de inmunosupresión se pueden tratar con 1 o 2 antibióticos, mientras que en casos de inmunodepresión grave puede ser necesaria una triple terapia<sup>20</sup>. Por supuesto, es fundamental extraer los materiales contaminados causantes de la infección como son catéteres o prótesis<sup>159,166</sup>.

#### *M. avium-intracellulare*

Pertenece al grupo III de Runyon. Se trata de una micobacteria atípica de distribución universal que se aísla en agua, suelo, polvo doméstico y en diversos animales como pájaros, ganado bovino y porcino. Es muy abundante en climas templados con aguas y terrenos ácidos y pantanosos<sup>167</sup>. Crece lentamente a 37 °C. El complejo *M. avium* (MAC, del acrónimo inglés) incluía las especies *M. avium*, *M. intracellulare* (MAI) y, en épocas anteriores, a *M. scrofulaceum* (MAIS). A través de procesos de hibridación con sondas de ADN se han diferenciado dos especies, *M. avium* y *M. intracellulare*, que permiten caracterizar con exactitud el origen de las patologías, por lo que la denominación MAC ha quedado obsoleta<sup>4</sup>.

Previamente a la aparición del sida, existían muy pocos casos y todos ellos eran en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, siendo excepcional la diseminación de las lesiones. Más raras aún eran las lesiones cutáneas como lo demuestra el hecho que en 1981 sólo se habían descrito 2 casos con infección cutánea primaria<sup>168</sup>. También puede afectar a pacientes con sarcoidosis sistémica<sup>83</sup> o leucemia<sup>169</sup>. La infección suele contraerse por vía respiratoria, siendo la enfermedad pulmonar crónica la forma más frecuente de presentación<sup>168</sup>.

En Estados Unidos está considerada la micobacteria atípica que causa con más frecuencia enfermedad pulmonar en pacientes no afectados por el VIH<sup>17</sup>. En pacientes con sida se presenta de forma diseminada en recuentos inferiores a 100 CD4/ml<sup>170</sup>. En España, en el Registro Nacional de Casos de SIDA, se recogieron 21 casos de pacientes VIH con esta infección durante 1998<sup>171</sup>. Parece existir una inmunidad cruzada con *M. tuberculosis*, lo cual podría explicar la baja incidencia de enfermedad diseminada en países con alta incidencia de enfermedad o infección tuberculosa, como en el caso de España<sup>171</sup>.

La afectación cutánea es muy poco frecuente. Existen tres formas de presentación que incluyen úlceras o nódulos subcutáneos aislados producidos por inoculación traumática en tronco o extremidades (fig. 19); linfadenitis cervical que puede evolucionar a un absceso cutáneo y múltiples nódulos o úlceras en casos diseminados<sup>172</sup>. En estos últimos, se observa la presencia de fiebre, adelgazamiento, anorexia, dolor óseo y abdominal, diarrea, linfadenopatías y esplenomegalia, detectándose en los hemocultivos en medios especiales en más del 90 % de los casos<sup>17,171,173</sup>. También se puede diagnosticar mediante el cultivo del aspirado de médula ósea o por el estudio de la biopsia cutánea<sup>174</sup>. En general, los casos con afectación cutánea suelen asociarse a compromiso pulmonar, a diferencia de los casos de linfadenitis y osteomielitis<sup>175</sup>. Se atribuye a estas micobacterias el 80 % de los casos de linfadenitis y el 20 % restante a *M. scrofulaceum*<sup>173</sup>. También puede simular lesiones de sarcoidosis cutánea<sup>175</sup>. Se han descrito casos asociados con liquen *scrofulosum*<sup>176</sup> y síndrome de Sweet<sup>103</sup>. Como hecho aislado existen casos de varios miembros inmunocompetentes de una misma familia con afectación puramente cutánea, secundarios a sistemas de agua caliente domiciliario contaminados con *M. avium*<sup>177</sup>.

El tratamiento se basa en el uso de varios antibióticos y de la cirugía, que deben de combinarse en casos diseminados<sup>172</sup>. Algunos de los tratamientos recogidos en la literatura médica son isoniazida, claritromicina, cicloserina, azitromicina, clofacimina, rifabutina, rifampicina o ciprofloxacino<sup>71,172,173,177</sup>. Se suelen necesitar al menos dos de estos medicamentos, siendo los más empleados la azitromicina y la claritromicina, asociándose por separado con alguno de los anteriores<sup>173</sup>. En casos de lesiones diseminadas en pacientes inmunocompe-

tentes, puede usarse la pauta de claritromicina/azitromicina más etambutol más rifampicina<sup>92,93</sup>. La duración media de los tratamientos oscila entre 18 y 24 meses<sup>178</sup>. La duración en el caso de pacientes con sida es de por vida<sup>171</sup>. En pacientes con VIH que inician tratamiento antirretroviral, puede existir el denominado síndrome de restauración de la inmunidad que consiste en la reactivación de una infección por micobacterias atípicas al recuperar el organismo la capacidad de respuesta inmunitaria<sup>170</sup>. En España no se está recomendando la profilaxis primaria en pacientes VIH que inician tratamiento antirretroviral de alta eficacia<sup>171</sup>, aunque en casos de pacientes inmunodeprimidos o en VIH con menos de 50-100 CD4/ml, se recomienda administrar de forma indefinida claritromicina (500 mg/12 h) o azitromicina (1.200 mg semanalmente)<sup>92,93</sup>. El tratamiento de mantenimiento, como profilaxis primaria, puede suspenderse en aquellos casos que, de forma mantenida durante más de 6 meses, consigan una recuperación del estatus inmunológico con más de 100-150 CD4/ml<sup>92,93,171</sup>. El tratamiento en caso de profilaxis secundaria (supresión postratamiento) se efectúa con claritromicina o azitromicina, asociados ambos a etambutol (15 mg/kg/día)<sup>92,93</sup>.

### *M. ulcerans*

El primer caso confirmado fue publicado en 1948 por MacCallum et al<sup>179</sup> en Australia, si bien los primeros casos fueron descritos en 1897 por Sir Albert Cook en Uganda, aunque posteriormente no fueron publicados en revistas médicas. En dicho país, existe una zona endémica donde se describieron gran cantidad de casos en los años 1950, de donde toma el sobrenombre de «úlcera de Buruli». Suele encontrarse en zonas próximas a los ríos o en aguas estancadas; por ello, afecta, en la mayor parte de los casos, a la población rural de países tropicales o subtropicales (Uganda, Congo, sureste de Asia y Australia). Se han descrito también casos esporádicos en Europa<sup>180,181</sup>.

El microorganismo causante crece mejor a temperaturas de 30-32 °C, y produce una toxina denominada micolactona, que es la responsable de la destrucción tisular.

Suele afectar principalmente a niños y adolescentes. Se transmite a partir de heridas o picaduras de insectos, y se localiza donde éstas son más frecuentes, en la extremidades inferiores. Se desconoce el modo de transmisión, pero parece que podrían estar implicados ciertos insectos acuáticos de las especies *Naucoris* y *Dyplonychus*. El periodo de incubación es aproximadamente de 2 meses, a partir de los cuales se desarrolla en la puerta de entrada un nódulo asintomático o pruriginoso de 1-2 cm de diámetro que evoluciona a una úlcera indolente de crecimiento lento y progresivo que no se suele acompañar de síntomas sistémicos. También existen lesiones tipo pápula, placa o formas edematosas. En ocasiones, pueden desarrollarse

osteomielitis u osteítis subyacentes<sup>182</sup>. Existen casos de afectación diseminada descritos en pacientes infectados por el VIH<sup>182</sup>. Como datos clínico-epidemiológicos que pueden orientar a su diagnóstico figuran el hecho de que el paciente viva o haya viajado a una zona endémica, sea menor de 15 años de edad y que la lesión esté localizada en las extremidades inferiores.

Sin aplicar ningún tratamiento, las lesiones suelen ser autorresolutivas en el plazo de 3-6 meses, pero a costa de dejar secuelas irreversibles con formación de cicatrices retráctiles y contracturas. Otras posibles complicaciones son el sangrado, la infección secundaria de las lesiones o la destrucción de estructuras adyacentes. El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico, con amplias exéresis que deben de llegar a la fascia subyacente, a no ser que ésta también esté afectada y posterior reconstrucción mediante injertos cutáneos. De vital importancia es el tratamiento rehabilitador para prevenir deformidades. Se asocia a lo anterior tratamiento antibiótico con rifampicina<sup>180</sup>, claritromicina<sup>180</sup> o etambutol en casos de amplias lesiones o casos diseminados. Otra pauta es la que asocia rifampicina más amikacina o etambutol junto a cotrimoxazol de 4 a 6 semanas<sup>92</sup>.

### *M. abscessus*

Se encuentra ampliamente distribuido pudiéndose aislar del suelo, polvo y agua. Presenta una gran resistencia ante los métodos de esterilización y desinfección por lo que pueden verse implicados en brotes de infecciones nosocomiales. En la mayor parte de los casos descritos en seres humanos se adquiere por la inoculación ante traumatismos accidentales, intervenciones quirúrgicas o inyecciones<sup>183,184</sup>. Desde 1992 se considera una nueva especie diferente de *M. chelonae*<sup>12</sup>. La identificación y la diferenciación de las especies de *M. chelonae* y *M. abscessus* tiene poca relevancia a la hora de diferenciar cuadros clínicos puesto que estos son muy parecidos, con la excepción de que un 90 % de las enfermedades pulmonares son producidas por *M. abscessus* y que la mayor parte las infecciones cutáneas diseminadas están provocadas por *M. chelonae*<sup>185</sup> por lo que remitimos al lector a lo ya referido en el trabajo de esta última micobacteria.

### *M. scrofulaceum*

Figura como el segundo agente causal de linfadenopatías cervicales, precedido tan sólo por *M. avium intracellulare*<sup>186</sup>. Es una micobacteria de crecimiento lento que se encuentra en agua y en el tracto respiratorio humano. Sus principales manifestaciones clínicas son la linfadenitis cervical en niños y la enfermedad pulmonar en adultos. En un amplio estudio realizado en Estados Unidos entre 1958 y 1990 se recogieron 105 casos de linfadenitis en niños, de los cuales *M. scrofulaceum* era el principal agente causal

hasta el año 1978, a partir del cual, comenzaron a imperar los casos atribuidos a *M. avium complex*. Estos autores no se explican el porqué de dicho cambio epidemiológico. El comienzo de la enfermedad es en torno a los 3 años de edad, siendo menores de 5 años el 80 % de los casos. Parece existir una ligera preponderancia en mujeres y una predilección estacional en invierno y primavera<sup>187</sup>. Resulta fundamental, en el caso de la linfadenitis, saber si el germen causante es *M. tuberculosis* o una micobacteria atípica, dado que el tratamiento en el primer caso es la asociación de cirugía y antibioterapia, además de las consideraciones epidemiológicas específicas que se derivan de dicha enfermedad; por el contrario, de demostrarse una micobacteria atípica, el tratamiento es fundamentalmente quirúrgico. Con más probabilidad estaremos ante una linfadenitis por micobacterias atípicas en el caso de que la prueba de Mantoux sea inferior a 15 mm, la radiografía de tórax sea normal, la ausencia de exposición ante otro paciente con tuberculosis, la prueba de Mantoux negativa en los miembros familiares y la edad del paciente menor de 4 años<sup>188</sup>. Se manifiesta como un nódulo localizado preferentemente en la región yugular o submandibular, unilateral, eritematoso o violáceo, que puede fistulizar en el 20 % de los casos. El tono violáceo de la piel parece ser característico de infección por micobacterias atípicas. Es de carácter asintomático o levemente doloroso y no se suele acompañar de síntomas sistémicos<sup>189</sup>. De forma excepcional puede producir lesiones cutáneas en forma de papulopústulas a través de traumatismos en dedos<sup>190-193</sup> así como cuadros diseminados<sup>192</sup>. Se ha asociado a síndrome de Sweet<sup>103</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>192</sup> y a osteomielitis<sup>194</sup>.

Entre los tratamientos que pueden administrarse figuran la rifampicina<sup>186,190</sup>, etambutol<sup>186,193</sup>, azitromicina<sup>190,195</sup>, isoniazida<sup>193</sup>, claritromicina<sup>186</sup>, kanamicina<sup>195</sup> y etionamida<sup>195</sup>. Algunos autores recomiendan asociar claritromicina más clofacimina con o sin etambutol<sup>192,93</sup>. El tratamiento de elección, en caso de adenopatías, es la extirpación quirúrgica que ha de ser precoz para evitar complicaciones como la cronificación de las lesiones o la fistulación<sup>186</sup>. Algunos autores aconsejan que la intervención quirúrgica se realice antes de un mes desde el comienzo del cuadro, para así lograr un resultado estético satisfactorio<sup>57</sup>.

### *M. kansasii*

Se trata de una micobacteria, de lento crecimiento, fotocromógena perteneciente al grupo I de Runyon. Fue aislada en 1953<sup>196</sup> y crece a una temperatura óptima de 37 °C. Su hábitat natural se encuentra en el medio acuático, detectándose en piscinas, depósitos de agua o en aguas residuales. En agua corriente es capaz de sobrevivir durante un año<sup>197</sup>. Afecta principalmente a personas inmunodeprimidas. Se han descrito casos en pacientes con sida, trasplantados renales, lu-

pus eritematoso sistémico, cánceres hematológicos, vasculitis, dermatomiositis, leiomiocarcinoma, tratamientos con corticoides sistémicos prolongados, etc.<sup>198</sup>. En el 72 % existe un trastorno inmunodepresivo que favorece la aparición y diseminación de las lesiones; en el 28 % restante aparece en pacientes inmunocompetentes. En estos casos el modo de infección es a través de pequeños traumatismos cutáneos<sup>199</sup>. Existe un caso con lesiones diseminadas en un paciente inmunocompetente asociado a tuberculide papulonecrotica<sup>200</sup>.

El primer caso de lesiones cutáneas por esta micobacteria data de 1965<sup>196</sup>, y hasta 2001 se han registrado 45 casos adicionales<sup>199</sup>. Predomina en varones en torno a la quinta década de la vida<sup>198</sup>. Su principal manifestación clínica es en forma de infección pulmonar en pacientes con enfermedad respiratoria previa. Otras formas de presentación son linfadenitis en niños, meningitis, tendinitis, sinovitis, infecciones oculares, artritis, empiema, osteomielitis, síndrome del túnel carpiano e infecciones hepáticas o esplénicas<sup>199,201-203</sup>.

La forma de presentación clínica es muy variada, al igual que sucede con otras micobacterias. Entre las manifestaciones clínicas se han descrito nódulos, pápulas, pústulas, úlceras, celulitis, lesiones esporotricoides, etc., de carácter generalmente indolente. El tratamiento de las formas cutáneas gira en torno a la exéresis quirúrgica<sup>199,202</sup> y a la administración de antibióticos como eritromicina<sup>199</sup>, isoniazida<sup>197,198,200-207</sup>, etambutol<sup>197,198,200-204,206</sup>, rifampicina<sup>197,198,200-206</sup>, estreptomycinina<sup>206,207</sup>, PAS<sup>207</sup> o pirazinamida<sup>204</sup>.

### *M. szulgai*

Es una micobacteria escotocromógena del grupo II de Runyon descrita por primera vez en 1972<sup>208</sup>, sin que hoy día esté aclarado su origen ambiental<sup>209</sup>. Se trata de un patógeno humano muy poco frecuente; en la literatura especializada, hasta el año 2000, sólo se han recogido una treintena de casos como causante de enfermedad pulmonar en pacientes con afectación previa en forma de enfermedad cavitaria o fibrosis<sup>210</sup>. Cursa como si fuera una tuberculosis convencional con infiltrados en los lóbulos superiores o cavitación<sup>211</sup>.

A la escasez de casos pulmonares hay que añadir la dermatológica, con tan sólo 5 casos descritos hasta el año anteriormente referido. La mayor parte de casos descritos están asociados a inmunodepresión<sup>210</sup>. Pueden presentarse en forma de pápulas eritematosas ocasionalmente ulceradas<sup>209</sup>. Existen pacientes con infección por esta micobacteria en forma de síndrome del túnel carpiano asociado a tenosinovitis<sup>212,213</sup>, osteomielitis<sup>209,214,215</sup> o de queratitis tras cirugía ocular con láser<sup>216-218</sup>.

El tratamiento se basa en la administración de isoniazida<sup>209,210,219-221</sup>, rifampicina<sup>209,210,219-222</sup>, etambu-

tol<sup>209,210,219-222</sup>, estreptomycin<sup>221</sup>, ciprofloxacino<sup>222</sup> o claritromicina<sup>210,218</sup>, así como escisión o drenaje de las lesiones<sup>210</sup>.

### *M. gordonae*

Su nombre se debe a su descubridora, una microbióloga americana llamada Ruth E. Gordon. Existen muy pocos casos descritos de infección por esta micobacteria perteneciente al grupo II de Runyon que normalmente se considera como contaminante, recogiendo tan sólo 21 casos hasta 1992<sup>223</sup>. Incluso en pacientes inmunodeprimidos o con alteraciones en los estudios radiológicos torácicos se considera no patógena, pudiendo encontrarse otras causas o agentes microbiológicos que expliquen estas alteraciones. A pesar de su amplia distribución, tanto en el suelo como en el agua, tampoco se han descrito brotes epidémicos verdaderos con esta micobacteria, lo que refleja su baja patogenicidad<sup>224</sup>. Sí se han recogido brotes seudoepidémicos en relación con medios Bactec contaminados<sup>225</sup> o por agua contaminada<sup>226</sup>. Es necesario, para que sea considerado patógeno, su aislamiento repetido en las muestras que se remiten para estudios de laboratorio, la presencia de múltiples colonias en cada medio de cultivo y de enfermedad clínica y/o histología compatible con infección por micobacterias y la erradicación del microorganismo conforme mejora la situación clínica del paciente<sup>223</sup>. Muchos de los casos recogidos en la literatura médica están mal documentados y no cumplen los criterios relatados<sup>223</sup>.

Algunos autores apoyan el hecho de su patogenicidad ante su aislamiento en pacientes con infección pulmonar, lesiones cutáneas<sup>227-229</sup>, peritonitis<sup>230</sup>, endocarditis<sup>231</sup>, bacteriemia<sup>232</sup> o ileítis<sup>233</sup>. En el caso de afectación pulmonar esta es más frecuente en varones entre la quinta y octava década de la vida con enfermedad pulmonar previa, localizándose radiológicamente a nivel de los lóbulos superiores. Muchos de estos casos acaban cronificándose a pesar de los tratamientos<sup>223</sup>. Las lesiones que afectan a piel y a tejidos blandos son más frecuentes en mujeres jóvenes sin enfermedad de base, sin síntomas sistémicos asociados y con respuesta favorable a los tratamientos<sup>223</sup>. Suelen localizarse en sitios de traumatismos como las extremidades y desde el punto de vista dermatológico cursan con pápulas, placas, nódulos o úlceras.

El tratamiento se basa en la administración de claritromicina<sup>229,232</sup>, rifabutina<sup>232</sup>, rifampicina<sup>228,229,233</sup>, isoniazida<sup>228,229,233</sup>, minociclina<sup>228</sup> o etambutol<sup>232,233</sup> o mediante cirugía<sup>227</sup>.

### AGRADECIMIENTOS

Queremos expresar nuestra gratitud hacia el Dr. Jesús Fernández Herrera por el magnífico material ico-

nográfico que nos ha aportado para la elaboración de este trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Penso G. Premier Colloque International sur les Mycobacteries. 1st ed. Anvers: Janssens, 1959.
2. Street ML, Umbert-Millet IJ, Roberts GD, Su WP. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. Report of fourteen cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:208-15.
3. Ruiz Manzano J, Manterola JM, Ausina V, Sauret J. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. *Arch Bronconeumol* 1998;34:154-7.
4. Hirschel B. Infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editores. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. 14.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, 1998; p. 1167-72.
5. Metchock BG, Nolte FS, Wallace RJ. *Mycobacterium*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 7.ª ed. Washington DC: ASM Press, 1999; p. 399-437.
6. Nolte FS, Metchock B. *Mycobacterium*. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 6.ª ed. Washington DC: ASM Press, 1995; p. 401-37.
7. Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *M. leprae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:296-8.
8. Casal M. Las micobacteriosis como enfermedad emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:55-8.
9. Casal-Roman M. Réplica al artículo: Significado clínico del aislamiento de *Mycobacterium kansasii* y valoración de la necesidad de identificación de las micobacterias no tuberculosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:475; author reply 475-6.
10. Kazda J. *Ecology of Micobacteriae*. 1st ed. London: Kluwer Academic publishers, 2000.
11. Wallace RJ Jr. Recent changes in taxonomy and disease manifestations of the rapidly growing mycobacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:953-60.
12. Kusunoki S, Ezaki T. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium chelonae* subsp. abscessus (Kubica et al) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1992;42:240-5.
13. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1959;43:273-90.
14. Roberts GD, Koneman EW, Kim YK. *Mycobacterium*. En: Ballows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: ASM Press, 1991; p.304-39.
15. Woods GL, Washington JA 2nd. Mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*: review of microbiologic and clinical aspects. *Rev Infect Dis* 1987;9:275-94.
16. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev* 2003;16:319-54.
17. Rufí G, Ausina V. Infecciones causadas por micobacterias oportunistas. En: Farreras P, editor. *Medicina Interna*. 14.ª ed. Madrid: Harcourt, 2000; p. 2656-60.

18. Palenque E. Skin disease and nontuberculous atypical mycobacteria. *Int J Dermatol* 2000;39:659-66.
19. Gruft H, Falkinham JO 3rd, Parker BC. Recent experience in the epidemiology of disease caused by atypical mycobacteria. *Rev Infect Dis* 1981;3:990-6.
20. Grange JM, Noble WC, Yates MD, Collins CH. Inoculation mycobacterioses. *Clin Exp Dermatol* 1988;13: 211-20.
21. Horsburgh CR Jr. Epidemiology of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Semin Respir Infect* 1996;11: 244-51.
22. Medina MV, Sauret J, Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin (Barc)* 1999;113:621-30.
23. O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia: a case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000;31:958-67.
24. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1007-14.
25. Kleeberg HH. Epidemiology of mycobacteria other than tubercle bacilli in South Africa. *Rev Infect Dis* 1981;3: 1008-12.
26. Debrunner M, Salfinger M, Brandli O, Von Graevenitz A. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. *Clin Infect Dis* 1992;15: 330-45.
27. Jenkins PA. The epidemiology of opportunist mycobacterial infections in Wales, 1952-1978. *Rev Infect Dis* 1981;3: 1021-3.
28. Martín N, Rosselló J. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el periodo 1976-1996. *Med Clin (Barc)* 2000;115:663-70.
29. Martín N, González T, Fernández F. Micobacteriosis: presentación de 38 casos. *Med Clin (Barc)* 1985;84:651-4.
30. Esteban J, Gutiérrez F, Farina MC, et al. Significado clínico de los aislamientos de micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:260-3.
31. Casal M, Gutiérrez J, Ruiz P, Linares MJ, Zerolo FJ. Resultados de la investigación sobre tuberculosis y micobacteriosis en el periodo 1993-1999. 1ª ed. Córdoba: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba, 2000.
32. Arasteh KN, Cordes C, Ewers M, et al. HIV-related nontuberculous mycobacterial infection: incidence, survival analysis and associated risk factors. *Eur J Med Res* 2000;5: 424-30.
33. Ausina V. ¿Qué puede ofrecer actualmente el laboratorio de micobacterias en la formación profesional del microbiólogo clínico? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21: 44-8.
34. Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. 3rd ed. Washington: U.S. Government Printing Office, 1993.
35. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13:961-79.
36. Bermúdez P, Colmenero JD, López JJ, Barón MA. Infección diseminada por *Mycobacterium celatum*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:349-50.
37. Uría MJ, García J, Menéndez JJ, Jiménez MS. Infección por *Mycobacterium lentiflavum*: a propósito de un caso y revisión de la literatura médica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:274-5.
38. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15:716-46.
39. Sniezek PJ, Graham BS, Busch HB, et al. Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. *Arch Dermatol* 2003;139:629-34.
40. Somoskovi A, Mester J, Hale YM, Parsons LM, Salfinger M. Laboratory diagnosis of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002;23:585-97.
41. Butler WR, Guthertz LS. Mycolic acid analysis by high-performance liquid chromatography for identification of *Mycobacterium species*. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:704-26.
42. Chemlal K, Portaels F. Molecular diagnosis of nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:77-83.
43. Butler WR, O'Connor SP, Yakus MA, Gross WM. Cross-reactivity of genetic probe for detection of *Mycobacterium tuberculosis* with newly described species *Mycobacterium celatum*. *J Clin Microbiol* 1994;32:536-8.
44. Somoskovi A, Hotaling JE, Fitzgerald M, et al. False-positive results for *Mycobacterium celatum* with the AccuProbe *Mycobacterium tuberculosis complex* assay. *J Clin Microbiol* 2000;38:2743-5.
45. Itoh S, Kazumi Y, Abe C, Takahashi M. Heterogeneity of RNA polymerase gene (*rpoB*) sequences of *Mycobacterium gordonae* clinical isolates identified with a DNA probe kit and by conventional methods. *J Clin Microbiol* 2003;41: 1656-63.
46. Esteban J, Molleja A, Cabria F, Jiménez MS. SDS-PAGE for identification of species belonging to the *Mycobacterium fortuitum complex*. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:327-31.
47. Harmsen D, Rothganger J, Singer C, Albert J, Frosch M. Intuitive hypertext-based molecular identification of micro-organisms. *Lancet* 1999;353:291.
48. Hall GS, Parshall S. Use of the concentration gradient diffusion assay (Etest) for susceptibility testing of anaerobes, fungi, and *Mycobacterium* spp. *Clin Microbiol News* 2002; 24:105-9.
49. Rodríguez Díaz JC, López M, Ruiz M, Royo G. *In vitro* activity of new fluoroquinolones and linezolid against nontuberculous mycobacteria. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:585-8.
50. Parsad D, Pandhi R, Dogra S. A guide to selection and appropriate use of macrolides in skin infections. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:389-97.
51. Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ Jr. *In vitro* activity of linezolid against slowly growing nontuberculous Mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1736-8.
52. Brown BA, Swenson JM, Wallace RJ Jr. Broth microdilution test for rapidly growing mycobacteria. En: Isenberg HD, editor. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Vol. 11, ed. Washington DC: American Society for Microbiology Book Division, 1992; p. 5.11.1-5.11.10.
53. Inderlied CB, Nash K. Antimycobacterial agents: *in vitro* susceptibility testing, spectra of activity, mechanisms of action and resistance, and assays for activity in biologic fluids. En: Lorian V, editor. *Antibiotics in laboratory medi-*

54. Koontz FP, Erwin ME, Barrett MS, Jones RN. E-test for routine clinical antimicrobial susceptibility testing of rapid-growing mycobacteria isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994;19:183-6.
55. Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, et al. Susceptibility testing of Mycobacteria, Nocardia, and other aerobic Actinomycetes: tentative standard. NCCLS document M24-T2. 2nd ed. Pennsylvania: NCCLS, 2000.
56. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: a ten-year retrospective review. *Laryngoscope* 2003;113:149-54.
57. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:968-70.
58. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992;15:1-10.
59. Whittam LR, Rao GG, Smith CH. *Mycobacterium chelonae* infection in a patient with chronic active hepatitis. *Clin Exp Dermatol* 1998;23:238-9.
60. Zahid MA, Klotz SA, Goldstein E, Bartholomew W. *Mycobacterium chelonae* (*M. chelonae* subspecies *chelonae*): report of a patient with a sporotrichoid presentation who was successfully treated with clarithromycin and ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1994;18:999-1001.
61. Dalovisio JR, Pankey GA. Dermatologic manifestations of nontuberculous mycobacterial diseases. *Infect Dis Clin North Am* 1994;8:677-88.
62. Santa Cruz DJ, Strayer DS. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses. *Hum Pathol* 1982;13:485-95.
63. Rodríguez G, Ortegón M, Camargo D, Orozco LC. Iatrogenic *Mycobacterium abscessus* infection: histopathology of 71 patients. *Br J Dermatol* 1997;137:214-8.
64. Bartralot R, Pujol RM, Garcia-Patos V, et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol* 2000;27:124-9.
65. Farhi DC, Mason UG 3rd, Horsburgh CR Jr. Pathologic findings in disseminated *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. A report of 11 cases. *Am J Clin Pathol* 1986;85:67-72.
66. Cole GW, Gebhard J. *Mycobacterium avium* infection of the skin resembling lepromatous leprosy. *Br J Dermatol* 1979;101:71-4.
67. Califano L, Cannavo SP, Malara G. Verrucous nodule of the finger. *Arch Dermatol* 1998;134:365-6, 9.
68. Lucas S. Enfermedades bacterianas. En: Elder D, Elenitsas R, Jaworsky C, Johnson B, editors. *Lever: Histopatología de la piel*, ed. Bogotá: D'Vinni Editorial Ltda, 1997; p. 407-48.
69. Barr KL, Lowe L, Su LD. *Mycobacterium marinum* infection simulating interstitial granuloma annulare: a report of two cases. *Am J Dermatopathol* 2003;25:148-51.
70. Busam KJ, Kiehn TE, Salob SP, Myskowski PL. Histologic reactions to cutaneous infections by *Mycobacterium haemophilum*. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1379-85.
71. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluoroquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 1997;25:1213-21.
72. Mensa J, Gatell JM, Martínez JA, et al. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos. En: Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, et al, editores. *Guía de terapéutica antimicrobiana 2002*. 12ª ed. Barcelona: Masson, 2002; p. 161-268.
73. Wright PW, Wallace RJ Jr. Antimycobacterial agents. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, editors. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 15th ed. Madrid: McGraw-Hill, 2001; p. 1017-24.
74. Aronson J. Spontaneous tuberculosis in saltwater fish. *Infect Dis* 1926;39:315-20.
75. Linell F, Norden A. *Mycobacterium balnei*, a new acid-fast bacillus occurring in swimming pools and capable of producing skin lesions in humans. *Acta Tuberc Scand Suppl* 1954;33:1-84.
76. González AF, Menéndez CL, Palacios JJ. Granuloma de los acuarios. Infección cutánea por *mycobacterium marinum*. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:36-7.
77. De la Torre C, Vega A, Carracedo A, Toribio J. Identification of *Mycobacterium marinum* in sea-urchin granulomas. *Br J Dermatol* 2001;145:114-6.
78. Kullavanijaya P, Sirimachan S, Bhuddhavudhikrai P. *Mycobacterium marinum cutaneous* infections acquired from occupations and hobbies. *Int J Dermatol* 1993;32:504-7.
79. López-Ávila A, Sánchez C, Montalbán C. Placa tuberosa persistente en dedo. *Rev Clin Esp* 1997;197:649-51.
80. Ang P, Rattana-Apiromyakij N, Goh CL. Retrospective study of *Mycobacterium marinum* skin infections. *Int J Dermatol* 2000;39:343-7.
81. Tappeiner G, Wolff K. Tuberculosis y otras lesiones por micobacterias. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editores. *Dermatología en Medicina General*. 5ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 2001; p. 2410-29.
82. García-Latasa FJ, Paricio J, López-Pestaña MA, et al. Infección cutánea por *Mycobacterium marinum* de distribución esporotricóide. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:28-32.
83. Grice K. Sarcoidosis and *Mycobacterium avium-intracellulare* cutaneous abscesses. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:323-7.
84. Hernández-Martín A, Fonseca E, González A, et al. Sporotrichoid cutaneous infection caused by *Mycobacterium marinum*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:656-8.
85. Weitzul S, Eichhorn PJ, Pandya AG. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. *Dermatol Clin* 2000;18:359-77, xi-xii.
86. Clark RB, Spector H, Friedman DM, et al. Osteomyelitis and synovitis produced by *Mycobacterium marinum* in a fisherman. *J Clin Microbiol* 1990;28:2570-2.
87. Collins RJ, Chow SP, Ip FK, Leung YK. Synovial involvement by *Mycobacterium marinum*. A histopathological study of 25 culture-proven cases. *Pathology* 1988;20:340-5.
88. Vázquez JA, Sobel JD. A case of disseminated *Mycobacterium marinum* infection in an immunocompetent patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:908-11.
89. Tchornobay AM, Claudy AL, Perrot JL, Levisse V, Denis M. Fatal disseminated *Mycobacterium marinum* infection. *Int J Dermatol* 1992;31:286-7.
90. Parent LJ, Salam MM, Appelbaum PC, Dossett JH. Disseminated *Mycobacterium marinum* infection and bacteremia in a child with severe combined immunodeficiency. *Clin Infect Dis* 1995;21:1325-7.

91. Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infections. Report of 31 cases and review of the literature. Arch Intern Med 1994;154:1359-64.
92. Gilbert DN, Moellering RC Jr, Sande ME. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2003. 33rd ed. EE.UU.: Sanford, 2003.
93. Sande ME, Gilbert DN, Moellering RC, Jr. The Sanford guide to HIV/AIDS therapy 2002. 11th ed. EE.UU.: Sanford, 2002.
94. Laing RB, Wynn RF, Leen CL. New antimicrobials against *Mycobacterium marinum* infection. Br J Dermatol 1994;131:914.
95. Giménez R, Sánchez S, Iban RM, Ruiz M. Fish tank granuloma: response to treatment with clarithromycin. JEADV 1999;12:81-2.
96. Gawkrödger DJ. Mycobacterial infections. En: Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG, editors. Textbook of Dermatology. 6th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publ, 1998; p. 1181-214.
97. Grange JM. *Mycobacterium chelonae*. Tubercle 1981;62:273-6.
98. Johnson S, Weir TW. Multiple cutaneous ulcers of the legs. *Mycobacterium chelonae* infection. Arch Dermatol 1993;129:1190-1, 93.
99. Kubica GP, Baess I, Gordon RE, et al. A co-operative numerical analysis of rapidly growing mycobacteria. J Gen Microbiol 1972;73:55-70.
100. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. J Infect Dis 1992;166:405-12.
101. McWhinney PH, Yates M, Prentice HG, et al. Infection caused by *Mycobacterium chelonae*: a diagnostic and therapeutic problem in the neutropenic patient. Clin Infect Dis 1992;14:1208-12.
102. Chastain MA, Buckley J, Russo GG. *Mycobacterium chelonae/abscessus* complex infection in a liver transplant patient. Int J Dermatol 2001;40:769-74.
103. Choonhakarn C, Chetchotisakd P, Jirattanapochai K, Mootsikapun P. Sweet's syndrome associated with non-tuberculous mycobacterial infection: a report of five cases. Br J Dermatol 1998;139:107-10.
104. Bañuls J, Ramón R, Pascual E, et al. *Mycobacterium chelonae* infection resistant to clarithromycin in a patient with dermatomyositis. Br J Dermatol 2000;143:1345.
105. Hevia C, Bajo MA, Sánchez-Tomero JA, et al. Peritoneal catheter exit-site infections caused by rapidly-growing atypical mycobacteria. Nephrol Dial Transplant 2000;15:1458-60.
106. Burns JL, Malhotra U, Lingappa J, Smith S. Unusual presentations of nontuberculous mycobacterial infections in children. Pediatr Infect Dis J 1997;16:802-6.
107. Mauriello JA Jr. Atypical mycobacterial infection of the periocular region after periocular and facial surgery. Ophthalmol Plast Reconstr Surg 2003;19:182-8.
108. Alvarenga L, Freitas D, Hofling-Lima AL, et al. Infectious post-LASIK crystalline keratopathy caused by nontuberculous mycobacteria. Cornea 2002;21:426-9.
109. Meyers H, Brown-Elliott BA, Moore D, et al. An outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection following liposuction. Clin Infect Dis 2002;34:1500-7.
110. Safranek TJ, Jarvis WR, Carson LA, et al. *Mycobacterium chelonae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin-marking solution. N Engl J Med 1987;317:197-201.
111. Herrero JB, Borbujo C, Román MT, et al. Infección cutánea por *Mycobacterium chelonae*. Presentación de tres casos con lesiones múltiples. Rev Clin Esp 1996;196:606-9.
112. Valencia IC, Weiss E, Sukenik E, Kerdel FA. Disseminated cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection after injection of bovine embryonic cells. Int J Dermatol 1999;38:770-3.
113. Gremillion DH, Mursch SB, Lerner CJ. Injection site abscesses caused by *Mycobacterium chelonae*. Infect Control 1983;4:25-8.
114. Jackson PG, Keen H, Noble CJ, Simmons NA. Injection abscesses due to *Mycobacterium chelonae* occurring in a diabetic patient. Tubercle 1981;62:277-9.
115. Nye K, Chadha DK, Hodgkin P, et al. *Mycobacterium chelonae* isolation from broncho-alveolar lavage fluid and its practical implications. J Hosp Infect 1990;16:257-61.
116. Fraser VJ, Jones M, Murray PR, et al. Contamination of flexible fiberoptic bronchoscopes with *Mycobacterium chelonae* linked to an automated bronchoscope disinfection machine. Am Rev Respir Dis 1992;145:853-5.
117. Franck N, Cabie A, Villette B, et al. Treatment of *Mycobacterium chelonae*-induced skin infection with clarithromycin. J Am Acad Dermatol 1993;28:1019-21.
118. Pedersen A, Reibel J. Intraoral infection with *Mycobacterium chelonae*. A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989;67:262-5.
119. Nathan DL, Singh S, Kestenbaum TM, Casparian JM. Cutaneous *Mycobacterium chelonae* in a liver transplant patient. J Am Acad Dermatol 2000;43:333-6.
120. Drabick JJ, Duffy PE, Samlaska CP, Scherbenske JM. Disseminated *Mycobacterium chelonae* subspecies *chelonae* infection with cutaneous and osseous manifestations. Arch Dermatol 1990;126:1064-7.
121. Galil K, Thurer R, Glatter K, Barlam T. Disseminated *Mycobacterium chelonae* infection resulting in endocarditis. Clin Infect Dis 1996;23:1322-3.
122. Carlini ME, White AC Jr, Atmar RL. Thyroid abscess caused by *Mycobacterium chelonae*. Clin Infect Dis 1999;28:1183-4.
123. Eichmann A, Huszar A, Bon A. *Mycobacterium chelonae* infection of lymph nodes in an HIV-infected patient. Dermatology 1993;187:299-300.
124. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, et al. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. Rev Infect Dis 1983;5:657-79.
125. Malecha MA, Doughman DJ. *Mycobacterium chelonae* keratitis associated with soft contact lens wear. Clao J 2002;28:228-30.
126. Avery RK, Eavey RD, Della Torre T, Ramos D, Pasternack MS. Bilateral otitis media and mastoiditis caused by a highly resistant strain of *Mycobacterium chelonae*. Pediatr Infect Dis J 1996;15:1037-40.
127. Lowry PW, Jarvis WR, Oberle AD, et al. *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice. N Engl J Med 1988;319:978-82.
128. Martín JC, Sancho T, Sierra FJ, et al. *Mycobacterium chelonae* infection mimicking cutaneous vasculitis: case report. Clin Infect Dis 1996;23:1189-91.

129. García-Río I, Fernández-Peñas P, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Infección cutánea por *Mycobacterium chelonae*. Revisión de seis casos. *Actas Dermosifiliogr* 2002;93:584-7.
130. Swetter SM, Kindel SE, Smoller BR. Cutaneous nodules of *Mycobacterium chelonae* in an immunosuppressed patient with preexisting pulmonary colonization. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:352-5.
131. Ryan ME, Ferrigno K, O'Boyle T, Long SS. Periodic fever and skin lesions caused by disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in an immunocompetent child. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:270-2.
132. Brady RC, Strife CF, Sheth AP, Passo M, Schleiss MR. An adolescent with nephrotic syndrome and multiple leg nodules. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1057-8, 61-3.
133. Bordet AL, Machet L, De Muret A, et al. *Mycobacterium chelonae* cutaneous infection: efficacy of prolonged treatment by clarithromycin. *Ann Dermatol Venereol* 1997;124:251-3.
134. Suryanarayan K, Campbell J, Eskenazi AE. Nontuberculous mycobacterial infections in pediatric acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:558-60.
135. Gart GS, Forstall GJ, Tomecki KJ. Mycobacterial skin disease: approaches to therapy. *Semin Dermatol* 1993;12:352-6.
136. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, Brown BA. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonae*. *Ann Intern Med* 1993;119:482-6.
137. Driscoll MS, Tying SK. Development of resistance to clarithromycin after treatment of cutaneous *Mycobacterium chelonae* infection. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:495-6.
138. Tebas P, Sultan F, Wallace RJ Jr, Fraser V. Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated *Mycobacterium chelonae* infection in a heart transplant patient. *Clin Infect Dis* 1995;20:443-4.
139. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, Kernodle GW Jr, Corey GR. Disseminated infection with rapidly growing mycobacteria. *Clin Infect Dis* 1993;16:463-71.
140. Kelley LC, Deering KC, Kaye ET. Cutaneous *Mycobacterium chelonae* presenting in an immunocompetent host: case report and review of the literature. *Cutis* 1995;56:293-5.
141. Sompolinsky D, Lagziel A, Naveh D, Yankilevitz T. *Mycobacterium haemophilum* sp. nov., a new pathogen of humans. *Int J Syst Bacteriol* 1978;28:67-75.
142. Shah MK, Sebti A, Kiehn TE, Massarella SA, Sepkowitz KA. *Mycobacterium haemophilum* in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:330-7.
143. Geisler WM, Harrington RD, Wallis CK, Harnisch JP, Liles WC. Broad spectrum of dermatologic manifestations caused by *Mycobacterium haemophilum* infection. *Arch Dermatol* 2002;138:229-30.
144. Stummiller MM. Infectious arthritis. *Kelly's textbook of internal medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. Disponible en: <http://gateway.ovid.com/>
145. Friedli A, Krischer J, Hirschel B, Saurat JH, Pechere M. An annular plaque due to *Mycobacterium haemophilum* infection in a patient with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:913-5.
146. Shih JY, Hsueh PR, Chang YL, et al. Pyomyositis due to *Mycobacterium haemophilum* in a patient with polymyositis and long-term steroid use. *Clin Infect Dis* 1998;26:505-7.
147. Badalik L, Svejnochova M, Honzatková Z, Kristufek P. Epidemiologic and microbiologic aspects of mycobacteriosis in Slovakia. *M. fortuitum*. *Bratisl Lek Listy* 1997;98:559-62.
148. Kullavanijaya P. Atypical mycobacterial cutaneous infection. *Clin Dermatol* 1999;17:153-8; discussion 05-6.
149. Choueiry MA, Scurto PL, Flynn PM, Rao BN, Hughes WT. Disseminated infection due to *Mycobacterium fortuitum* in a patient with desmoid tumor. *Clin Infect Dis* 1998;26:237-8.
150. Rodgers GL, Mortensen JE, Blecker-Shelly D, Fisher MC, Long SS. Two case reports and review of vascular catheter-associated bacteremia caused by nontuberculous *Mycobacterium* species. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:260-4.
151. Murillo J, Torres J, Bofill L, et al. Skin and wound infection by rapidly growing mycobacteria: an unexpected complication of liposuction and liposculpture. The Venezuelan Collaborative Infectious and Tropical Diseases Study Group. *Arch Dermatol* 2000;136:1347-52.
152. Retief CR, Tharp MD. *Mycobacterium fortuitum* panniculitis in a steroid-dependent asthmatic patient. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:650-3.
153. O'Brien DP, Rawluk DJ. Iatrogenic *Mycobacterium* infection after an epidural injection. *Spine* 1999;24:1257-9.
154. Kuritsky JN, Bullen MG, Broome CV, et al. Sternal wound infections and endocarditis due to organisms of the *Mycobacterium fortuitum* complex. *Ann Intern Med* 1983;98:938-9.
155. Wallace RJ Jr, Musser JM, Hull SI, et al. Diversity and sources of rapidly growing mycobacteria associated with infections following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1989;159:708-16.
156. Butt AA. Cervical adenitis due to *Mycobacterium fortuitum* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med Sci* 1998;315:50-5.
157. Nolan CM, Hashisaki PA, Dundas DF. An outbreak of soft-tissue infections due to *Mycobacterium fortuitum* associated with electromyography. *J Infect Dis* 1991;163:1150-3.
158. Wallace RJ Jr, Steele LC, Labidi A, Silcox VA. Heterogeneity among isolates of rapidly growing mycobacteria responsible for infections following augmentation mammoplasty despite case clustering in Texas and other southern coastal states. *J Infect Dis* 1989;160:281-8.
159. Haiavy J, Tobin H. *Mycobacterium fortuitum* infection in prosthetic breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2002;109:2124-8.
160. Mukhopadhyaya A, Samal SC, Mukundan U, et al. Perianal fistulae caused by *Mycobacterium fortuitum*. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:147-8.
161. Cooke FJ, Friedland JS. Spontaneous breast abscess due to *Mycobacterium fortuitum*. *Clin Infect Dis* 1998;26:760-1.
162. Passeron T, Desruelles F, Fosse T, et al. Disseminated papulopustular eruption due to *Mycobacterium fortuitum* in an immunocompetent patient. *Clin Infect Dis* 1999;28:924-5.
163. Sack JB. Disseminated infection due to *Mycobacterium fortuitum* in a patient with AIDS. *Rev Infect Dis* 1990;12:961-3.
164. Nahabedian SE, Togneri AM, Caloia HF, Cimalando LE. [Infection of the wrist by *Mycobacterium fortuitum*]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:149-50.
165. Graham JC, Tweddle DA, Jenkins DR, Pollitt C, Pedler SJ. Non-tuberculous mycobacterial infection in children with cancer. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:394-7.

166. Swanson DS. Central venous catheter-related infections due to nontuberculous *Mycobacterium* species. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1163-4.
167. Kirschner RA Jr, Parker BC, Falkinham JO 3rd. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, and *Mycobacterium scrofulaceum* in acid, brown-water swamps of the southeastern United States and their association with environmental variables. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:271-5.
168. Cox SK, Strausbaugh LJ. Chronic cutaneous infection caused by *Mycobacterium intracellulare*. *Arch Dermatol* 1981; 117:794-6.
169. Maurice PD, Bunker C, Giles F, Goldstone A, Holton J. *Mycobacterium avium-intracellulare* infection associated with hairy-cell leukemia. *Arch Dermatol* 1988;124:1545-9.
170. Del Giudice P, Durant J, Counillon E, et al. Mycobacterial cutaneous manifestations: a new sign of immune restoration syndrome in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Dermatol* 1999;135:1129-30.
171. Moreno S, Berenguer J. Enfermedad por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados por VIH. Recomendaciones del Consejo Asesor Clínico del Plan Nacional sobre el SIDA 1999;13:1-16.
172. Ichiki Y, Hirose M, Akiyama T, Esaki C, Kitajima Y. Skin infection caused by *Mycobacterium avium*. *Br J Dermatol* 1997;136:260-3.
173. Preheim LC. Other mycobacterioses. En: Benenett JC, Plum F, editors. Cecil textbook of medicine. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996; p. 1690-91.
174. Kimerling ME, Dunlap NE. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. En: Conn HF, editor. Conn's current therapy. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p. 239-45.
175. Epps RE, el-Azhary RA, Hellinger WC, Winkelmann RK, Van Scoy RE. Disseminated cutaneous *Mycobacterium avium-intracellulare* resembling sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:528-31.
176. Komatsu H, Terunuma A, Tabata N, Tagami H. *Mycobacterium avium* infection of the skin associated with lichen scrofulosorum: report of three cases. *Br J Dermatol* 1999; 141:554-7.
177. Sugita Y, Ishii N, Katsuno M, Yamada R, Nakajima H. Familial cluster of cutaneous *Mycobacterium avium* infection resulting from use of a circulating, constantly heated bath water system. *Br J Dermatol* 2000;142:789-93.
178. Martínez E, Menéndez R, Santos M, Lorente R, Marco V. Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas en pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Factores de riesgo, clínica, diagnóstico y evolución. *Arch Bronconeumol* 1996;32: 170-5.
179. MacCallum P, Tolhurst JC, Buckle G, Sissons HA. New mycobacterial infection in man: clinical aspects. *J Pathol Bacteriol* 1948;60:93-102.
180. Journeau P, Fitoussi F, Jehanno P, Padovani JP, Pennecot GF. Buruli's ulcer: three cases diagnosed and treated in France. *J Pediatr Orthop B* 2003;12:229-32.
181. Dawson JF, Allen GE. Ulcer due to *Mycobacterium ulcerans* in Northern Ireland. *Clin Exp Dermatol* 1985;10:572-7.
182. Johnson RC, Ifebe I, Hans-Moevi A, et al. Disseminated *Mycobacterium ulcerans* disease in an HIV-positive patient: a case study. *AIDS* 2002;16:1704-5.
183. Jackson PG, Keen H, Noble CJ, Simmons NA. Injection abscesses in a diabetic due to *Mycobacterium chelonae* var *abscessus*. *BMJ* 1980;281:1105-6.
184. Inman PM, Beck A, Brown AE, Stanford JL. Outbreak of injection abscesses due to *Mycobacterium abscessus*. *Arch Dermatol* 1969;100:141-7.
185. Zaballos P, Ara M, Carapeto FJ. Infección cutánea por *Mycobacterium chelonae* y *M. abscessus*. *Piel* 2001;16:379-87.
186. De Juan F, Marín MC, Bouthelier M, et al. Infección por micobacterias no tuberculosas en inmunocompetentes. *An Esp Pediatr* 2002;56:357-9.
187. Wolinsky E. Mycobacterial lymphadenitis in children: a prospective study of 105 nontuberculous cases with long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 1995;20:954-63.
188. Starke JR. Management of nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:674-5.
189. Rahal A, Abela A, Arcand PH, et al. Nontuberculous mycobacterial adenitis of the head and neck in children: experience from a tertiary care pediatric center. *Laryngoscope* 2001;111:1791-6.
190. Kandyil R, Maloney D, Tarrand J, Duvic M. Red nodule on the finger of an immunosuppressed woman. *Arch Dermatol* 2002;138:689-94.
191. Ishi N, Sugita Y, Sato I, Nakajima H. A case of mycobacterial skin disease caused by *Mycobacterium peregrinum* and *M. scrofulaceum*. *Acta Derm Venereol* 1998;78:76-7.
192. Murray-Leisure KA, Egan N, Weitekamp MR. Skin lesions caused by *Mycobacterium scrofulaceum*. *Arch Dermatol* 1987;123:369-70.
193. Sowers WF. Swimming pool granuloma due to *Mycobacterium scrofulaceum*. *Arch Dermatol* 1972;105:760-1.
194. Phoa LL, Khong KS, Thamboo TP, Lam KN. A case of *Mycobacterium scrofulaceum osteomyelitis* of the right wrist. *Ann Acad Med Singapore* 2000;29:678-81.
195. Knuf M, Habermehl P, Zepp F, et al. Lymphadenitis colli due to non-tuberculous mycobacteria (NTM): a case-series and review of the literature. *Klin Pediatr* 2003;215: 9-15.
196. Buhler VB, Pollak A. Human infection with atypical acid-fast organisms; report of two cases with pathologic findings. *Am J Clin Pathol* 1953;23:363-74.
197. Tzen CY, Chen TL, Wu TY, Yong DI, Lee HC. Disseminated cutaneous infection with *Mycobacterium kansasii*: genotyping versus phenotyping. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:620-4.
198. Czelusta A, Moore AY. Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in a patient with systemic lupus erythematosus: case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1999;40: 359-63.
199. Chaves A, Torrelo A, Mediero IG, et al. Primary cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in a child. *Pediatr Dermatol* 2001;18:131-4.
200. Callahan EF, Licata AL, Madison JF. Cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection associated with a papulonecrotic tuberculid reaction. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:497-9.
201. Paull DE, Decker GR, Brown RL. *Mycobacterium kansasii* empyema in a renal transplant recipient case report and review of the literature. *Transplantation* 2003;76:270-1.
202. Gobels K, Best J, Oette M, et al. Ocular infection caused by *Mycobacterium kansasii* in an AIDS patient. *AIDS* 2002;16: 2501-2.

203. Stengem J, Grande KK, Hsu S. Localized primary cutaneous *Mycobacterium kansasii* infection in an immunocompromised patient. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:854-6.
204. Patel S, Wolf T. Cavitory lung lesions due to coinfection of *Rhodococcus equi* and *Mycobacterium kansasii* in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 2002;112:678-80.
205. Bolivar R, Satterwhite TK, Floyd M. Cutaneous lesions due to *Mycobacterium kansasii*. *Arch Dermatol* 1980;116:207-8.
206. Hirsh FS, Saffold OE. *Mycobacterium kansasii* infection with dermatologic manifestations. *Arch Dermatol* 1976;112:706-8.
207. Owens DW, McBride ME. Sporotrichoid cutaneous infection with *Mycobacterium kansasii*. *Arch Dermatol* 1969;100:54-8.
208. Marks J, Jenkins PA, Tsukamura M. *Mycobacterium szulgai*—a new pathogen. *Tubercle* 1972;53:210-4.
209. Cross GM, Guill MA, Aton JK. Cutaneous *Mycobacterium szulgai* infection. *Arch Dermatol* 1985;121:247-9.
210. Shimizu T, Kodama K, Kobayashi H, et al. Successful treatment using clarithromycin for a cutaneous lesion caused by *Mycobacterium szulgai*. *Br J Dermatol* 2000;142:838-40.
211. Hotta M, Minami Y, Itoda I, Yoshimori K, Takano K. A young female patient with anorexia nervosa complicated by *Mycobacterium szulgai* pulmonary infection. *Int J Eat Disord* 2004;35:115-9.
212. Merlet C, Aberrane S, Chilot F, Laroche JM. Carpal tunnel syndrome complicating hand flexor tenosynovitis due to *Mycobacterium szulgai*. *Joint Bone Spine* 2000;67:247-8.
213. Horusitzky A, Puechal X, Dumont D, et al. Carpal tunnel syndrome caused by *Mycobacterium szulgai*. *J Rheumatol* 2000;27:1299-302.
214. Luque AE, Kaminski D, Reichman R, Hardy D. *Mycobacterium szulgai* osteomyelitis in an AIDS patient. *Scand J Infect Dis* 1998;30:88-91.
215. Hurr H, Sorg T. *Mycobacterium szulgai* osteomyelitis. *J Infect* 1998;37:191-2.
216. Holmes GP, Bond GB, Fader RC, Fulcher SF. A Cluster of cases of *Mycobacterium szulgai* keratitis that occurred after laser-assisted in situ keratomileusis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1039-46.
217. Frueh BE, Dubuis O, Imesch P, Bohnke M, Bodmer T. *Mycobacterium szulgai* keratitis. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1123-4.
218. Fulcher SF, Fader RC, Rosa RH Jr, Holmes GP. Delayed-onset mycobacterial keratitis after LASIK. *Cornea* 2002;21:546-54.
219. Kobashi Y, Okimoto N, Soejima R. A case of pulmonary infectious disease due to *Mycobacterium szulgai*. *Kekkaku* 1999;74:715-9.
220. Tsuji T, Matsumoto H, Nakanishi K, et al. Two cases of pulmonary disease due to *Mycobacterium szulgai*. *Kekkaku* 1998;73:633-7.
221. Iwanaga T, Kishikawa R, Ikeda T, et al. Clinicopathological study of cases with *Mycobacterium szulgai* infectio. *Kekkaku* 1998;73:579-84.
222. Fang CT, Chang SC, Luh KT, et al. Successful treatment of disseminated *Mycobacterium szulgai* infection with ciprofloxacin, rifampicin, and ethambutol. *J Infect* 1999;38:195-7.
223. Weinberger M, Berg SL, Feuerstein IM, Pizzo PA, Witebsky FG. Disseminated infection with *Mycobacterium gordonae*: report of a case and critical review of the literature. *Clin Infect Dis* 1992;14:1229-39.
224. Eckburg PB, Buadu EO, Stark P, et al. Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for *Mycobacterium gordonae*: a review of 19 cases. *Chest* 2000;117:96-102.
225. Tokars JI, McNeil MM, Tablan OC, et al. *Mycobacterium gordonae* pseudoinfection associated with a contaminated antimicrobial solution. *J Clin Microbiol* 1990;28:2765-9.
226. Lalande V, Barbut F, Varnerot A, et al. Pseudo-outbreak of *Mycobacterium gordonae* associated with water from refrigerated fountains. *J Hosp Infect* 2001;48:76-9.
227. Zala L, Hunziker T, Braathen LR. Chronic cutaneous infection caused by *Mycobacterium gordonae*. *Dermatology* 1993;187:301-2.
228. Gengoux P, Portaels F, Lachapelle JM, et al. Skin granulomas due to *Mycobacterium gordonae*. *Int J Dermatol* 1987;26:181-4.
229. Li XJ, Wu QX, Zeng XS. Nontuberculous mycobacterial cutaneous infection confirmed by biochemical tests, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism analysis and sequencing of hsp65 gene. *Br J Dermatol* 2003;149:642-6.
230. London RD, Damsker B, Neibart EP, Knorr B, Bottone EJ. *Mycobacterium gordonae*: an unusual peritoneal pathogen in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1988;85:703-4.
231. Lohr DC, Goeken JA, Doty DB, Donta ST. *Mycobacterium gordonae* infection of a prosthetic aortic valve. *JAMA* 1978;239:1528-30.
232. Garofalo R, Chadwick EG, Yogev R. *Mycobacterium gordonae* bacteremia in an asymptomatic adolescent with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:569-70.
233. Neuman HB, Andreoni KA, Johnson MW, Fair JH, Gerber DA. Terminal ileitis secondary to *Mycobacterium gordonae* in a renal transplant. *Transplantation* 2003;75:574-5.