

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Caso Clínico interactivo: Infección pulmonar por una
Mycobacteria no tuberculosa en una paciente con fibrosis
pulmonar idiopática**

Análisis de caso

Ariane Naomi Paz y Miño Zurita

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 01 de octubre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Caso Clínico interactivo: Infección pulmonar por una Mycobacteria no
tuberculosa en una paciente con fibrosis pulmonar idiopática**

Ariane Naomi Paz y Miño Zurita

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Ana Cristina Aguilar, MD, PhD

Firma del profesor

Quito, 01 de octubre de 2018

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Ariane Naomi Paz y Miño Zurita

Código: 00111544

Cédula de Identidad: 1716639164

Lugar y fecha: Quito, 24 de octubre de 2018

RESUMEN

Este trabajo presenta la evolución y desenlace de una paciente de 78 años con fibrosis pulmonar idiopática que desarrolla infección pulmonar por una *Mycobacterium avium* subespecie *hominissuis*. La sintomatología de la paciente fue inespecífica y llegar al diagnóstico final requirió de varias hospitalizaciones y exámenes.

Este caso es de importancia porque abarca toda la aproximación, diagnóstico, manejo y tratamiento de una infección pulmonar por este patógeno y servirá de guía para estudiantes de medicina, sobretodo aquellos de cuarto y quinto año que estén recibiendo infecciosas. Adicionalmente este caso permite resaltar infecciones poco comunes que deben ser tomadas en cuenta cuando existen factores de riesgo como los que presenta la paciente en estudio. Por último, para hacer este caso didáctico se lo digitalizará de tal manera que pueda utilizarse como una herramienta interactiva en el estudio de las infecciones pulmonares por Mycobacterias no tuberculosas.

Palabras clave: Mycobacteria no tuberculosa (NTM), infección pulmonar por NTM, *Mycobacterium avium* subespecie *hominissuis*, neumonía no resuelta, fibrosis pulmonar idiopática

ABSTRACT

This paper presents the evolution and outcome of a 78-year-old patient with idiopathic pulmonary fibrosis who develops a pulmonary infection by *Mycobacterium avium* subspecies *hominissuis*. The symptomatology of the patient was nonspecific and getting to the final diagnosis required several hospitalizations and examinations.

This case is important because it covers the approach, diagnosis, management and treatment of a lung infection by this type of bacteria and it will serve for medical students, especially those in fourth and fifth year who are receiving infectious diseases. Additionally, this case allows to highlight rare infections that must be taken into account when there are risk factors such as those presented by the patient under study. Finally, in order to make this a didactic case, it will be digitized in such a way that it can be used as an interactive tool in the study of pulmonary infections by non-tuberculous Mycobacteria.

Key words: Non-tuberculous mycobacterium (NTM), pulmonary NTM infection, *Mycobacterium avium* subespecie *hominissuis*, unresolved pneumonia, idiopathic pulmonary fibrosis.

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
TABLA DE CONTENIDO	6
INTRODUCCIÓN	10
CASO CLÍNICO PARA ENSEÑANZA MEDICA	12
Objetivos.....	12
Objetivo general.....	12
Objetivos específicos.....	12
Historia clínica (primer ingreso)	13
Anamnesis.....	13
Hábitos.....	13
Antecedentes patológicos personales.....	13
Quirúrgicos.....	14
Ginecobstétricos	14
Antecedentes patológicos familiares	14
Motivo de consulta:	14
Enfermedad actual	14
Examen físico:	15
Descripción de la evolución del cuadro clínico	15
Análisis del caso presentado	20
Discusión teórica: Neumonía no resuelta.....	21
Análisis global de la evolución de la paciente.....	24
Control por consulta externa luego de dos semanas del alta	29
.....	30
.....	32
Análisis de los resultados de imagen y laboratorio obtenidos.....	33
Análisis de la tercera hospitalización de la paciente.....	36
Discusión teórica: Aproximación al diagnóstico de infección pulmonar por una <i>Mycobacteria</i> no tuberculosa.....	39
Etiología	39
<i>Mycobacterium avium</i> complex	40
Clasificación	40
Presentación de la enfermedad.....	42
<i>Mycobacterium avium</i> subespecie <i>hominissuis</i>	43
Trabajo de diagnóstico inicial	44
Análisis de la infección por <i>Mycobacterium avium</i> subespecie <i>hominissuis</i> en la paciente	48

Discusión teórica: tratamiento para una infección pulmonar por NTM.....	49
Pruebas de sensibilidad en MAH de la paciente	52
Análisis del tratamiento en esta paciente	53
Pronóstico	55
Sin tratamiento	55
Con tratamiento.....	55
Evolución final de la paciente.....	55
Recomendaciones luego del tratamiento.....	55
<i>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</i>	<i>57</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Índice de severidad de neumonía (PSI)	17
Tabla 2. Resumen de evolución clínica de la paciente	19
Tabla 3. Lista inicial de problemas.....	20
Tabla 4. Lista inicial de hipótesis diagnósticas	20
Tabla 5. Resultados de exámenes de laboratorio solicitados a la paciente en su tercera hospitalización.....	30
Tabla 6. Evolución de la paciente en su tercera hospitalización.....	35
Tabla 7. Criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar no tuberculosa.....	47
Tabla 8. Régimen antibiótico sugerido para el tratamiento de enfermedades pulmonares causadas por MAC.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para una aproximación diagnóstica de una neumonía no resuelta	24
Figura 2. Radiografía de tórax AP y lateral de la paciente	30
Figura 3. Tomografía computarizada de tórax	32
Figura 4. Algoritmo para la investigación de individuos con sospecha clínica de enfermedad pulmonar por NTM	48

INTRODUCCIÓN

Las Mycobacterias no tuberculosas (NTM, nontuberculous Mycobacteria), Mycobacterias atípicas o Mycobacterias ambientales son bacterias distintas a *Mycobacterium tuberculosis*, que pueden causar infecciones en seres humanos sólo en raras ocasiones (Longo, 2012).

Estas bacterias se encuentran principalmente en el ambiente y se han aislado de diversos huéspedes animales y fuentes ambientales, incluso el suelo, el agua y el polvo; sin embargo, pueden causar infecciones pulmonares y de otra índole en individuos inmunocomprometidos o con alteraciones en las defensas del hospedador como por ejemplo pacientes con bronquiectasias o fibrosis pulmonar o por inoculación durante técnicas como liposucción o traumatismos (Farreras, 2012).

Existen alrededor de 140 especies de NTM y se han vinculado a una variedad muy amplia de infecciones, sin embargo, un número relativamente pequeño de especies son responsables de las mismas. Las infecciones más comunes causadas por NTM son las pulmonares, seguidas por piel y tejidos blandos; los microorganismos que causan con más frecuencia estas infecciones son *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium abscessus* complex (Luis Máiz Carro, 2018).

Al igual que *M. tuberculosis*, las NTM son bacterias alcohol ácido resistentes, y se las ha clasificado en Mycobacterias de crecimiento lento y Mycobacterias de crecimiento rápido, basados en el tiempo necesario para que las muestras clínicas desarrollen proliferación visible en un medio sólido. Otra clasificación es de acuerdo con el pigmento que producen en el agar que desarrollan, esta fue descrita por primera vez en 1959 y se la conoce como clasificación de Runyon (Runyon, 1959).

Las especies de Mycobacterias pueden crecer en distintos medios de cultivo, algunas incluso en agar chocolate, por lo que se las puede identificar sin solicitar exámenes específicos para Mycobacterias, sin embargo, existen otras especies que necesitan medios más específicos, exclusivos para Mycobacterias como los de Lowenstein-Jensen o Middlebrook y toman más días en desarrollarse.

La identificación de una especie de NTM en una muestra clínica puede representar un desafío diagnóstico ya que es importante diferenciar entre una infección verdadera, colonización o contaminación de origen ambiental, por lo que ha sido necesario aplicar varios criterios para poder identificar una verdadera infección por estos patógenos en un cultivo positivo.

En la actualidad, gracias al desarrollo de técnicas moleculares, en muchos laboratorios se identifica a estas Mycobacterias basándose en su material genético y se puede identificar con rapidez especies menos comunes a partir de la composición de ácidos grasos o las secuencias de ADN.

CASO CLÍNICO PARA ENSEÑANZA MÉDICA

Objetivos

Objetivo general

- Analizar el abordaje diagnóstico y el manejo de una infección pulmonar por una *Mycobacteria* no tuberculosa (*Mycobacterium avium subespecie hominisuis*) en una paciente femenina de 78 años con fibrosis pulmonar, para de esta forma reconocer cuadros inusuales y poco frecuentes y lograr, de esta manera, llegar al diagnóstico adecuado. Con el desarrollo y análisis de este caso se logrará extender habilidades clínicas y fomentar la sospecha de este tipo de infecciones y será una herramienta útil para estudiantes de medicina.

Objetivos específicos

- Conocer cuáles son los pacientes en riesgo de contraer infecciones por *Mycobacterias* no tuberculosas (MNT) atípicas
- Diagnosticar y tratar adecuadamente a un paciente que no sea VIH positivo y presente una infección por M. no tuberculosas
- Revisar la fisiopatología, manifestaciones clínicas, complicaciones y manejo adecuado de las infecciones pulmonares por *Mycobacterium avium complex* (MAC)
- Conocer los cuadros de infección pulmonar no tuberculosa.
- Conocer técnicas moleculares útiles para la identificación de *Mycobacterias* atípicas.

Historia clínica (primer ingreso)

Anamnesis

Paciente femenina de 78 años de edad, nacida y residente en Quito, divorciada, instrucción superior, contadora comercial, religión católica, mestiza, diestra, grupo sanguíneo A Rh+

Hábitos

- Diuresis: 6 veces al día
- Deposiciones: 1 vez al día
- No hace ejercicio
- Alimentación: 5 veces al día
- Sueño: 8 horas
- Tabaco: dejó de fumar hace 15 años, fumaba 5 cigarrillos diarios.
- Drogas: no refiere
- Alcohol: no refiere

Antecedentes patológicos personales

- Hipertensión arterial diagnosticada hace 20 años tratada con losartán 50 mg cada día.
- Hipotiroidismo diagnosticado hace 6 años en tratamiento con levotiroxina 0,25 mg cada día
- Artrosis de cadera diagnosticada hace 7 años
- Fibrosis pulmonar idiopática diagnosticada hace 2 años
- Hepatitis autoinmune diagnosticada hace 1 año y medio que refiere tratamiento con prednisona 5 mg cada día

Quirúrgicos

- No refiere

Ginecobstétricos

- Menarquia 10 años
- Edad de menopausia 48
- Gestas 0, partos 0, cesáreas 0, abortos 0

Antecedentes patológicos familiares

- Padre y madre con hipertensión arterial

Motivo de consulta:

- Malestar general

Enfermedad actual

Paciente refiere que hace 20 días acudió al servicio de emergencia de un hospital de la ciudad de Quito debido a que hace aproximadamente un mes presentó cuadro de debilidad generalizada y tos, por lo que se le realizó estudios complementarios evidenciándose leucocitosis e infiltrados en la radiografía de tórax, en esa ocasión se le diagnosticó neumonía y fue ingresada para manejo hospitalario con tratamiento antibiótico con levofloxacino según refiere la paciente y permaneció hospitalizada por 5 días y es dada de alta.

Hace 15 días, en casa, refiere mantenerse con mejoría de sintomatología sin embargo mantiene tos no productiva la cual ha incrementado en los últimos 3 días por lo que acude a emergencia de este hospital, donde se le realiza exámenes de laboratorio evidenciándose leucocitosis de 22 000 y una PCR de 158, por lo que se cataloga como una neumonía no resuelta. Paciente al momento del ingreso afebril, con presencia de tos no productiva.

Examen físico:

- Tensión arterial: 140/85 mmHg
- Frecuencia cardiaca 89 lpm
- Frecuencia respiratoria: 22 rpm
- Temperatura: 37 C°
- Saturación de oxígeno: 90% aire ambiente

Paciente despierta consciente orientada en las tres esferas, hidratada afebril.

Cabeza: normocefálica

Ojos: pupilas isocóricas normoreactivas a la luz.

ORL mucosas orales semihumectadas, orofaringe no congestiva, no eritematosa, sin lesiones.

Cuello: móvil sin masas palpables

Tórax: Expansible

Corazón: ruidos rítmicos, normofonéticos, no soplos.

Campos pulmonares: Roncus y escasos crepitantes bilaterales sin signos de dificultad respiratoria.

Abdomen: suave, depresible, doloroso a la palpación suprapúbica.

Extremidades: Simétricas, edema +, pulsos distales presentes, llenado capilar menor a 2 segundos.

Descripción de la evolución del cuadro clínico

Paciente adulta mayor quien presenta un cuadro respiratorio con leucocitosis, neutrofilia, PCR elevada, tos no productiva, sin alza térmica. Con antecedentes de tratamiento antibióticos previo por un cuadro similar hace 20 días que fue tratado con

levofloxacino. Al examen físico destaca roncus y escasos crepitantes bilaterales en los campos pulmonares sin signos de dificultad respiratoria y en las pruebas de imagen en la radiografía de tórax se evidencian infiltrados en ambos campos pulmonares.

Con los síntomas y signos mencionados es importante establecer si la paciente presenta criterios de ingreso hospitalario o manejo ambulatorio. La gravedad de la enfermedad es el factor más crítico para tomar esta determinación (Yealy,2018). Si el paciente se encuentra en shock o en distrés respiratorio es mandatorio su ingreso hospitalario, sin embargo, si la decisión sobre el lugar de la atención no se ha determinado, se debe utilizar una regla de predicción clínica validada para el pronóstico para complementar, pero no reemplazar, el criterio del médico. Existen varias reglas de predicción, se prefiere el índice de gravedad de la neumonía (PSI) porque es el más preciso y su seguridad y eficacia para guiar la toma de decisiones clínicas se han confirmado empíricamente. El PSI estratificó a adultos con evidencia radiográfica de neumonía en cinco clases para el riesgo de muerte por todas las causas dentro de los 30 días de la presentación de la enfermedad (Yealy, 2018). Esta guía incluye:

Factor de riesgo	Puntos
Factores demográficos	
Edad de un hombre	Edad (en años)
Edad de una mujer	Edad (en años) -10
Residente asilo de ancianos	+10
Enfermedades coexistentes	
Enfermedad neoplásica activa	+30
Enfermedad hepática crónica	+20
Insuficiencia cardiaca	+10

Enfermedad cerebrovascular	+10
Enfermedad renal crónica	+10
Encuentros en el examen físico	
Alteración del estado mental	+20
Presión arterial sistólica <90 mmHg	+20
Temperatura <35C o >40C	+15
Pulso >125 latidos por minuto	+10
Laboratorio y exámenes de imagen	
pH arterial <7.35	+30
BUN >30 mg/dl	+20
Sodio <130 mmol/L	+20
Glucosa >250 mg/dl	+10
Hematocrito <30%	+10
Presión parcial de oxígeno arterial <60 mmHg	+10
Efusión pleural en la radiografía	+10

Tabla 1. Índice de severidad de neumonía (PSI)

Dependiendo del puntaje que obtenga cada paciente se los puede dividir en 5 categorías. Los pacientes con PSI clase I (menos de 70 puntos) o II (71-90 puntos) se pueden manejar como pacientes ambulatorios. Los pacientes con PSI clase III (91-130 puntos) dependiendo de sus comorbilidades se pueden manejar ambulatoriamente o intrahospitalariamente. La elección del sitio de atención dependerá del estado clínico de cada paciente y otras circunstancias. La clase IV o V (mas de 130 puntos) deben ser ingresados en el hospital y se debe considerar la admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Yealy,2018).

Existe otra alternativa como guía para el ingreso hospitalario conocida como el puntaje CURB-65, esta se puede usar cuando se desea una regla de predicción menos compleja para el pronóstico, esta incluye factores fácilmente medibles que son: Confusión (basada en una prueba mental específica o nueva desorientación para la persona, el lugar o la hora), urea (> 20 mg/dL), frecuencia respiratoria (≥ 30

respiraciones/minuto), presión arterial (sistólica <90 mmHg o diastólica \leq 60 mmHg) y edad (\geq 65 años). Esta guía también categoriza a los pacientes dependiendo del puntaje que obtengan, sin embargo, su seguridad y efectividad para guiar el sitio inicial del tratamiento no se han evaluado empíricamente (Bauer, 2006).

La paciente en estudio tiene un PSI de 82 puntos lo que la categoriza en la clase III y adicionalmente tiene factores de riesgo como su enfermedad pulmonar de base, su tratamiento con prednisona y su hospitalización previa, por lo que presenta criterios de ingreso y se inició tratamiento antibiótico empírico dirigido para neumonía nosocomial.

A su ingreso se indica:

- Meropenem 1g IV cada 8 horas, posterior a toma de esputo inducido y hemocultivos.
- Cultivo de esputo por inducción en este momento
- Hemocultivo con diferencia de una hora
- Urocultivo por cateterismo
- Biometría
- Sodio y potasio
- Radiografía de tórax
- Tomografía de tórax
- Interconsulta infectología

	Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día
Medicación				
Meropenem	Día uno	Día dos	Se descala antibiótico	
Piperacilina Tazobactam			Día cero	Se suspende
Claritromicina	Día cero (sospecha de neumonía atípica)	Se suspende		
Oseltamivir	Día cero (sospecha de influenza)	Día uno	Día dos	Oseltamivir para tratamiento ambulatorio
Trimetroprima 160 mg + sulfametoxazol 800 mg		Se añade para cubrir PJ	Día uno	Se suspende
Doxiciclina				Doxiciclina para tratamiento ambulatorio
Exámenes solicitados				
Hemocultivo		Negativo		
Hisopado nasofaríngeo para virus respiratorios por PCR		Negativo		
Galactomanano				Negativo
BAAR en esputo 3 muestras		Negativo		
Broncoscopía	Laringe y cuerdas vocales: Normal Lado derecho: bronquios principales lobares segmentarios y subsegmentarios deformados con mucosa eritematosa con escasa secreción mucosa Se realiza lavado broncoalveolar con toma de muestras. Lado izquierdo de iguales características.			
BAAR Y KOH de broncoscopía		Negativo		
Cultivo de esputo			Flora normal	
Cultivo de Mycobacterias de lavado broncoalveolar				Todavía no existe crecimiento.
Pap test			No células malignas	
PCR de PJ				Negativo

Tabla 2. Resumen de evolución clínica de la paciente

En su último día de hospitalización, los exámenes de laboratorio evidencian PCR en 39, leucocitos: 12 170 y PMN 64%, la paciente presenta mejoría clínica por lo que se decide su alta con tratamiento ambulatorio orientado hacia *Chlamydia*, *Mycoplasma* y neumococo y completar dosis de Oseltamivir + control por consulta externa en dos semanas con exámenes de biometría, PCR, BUN, creatinina, AST, ALT, LH

#	Fecha	Problema	Activo/pasivo	Jerarquía
1		Padres hipertensos	P	
2	2011	Hipertensión arterial	P	
3	2011	Artrosis de cadera	P	
4	2012	Hipotiroidismo	P	
5	2016	Fibrosis pulmonar idiopática	A	VI
6	2017	Hepatitis autoinmune tratada con 5 mg de prednisona	A	VII
7	2003	Dejo de fumar hace 15 años	P	
8	25/04/2018	Hospitalización previa por neumonía que requirieron tratamiento antibiótico	A	IV
9	04/2018	Astenia	A	V
10	04/2018	Mialgias	A	
11	04/2018	Tos no productiva	A	III
12	12/05/2018	Roncus y escasos crepitantes bilaterales	A	II
13	12/05/2018	Marcadores de inflamación elevados	A	I

Tabla 3. Lista inicial de problemas

#	Diagnóstico	Problemas
1.	Neumonía	5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13
1.1	Neumonía bacteriana	5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13
1.2	Neumonía viral	5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13
1.3	Infección pulmonar por PJ	6, 8, 9, 10, 11, 12, 13
1.4	Neumonía por hongos	6, 8, 9, 10, 11, 12, 13
2	Neoplasia pulmonar	5, 7, 9, 10, 11, 13
3	Infección pulmonar por Mycobacterias	5, 6, 9, 10, 12, 13
4	Sepsis	5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13

Tabla 4. Lista inicial de hipótesis diagnósticas

Análisis del caso presentado

La aproximación diagnóstica de una neumonía, generalmente requiere la presencia de infiltrados en la radiografía de tórax y la presencia clínica de síntomas y signos compatibles con el cuadro que incluyen tos, generalmente productiva, fiebre, escalofríos con temblores, dificultad respiratoria, dolor torácico agudo, leucocitosis entre otros. Estos síntomas pueden variar dependiendo de los pacientes y su condición. En el 80% de los casos se evidencia fiebre, sin embargo, esta es poco común en ancianos como es el caso de la paciente en estudio, que se encuentra afebril al momento de su ingreso. El test que más comúnmente se encuentra alterado en las neumonías es la leucocitosis, que generalmente se encuentra superior a los 15000, que también está presente en nuestra paciente (John G Bartlett, 2018). La radiografía de tórax también suele estar alterada, evidenciado infiltrados en los campos pulmonares. El esputo escaso o muy líquido es más frecuente en neumonías por microorganismos atípicos, la paciente no presenta tos productiva por lo que el diagnóstico se orienta más hacia una neumonía por microorganismos atípicos (Ost, 2018)

Adicionalmente la paciente ya acudió a un hospital para el tratamiento de una aparente neumonía la cual requirió hospitalización y tratamiento con levofloxacino y la infección aparentemente cedió y fue dada de alta, sin embargo la paciente acude a emergencia de otro hospital luego de 15 días porque el cuadro reaparece, se realiza exámenes de laboratorio donde se evidencia leucocitosis y en la imagen de tórax realizada en la emergencia se evidencia infiltrados por lo que se cataloga este cuadro como una neumonía no resuelta y se ingresa a la paciente para tratamiento e investigar la etiología.

Discusión teórica: Neumonía no resuelta

La neumonía no resuelta se define como aquella presunta neumonía que progresa, se resuelve lentamente o falla al tratamiento a pesar de que este es aparentemente el adecuado. Este es un problema clínico responsable de aproximadamente 15% de consultas de pacientes hospitalizados y 8% de broncoscopías (Marrie TJ, 1993) (Ost, 2018).

Existen muchas razones por las cuales esto puede ocurrir, incluyendo aquellas causas relacionadas con la etiología de la infección (mala identificación del patógeno o presencia de resistencia al antibiótico), procesos mecánicos relacionados con el paciente y desarrollo de complicaciones de la infección inicial.

La resolución normal de la neumonía no se puede definir fácilmente y puede variar dependiendo de la causa de base. Generalmente los pacientes con un tratamiento adecuado mejoran sus síntomas en 3 a 5 días, la mejoría clínica incluye disminución de la frecuencia cardíaca, normalización de la presión, disminución de la temperatura, normalización de la saturación de oxígeno. La disminución de la tos, la fatiga y el malestar general, pueden necesitar entre 14 a 20 días para que se resuelvan completamente (Ost, 2018) (Marrie,2004).

Para determinar si los pacientes padecen de una neumonía no resuelta o de una progresiva se debe tomar en cuenta varios factores que pueden afectar la resolución. Estos incluyen:

- Comorbilidades: los pacientes con patologías de base como por ejemplo alcohólicos, con patologías pulmonares, pacientes inmunodeprimidos, con neoplasias tienen más riesgo de padecer neumonías no resueltas de difícil manejo.
- Edad: aproximadamente el 90% de los pacientes menores de 50 años muestran resolución de los infiltrados radiográficos en menos de cuatro semanas, comparado con 30% de los pacientes mayores de 50 años (Fein, 1999) (Ost, 2018)
- Severidad de la enfermedad: la resolución radiográfica de una neumonía severa puede tardar hasta 10 semanas (Ost, 2018) (Marrie, 2004).
- Agentes infecciosos: En general las neumonías causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* y *Moraxella catarrhalis* se recuperan más rápidamente que con otras especies como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* (Basarab, 2014)

La evaluación de los pacientes con neumonía no resuelta se basa generalmente en realizar exámenes de imágenes complementarios y obtener material adicional para profundizar la identificación del microorganismo o descartar otros diagnósticos.

Adicionalmente deben considerarse patógenos alternativos a los más frecuentes como posibles causas en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento. Especialmente se deben tomar en cuenta *Mycobacterium tuberculosis* o Mycobacterias no tuberculosas, hongos, *Nocardia* y *Actinomyces* (Ost, 2018).

El algoritmo a seguir para orientar de una manera adecuada al diagnóstico de una neumonía no resuelta es el siguiente:

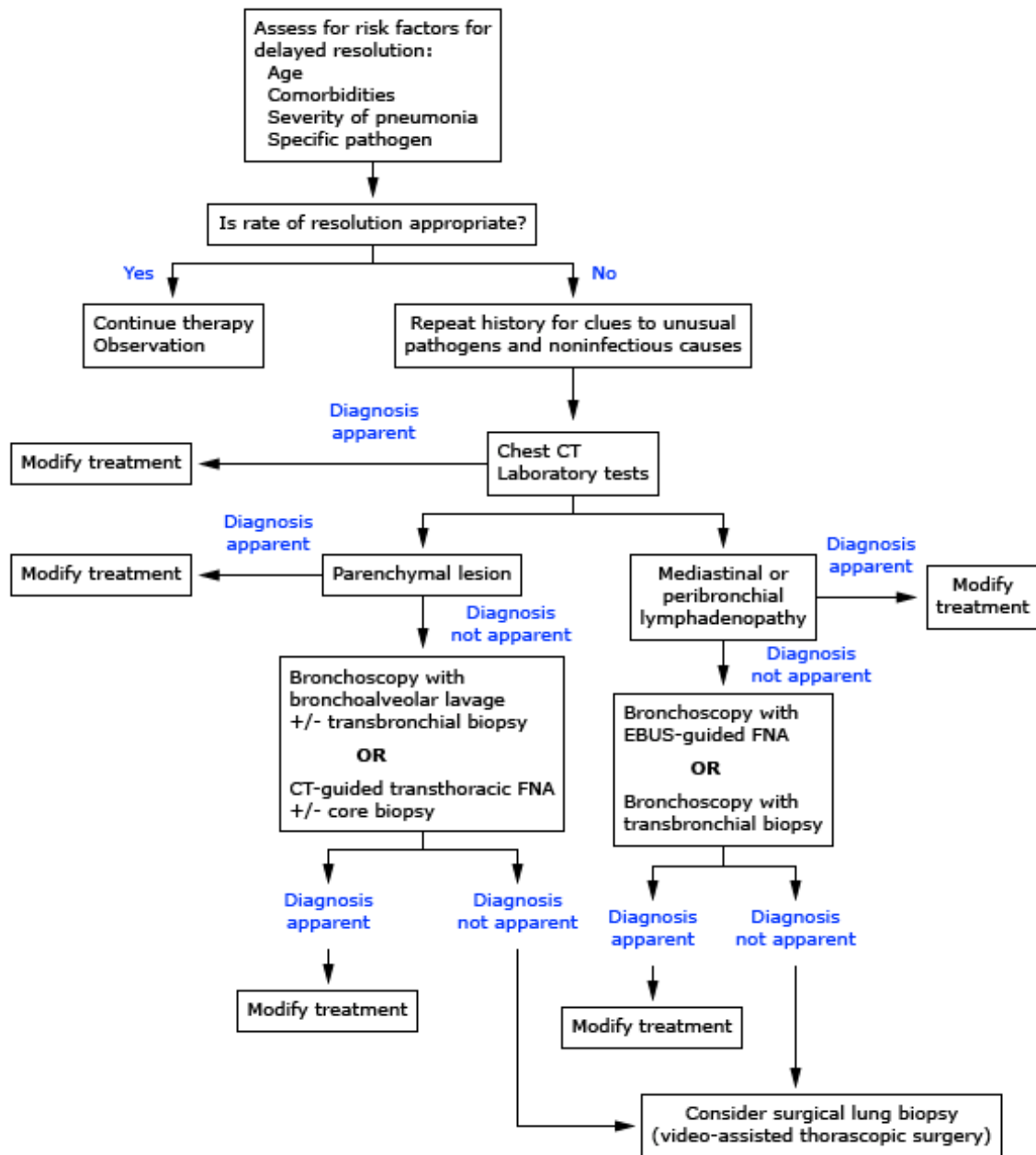


Figura 1. Algoritmo para una aproximación diagnóstica de una neumonía no resuelta (Ost, Fein y Feinsilver, 2017).

Análisis global de la evolución de la paciente

Los datos obtenidos de la historia clínica de la paciente en estudio efectivamente apuntan hacia una infección pulmonar no resuelta. Los factores de riesgo para padecer neumonía son: la inmunodeficiencia por ejemplo pacientes con VIH; trastornos primarios graves, como por ejemplo pacientes con hipogammaglobulinemia, defectos de la fagocitosis o la función ciliar, neutropenia, entre otros. Los defectos anatómicos como la obstrucción de un bronquio, la bronquiectasia o el secuestro de un segmento pulmonar pueden culminar en neumonía recurrente o alterar la respuesta inflamatoria sin llegar a la resolución. La paciente en estudio tiene una alteración pulmonar de base que puede predisponer a neumonías recurrentes de difícil resolución.

La paciente tiene un antecedente de hospitalización previa que requirió antibiótico, su antecedente de hospitalización y terapia antibiótica previos son de suma importancia y deben tomarse en cuenta debido al riesgo de presentar una infección por microorganismos multiresistentes. Al analizar este antecedente se debe tomar en cuenta las neumonías intrahospitalarias. En el 2016 la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Thoracic Society (ATS) clasificó los siguientes tipos de neumonía hospitalarias:

- Neumonía adquirida en el hospital (nosocomial) la cual ocurre después de 48 horas o más, después de la hospitalización y no estaba incubando antes de la admisión.*
- Neumonía asociada al ventilador la cual aparece después de 48 horas o más, después de la intubación endotraqueal.*

Las guías del 2005 incluían otra categoría conocida como neumonías asociadas a cuidados de la salud que envolvía neumonías asociada a asilos, centros de hemodiálisis, hospitales del día o pacientes con antecedentes de hospitalizaciones previas dentro de los 3 últimos meses. Esta categoría se utilizaba para identificar pacientes con riesgo de tener infección por microorganismos multiresistentes. Sin embargo, tenía una sensibilidad muy alta y aumentó el espectro de antibióticos que se utilizaba para tratar estas infecciones. Aunque los pacientes que estuvieron en contacto con servicios de salud efectivamente tienen riesgo más alto de desarrollar infecciones por organismos multiresistentes (MDR), la incidencia de MDR en esa población no es alta (Kolle, 2009), es por esto que esta categoría se eliminó de las guías actuales.

Actualmente los pacientes que previamente se incluían en esta categoría se tratan de una manera similar a los pacientes con neumonía asociada a la comunidad, sin embargo, es importante analizar caso por caso para decidir si es necesario incluir terapia para microorganismos multiresistentes, para esto es importante identificar si el paciente estuvo recibiendo terapia antibiótica recientemente, tiene comorbilidades y la severidad de la enfermedad. Al analizar a la paciente, podemos observar que ella sí estuvo recibiendo terapia antibiótica previa y sí tiene comorbilidades, por lo que es adecuado que este nuevo cuadro infeccioso se enfoque principalmente en microorganismos atípicos y multiresistentes.

Debido a lo explicado, el tratamiento que se administró a la paciente en su segunda hospitalización fue a base de Meropenem el cual es un antibiótico dirigido a organismos multiresistentes, se escogió este medicamento por los antecedentes de la paciente (hospitalización previa, falla de respuesta a antibiótico previamente administrado), adicionalmente se añadió Claritromicina pensando en microorganismos atípicos que no fueron identificados ni tratados adecuadamente en la hospitalización anterior. Se añadió Oseltamivir pensando en una neumonía viral, debido a que la paciente tiene factores de riesgo para contraer influenza como es su edad, su patología pulmonar de base y el uso crónico de glucocorticoides (Memoli MJ, 2014).

La posible inmunosupresión por la dosis de Prednisona que toma la paciente predispone a infecciones oportunistas como PJ, para lo cual se añadió Trimetroprim-sulfa que es el medicamento indicado para tratar este patógeno, otro microorganismo oportunista que posiblemente puede causar infecciones pulmonares es Aspergillus para lo cual se solicitó la prueba de Galactomanano cuya positividad indica infección invasiva por este hongo. La prueba cardinal para el diagnóstico de infección por Aspergillus es la IgG positiva del suero (Page,2016). Otra prueba es el cultivo del hongo, sin embargo, una minoría de pacientes (10 a 40%) con Aspergilosis pulmonar crónica tienen cultivos positivos en esputo (Camuset, 2007). También se pueden realizar pruebas moleculares con PCR del esputo o del lavado broncoalveolar, sin embargo esta prueba suele tener falsos positivos por la probable colonización

transitoria o contaminación de las muestras (Park, 2011). La única prueba que se realizó en la paciente fue la del Galactomanano en el lavado bronquialveolar que detecta aproximadamente 50-90% de los pacientes infectados por Aspergillus (Park, 2011).

Otro procedimiento que se realizó a la paciente es la broncoscopia que también es un examen clave para orientar adecuadamente el diagnóstico cuando existen neumonías no resueltas, ya que se puede obtener muestras de especímenes con un espectro más amplio, adicionalmente se puede analizar patologías no infecciosas, como neoplasias, por lo que en la paciente se solicitó PAP test del LBA para descartar malignidad pulmonar la cual fue negativa, por lo que la posibilidad de neoplasias pulmonares disminuye.

Los datos sugieren que una broncoscopia con lavado alveolar pueden diagnosticar aproximadamente el 90% de las infecciones pulmonares, sin embargo en pacientes adultos, fumadores, enfermedad prologada, aquellos con inmunodeficiencia, tienen con más frecuencia broncoscopias sin que lleven a un diagnóstico (Feinsilver SH, 1990). La broncoscopia es utilizada particularmente para excluir Mycobacterias y hongos, si estos no se identificaron en el esputo. Todos los exámenes que se realizaron a la paciente para identificar el microorganismo causal fueron negativos, sin embargo, la terapia antibiótica que se administró a la paciente mejoró sus síntomas por lo que se clasificó a esta neumonía como atípica. Los microorganismos causales que producen

este tipo de neumonías son de difícil cultivo y muchas veces no se los logra identificar por el laboratorio convencional de microbiología, por lo que se administra terapia empírica orientada a este diagnóstico, que en este caso efectivamente ayudó a mejorar la sintomatología por lo que fue dada de alta con doxiciclina oral para cubrir infecciones por Clamidia Mycoplasma y neumococo.

Control por consulta externa luego de dos semanas del alta

Paciente acude a control por consulta externa con resultados de laboratorio y refiriendo aumento de la tos, debilidad, dolor muscular. Al examen físico continúan los roncus y escasos crepitantes bilaterales sin signos de dificultad respiratoria. En los exámenes de laboratorio que se solicitó para el control por consulta externa se evidencia una franca leucocitosis de 22.1300, neutrófilos de 83% y una PCR de 183.66, debido a esto se decide nuevamente su ingreso para rastreo de foco infeccioso.

A su reingreso se solicita:

- Hemocultivo- diferencia de 30 minutos cada botella STAT
- Cultivo de esputo
- Biometría STAT
- PCR, PCT STAT
- TP, INR STAT
- EMO y urocultivo STAT
- RX de tórax AP y lateral
- TC de tórax y abdomen

Examen solicitado	Resultado
Hemocultivo	Negativo
Urocultivo	Negativo
Leucocitos	25.15
Neutrófilos	84%
Linfocitos	6.6
Hemoglobina	14.4
Hematocrito	46.1
Plaquetas	385 000
VCM	90.9
PCR	185.36
TP	12.6 seg
Creatinina	0.67 mg/dL
Urea	32 mg/dL
BUN	10 mg/dL
Procalcitonina	0,10 ng/mL

Tabla 5. Resultados de exámenes de laboratorio solicitados a la paciente en su tercera hospitalización

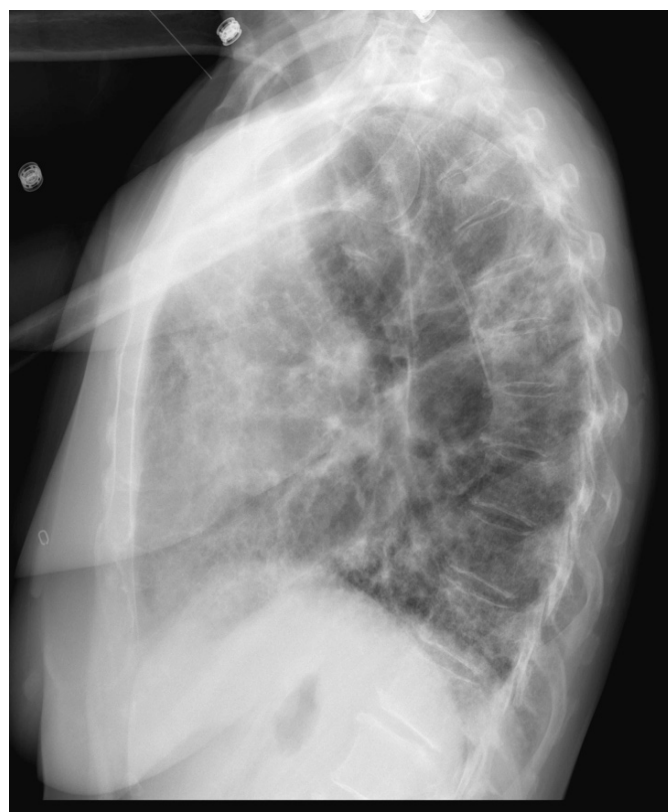
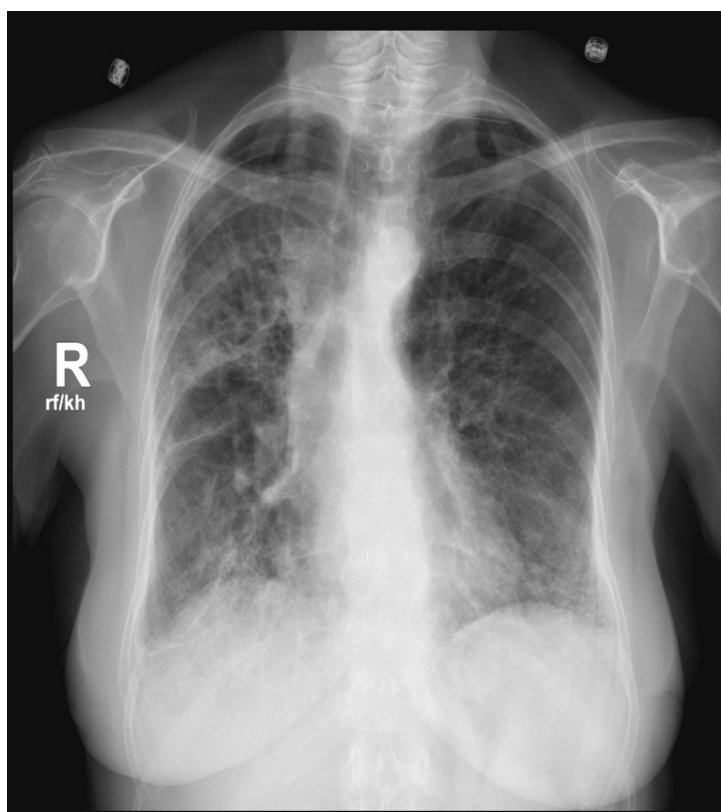


Figura 2. Radiografía de tórax AP y lateral de la paciente

Reporte:

Silüeta cardíaca en límites máximos normales, botón aórtico prominente. Campos pulmonares con adecuada expansibilidad, se identifica acentuación del intersticio en ambos campos pulmonares a predominio derecho, bronquiectasias apicales, fibrosis basal derecha.

Obliteración parcial del ángulo costo-diafragmático derecho.

Tráquea de adecuado calibre.

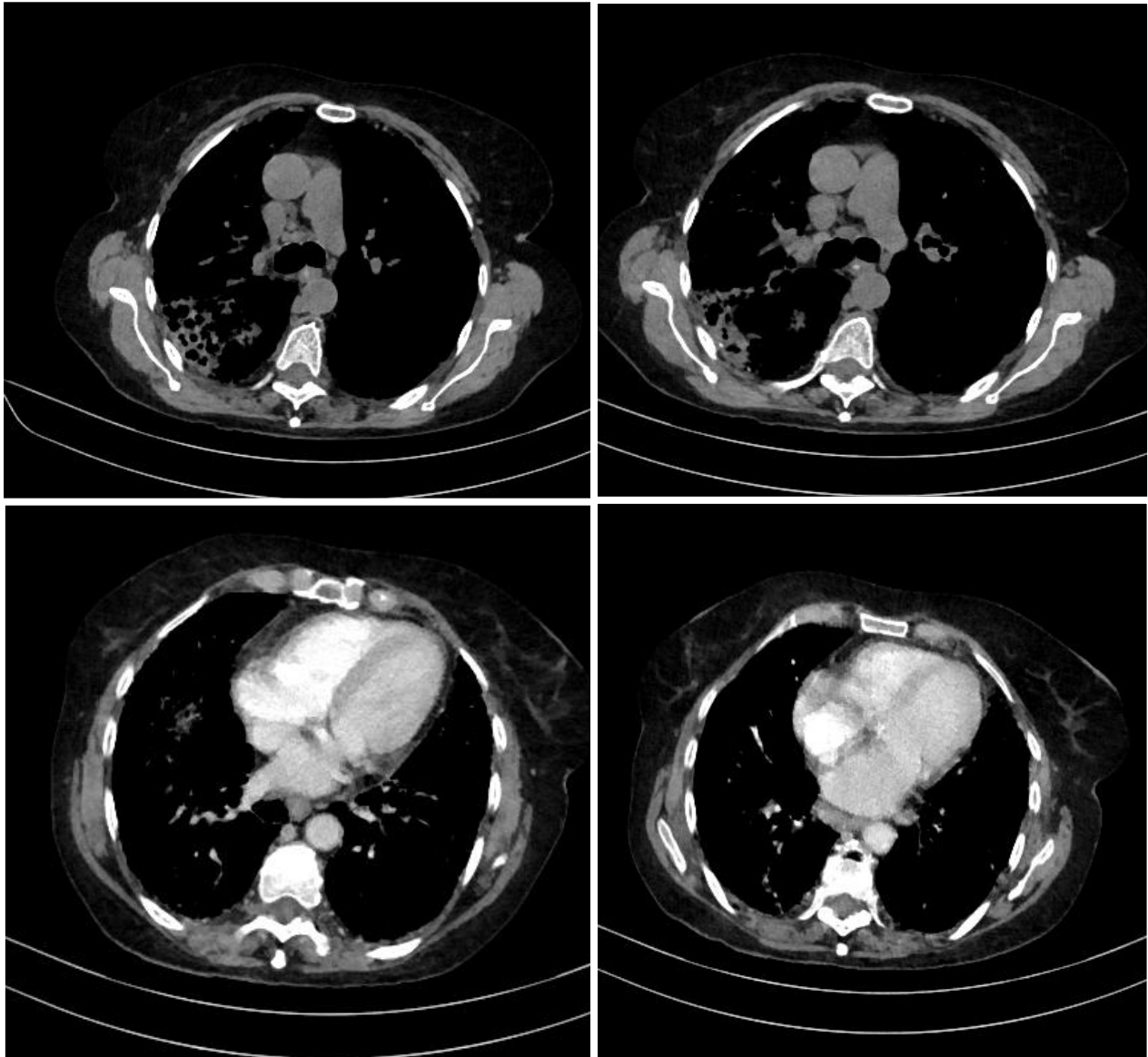


Figura 3. Tomografía computarizada de tórax

Reporte

Se realizan cortes axiales en fase simple y contrastadas, desde la región de los dos campos pulmonares hasta la región pélvica inferior, previa a la administración de contraste por vía transrectal y la ingesta de contraste por vía oral, observándose:

En los cortes con vena mediastínica, existe nódulo calcificado en el lóbulo derecho de la tiroides, resto de la glándula con realce normal.

La tráquea es central, permeable.

El corazón y los grandes vasos de apariencia normal. Con adecuado realce de los mimos en la fase contrastada.

Pequeños ganglios mediastinales paratraqueales y paraaórticos su eje corto no pasa de los 8 mm.

Otros ganglios mediastinales en la región paravertebral derecha a la altura de los cuerpos vertebrales T7 y T8, su eje corto pasa el 1,2 cm, poseen tenue realce en la fase contrastada.

Calcificaciones vasculares en el cayado aórtico y parcialmente a nivel de la rama descendiente de la circunfleja.

La ventana aortopulmonar libre

No derrames pleurales

En las reconstrucciones con ventana pulmonar, se visualiza parénquima con severos cambios en el intersticio con signos de panalización hacia las zonas basales en forma bilateral, otra zona importante hacia la región medial posterior y externa del campo pulmonar derecho, en este, se observa hiperdensidad del parénquima que rodea zona de panalización, lo cual no descarta signos de infección. Panalización en forma parcial hacia las partes periféricas.

Bronquiectasias de tracción en las regiones mediales y basales

Engrosamientos pleurales basales posteriores.

Análisis de los resultados de imagen y laboratorio obtenidos

La paciente nuevamente presenta una franca leucocitosis que no ha cedido a pesar del tratamiento antibiótico recibido en las dos hospitalizaciones previas y hasta el momento no se ha podido identificar un organismo causal, por lo que en esta

hospitalización el diagnóstico se enfocó en analizar si efectivamente la leucocitosis era causada por una infección pulmonar o si la infección provenía de otro sitio.

La paciente tiene el antecedente de haber sido diagnosticada de fibrosis pulmonar idiopática hace aproximadamente 2 años, ella era fumadora lo cual es el principal factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad. El diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática se realiza descartando otras etiologías que puedan afectar al pulmón como por ejemplo exposiciones domésticas o laborales, trastornos del tejido conjuntivo o exposición a fármacos y adicionalmente los resultados radiológicos son necesarios para el diagnóstico (Olson, 2014).

Al analizar sus exámenes de imagen, en cuanto a la radiografía y la tomografía de tórax es importante recalcar que la paciente efectivamente presenta signos radiológicos de fibrosis pulmonar que son: un parénquima con severos cambios en el intersticio, signos de panalización y bronquiectasias de tracción en las regiones mediales y basales. Es significativo mencionar que tener estas alteraciones pulmonares es un factor de riesgo para desarrollar infecciones en el pulmón, sin embargo hasta el momento no se ha logrado identificar un microorganismo causal de los diferentes estudios que se le realizó a nuestra paciente (cultivo de esputo, cultivo de lavado bronquioalveolar, BAAR, PCR para virus respiratorios, hemocultivo, urocultivo), por lo que es importante tomar en cuenta que su sintomatología de astenia, tos no productiva y mialgias acompañadas por leucocitosis y PCR elevadas pueden estar causadas por microorganismos de difícil identificación o por una causa no infecciosa.

Primer día	Segundo día	Tercer día	Cuarto día	Octavo día
<p>- Se inicia tratamiento con Piperacilina-tazobactam.</p> <p>- Interconsulta a hematología por cuadro infeccioso no filiado</p> <p>- Se solicita aspirado medular para medulograma y mielocultivo</p>	<p>- Piperacilina-tazobactam día 2</p> <p>- Estudio de médula ósea normal, (no células extrañas ni inmaduras) en espera de resultados de mielocultivo.</p> <p>- Hematología propone el diagnóstico de síndrome paraneoplásico, debido a que la leucocitosis, neutrofilia y PCR aumentada en ausencia de infección es un dato de tipo reactivo.</p> <p>- Hematología solicita exámenes complementarios para descartar posible neoplasia.</p>	<p>- Alta por hematología por ausencia de enfermedades hematológicas</p> <p>- Piperacilina-tazobactam día 3</p> <p>- Se realiza endoscopia y colonoscopia por posible neoplasia y síndrome paraneoplásico. Macroscópicamente en estos procedimientos no se evidencian signos de malignidad. En espera resultados de biopsias.</p> <p>- Eco tiroideo por posible síndrome paraneoplásico, se evidencia un nódulo calcificado</p> <p>- TAC de tórax abdomen pelvis la cual evidencia en pulmones signos de panalización bilateral, sin descartar signos de infección en el lado derecho. Mioma calcificado, divertículo sin patología inflamatoria.</p> <p>- Hemocultivo sin desarrollo hasta el momento</p> <p>- Mielocultivo sin desarrollo hasta el momento</p>	<p>- En la anterior hospitalización, se obtuvo muestras de lavado broncoalveolar para cultivo de Mycobacterias, en el BAAR no se evidenciaron bacilos, sin embargo el día de hoy se obtiene cultivo positivo para <i>Mycobacterium sp</i> (no tuberculosis) a través de detección de antígeno MP64 negativo (Prueba inmunocromatográfica)</p> <p>- Se completará curso corto de tratamiento empírico con Piperacilina-Tazobactam hasta esperar la identificación definitiva de la Mycobacteria para planificar tratamiento a largo plazo.</p>	<p>- Se realizan pruebas moleculares y se obtiene la identificación de la especie: <i>Mycobacterium avium</i> subespecie <i>hominisuis</i></p>

Tabla 6. Evolución de la paciente en su tercera hospitalización

Análisis de la tercera hospitalización de la paciente

Debido a su leucocitosis se inició tratamiento antibiótico empírico con Piperacilina-tazobactam que es un antibiótico de amplio espectro que se utiliza para tratar infecciones pulmonares cuando hay sospecha de microorganismos multiresistentes.

Los tratamientos empírico deben ser orientados por la distribución local de patógenos de cada hospital y sus patrones de susceptibilidad antimicrobiana (Beardsley,2006). Además de la conciencia de la distribución de patógenos locales, la selección de antimicrobianos también debe basarse en los factores de riesgo para los MDR, como los que están presentes en la paciente (no respuesta adecuada a tratamiento antibiótico previo, dos hospitalizaciones previas, enfermedades de base subyacentes). Para pacientes con factores de riesgo de patógenos MDR, se recomienda el tratamiento empírico de amplio espectro con múltiples fármacos. Si no hay factores de riesgo para una mayor mortalidad, para Pseudomonas resistentes a múltiples fármacos y otros bacilos gramnegativos, o para MRSA, el paciente debe recibir un agente que tenga actividad contra Pseudomonas y MSSA, como son Piperacilina-tazobactam, Cefepime o Levofloxacino (Klompas, 2018).

Adicionalmente como no se encontraba una etiología para la leucocitosis, neutrofilia y PCR elevadas, en esta hospitalización el manejo de la paciente se enfocó en descartar diagnósticos diferenciales de leucocitos y marcadores de inflamación elevados, por lo que se consideró un síndrome paraneoplásico, es por esto que se realizó varios exámenes complementarios como fueron la endoscopia, la colonoscopia, el eco de tiroides, la tomografía de tórax abdomen y pelvis, sin embargo

ninguna presentó signos de malignidad. Adicionalmente se realizó análisis de médula ósea para investigar si existían cambios en las células hematológicas para descartar alguna malignidad sanguínea sin embargo este examen fue negativo y también se tomó mielocultivos (cultivo de médula ósea) debido a su fiebre no filiada, no obstante, estos también fueron negativos.

En la segunda hospitalización de la paciente se tomó cultivos de lavado broncoalveolar y después de aproximadamente tres semanas se obtuvo cultivo positivo para una Mycobacteria no tuberculosa (NTM). En su segunda hospitalización se realizó BAAR de esputo x 3 y BAAR de lavado broncoalveolar sin embargo fueron negativos a pesar del cultivo positivo, esto se debe a que la microscopía es relativamente insensible, ya que se requieren al menos 10.000 organismos por mililitro de esputo para obtener un BAAR positivo (Steingart, 2006). La sensibilidad aumenta con la concentración de la muestra y el número de muestras que se analiza y disminuye en pacientes con una pequeña carga de la bacteria (Steingart, 2006). Debido a esto la confirmación de la presencia o ausencia de NTM ha requerido tradicionalmente del cultivo. El crecimiento de colonias visibles en medios sólidos generalmente requiere de dos a cuatro semanas, como es el caso de las muestras de la paciente que requirieron 3 semanas aproximadamente. Adicionalmente el cultivo es necesario para realizar las pruebas de susceptibilidad a los antibióticos y para la identificación de las especies.

El cultivo para Mycobacteria se siembra en:

- a) Lowenstein Jensen (clásico)*
- b) Caldo Midebrook para el equipo automatizado MGIT*
- c) Capa delgada*

La siembra en Lowenstein se mantiene en cultivo durante 8 semanas, mientras que el sistema en caldo del MGIT se mantiene el cultivo 42 días y en la capa delgada el Mycobacterium se desarrollan en 48 horas.

Una vez que el Mycobacterium crece, se procede a confirmar con un BAAR la colonia si ha crecido en Lowenstein Jensen o el caldo Middlebrook. Si el BAAR es positivo se realiza una prueba rápida inmunocromatográfica que busca el antígeno MP64 que solo está presente en el Mycobacterium tuberculosis. Si la prueba es negativa entonces se sospecha que se trataría de una NTM pues estas no poseen el antígeno mencionado. Una vez que se ha identificado como una NTM se pasa a realizar pruebas moleculares como la Polymerase chain reaction-restriction length polymorphism analysis (PRA) u otras técnicas más nuevas como secuenciación de ADN ribosómico 16S, secuenciación multigénica y secuenciación genómica completa, que también permiten identificar NTM y especiar de forma más fiable y rápida a partir de muestras clínicas (Griffith DE, 2015).

En esta paciente se utilizó la técnica PRA para identificar a la Mycobacteria como M. avium, estas identificaciones con PRA deben ser confirmadas mediante secuenciación y por este motivo se analizó el material genético de la bacteria y este fue compatible con Mycobacterium avium subespecie hominissuis. En este análisis de caso nos centraremos principalmente en las patologías pulmonares producidas por NTM, específicamente el complejo avium.

Discusión teórica: Aproximación al diagnóstico de infección pulmonar por una *Mycobacteria* no tuberculosa

Etiología

Las *Mycobacterias* distintas de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae* son generalmente organismos de vida libre que se encuentran en el medio ambiente. Generalmente las NTM son inofensivas para las personas inmunocompetentes y causan, en su mayor parte, infecciones en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sin embargo pueden en algunas ocasiones producir infecciones en individuos no VIH. En términos generales, pueden inducir cuatro diferentes síndromes clínicos:

1. Enfermedad pulmonar: especialmente en personas mayores con o sin enfermedad pulmonar subyacente y pacientes con fibrosis quística, los microorganismos principalmente en esta infección son *Mycobacterium avium* complex (MAC) y *Mycobacterium kansasii*. Otras especies que causan enfermedad pulmonar pero son menos comunes son: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium szulgai* y *Mycobacterium simiae*.
2. Linfadenitis superficial: especialmente linfadenitis cervical, principalmente en niños y es causada principalmente por MAC, *Mycobacterium scrofulaceum*.
3. Enfermedad diseminada en pacientes severamente inmunocomprometidos, comúnmente es causada por MAC y menos comúnmente por *Mycobacterias* de crecimiento rápido, por ejemplo, *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *Mycobacterium chelonae*.

4. Infección cutánea y de tejidos blandos generalmente como consecuencia de la inoculación directa, causada principalmente por *Mycobacterium marinum* y *Mycobacterium ulcerans*. (David Griffith, 2018)

Mycobacterium avium complex

El término *M. Avium* complex (MAC) abarca varias especies incluyendo *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*. Estos organismos son genéticamente similares y generalmente no se pueden diferenciar en el laboratorio de microbiología clínica. El MAC es la causa más común de enfermedad pulmonar no tuberculosa por *Mycobacterias* en todo el mundo (David E Griffith, 2018)

Estos microorganismos se adquieren del medio ambiente, sobretodo de las fuentes de agua como por ejemplo grifos y lavabos. A diferencia de *M. tuberculosis*, no hay datos convincentes que demuestren la transmisión de MAC de humano a humano o de animal a humano (Falkinham, 2003).

Clasificación

Dentro del género *Mycobacterium*, se pueden delinear cuatro grupos de patógenos humanos sobre la base de características microbiológicas, clínicas y epidemiológicas:

- El complejo *M. tuberculosis* compuesto principalmente por:
 - *M. tuberculosis*,
 - *M. bovis*
 - *M. africanum*
 - *M. microti*
 - *M. canetti*

- *M. caprae*
- *M. pinnipedii*
- *M. orygis*
- *M. leprae*
- Mycobacterias no tuberculosas de crecimiento lento que incluyen:
 - *M. kansasii*
 - *M. marinum*
 - *M. avium* complex
 - *M. terrae* complex
 - *M. ulcerans*
 - *M. xenopi*
 - *M. simiae*
- Mycobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido que incluyen:
 - *M. fortuitum* complex
 - *M. chelonae*
 - *M. abscessus*
 - *M. smegmatis*
 - *M. mucogenicum*

Las especies no tuberculosas más comunes que causan enfermedades humanas son las de crecimiento lento, sobretodo *Mycobacterium avium* complex (MAC) y *Mycobacterium kansasii*.

Presentación de la enfermedad

Los síntomas y signos de la enfermedad pulmonar por MAC son variables e inespecíficos, y dependen de si el paciente tiene una enfermedad pulmonar sintomática preexistente. Los más comunes comprenden tos (productiva o seca), fatiga, malestar general, debilidad, disnea, malestar en el pecho y ocasionalmente hemoptisis. La pérdida de peso y la fiebre ocurren con menos frecuencia que en los pacientes con tuberculosis. El examen de los pulmones a menudo es normal, pero dado que estas infecciones coexisten con frecuencia con una enfermedad pulmonar subyacente, los hallazgos físicos de estas últimas enfermedades pueden predominar (Prince, 1989).

Se han descrito dos presentaciones clínicas principales:

- 1) **Enfermedad en personas con enfermedad pulmonar subyacente conocida**, esta afecta principalmente a hombres blancos, de mediana edad o ancianos, a menudo alcohólicos y/o fumadores que ya padecen una enfermedad pulmonar de base. La enfermedad se asemeja a la tuberculosis típica, pero los síntomas son menos graves.
- 2) **Enfermedad en aquellos sin enfermedad pulmonar subyacente conocida** predominantemente en mujeres no fumadoras mayores de 50 años que tienen patrones intersticiales en la radiografía de tórax . Para muchos médicos, esta es la forma de enfermedad pulmonar MAC que se encuentra con más frecuencia. Los síntomas típicos de presentación son tos persistente y esputo purulento, generalmente sin fiebre ni pérdida de peso; generalmente la duración media de la tos es de 25 semanas antes del diagnóstico (Prince, 1989).

Se han descrito otras dos formas menos comunes de enfermedad pulmonar por MAC:

- 3) **Nódulos pulmonares solitarios**, que se asemejaban al cáncer de pulmón

- 4) **Neumonitis por hipersensibilidad** que ocurre en huéspedes inmunocompetentes sin enfermedad pulmonar subyacente y ocurre particularmente después de una ducha en un hidromasaje (Cappelluti, 2003).

Mycobacterium avium* subespecie *hominissuis

M. avium subsp. *hominissuis* (MAH) es una bacteria oportunista del medio ambiente, afecta principalmente a humanos y cerdos. El organismo también ha sido ocasionalmente aislado de otros animales como los gatos, los perros, las aves, los ciervos y los caballos, aunque esto no significa necesariamente que la infección por MAH sea de naturaleza zoonótica. Se considera que el suelo y el agua son los reservorios naturales de este organismo y se cree que el agua potable y los aerosoles de grifo son las principales fuentes de infecciones por MAH en humanos (von Reyn et al., 1994; Falkinham, 2013).

El MAH es un patógeno intracelular facultativo, durante los primeros años de la epidemia de SIDA, los MAC, la mayoría identificados como MAH, causaron infecciones diseminadas en una alta proporción (25-50%) en pacientes con (Falkinham, 1996; Inderlied et al., 1993); sin embargo después del desarrollo de la terapia antirretroviral, la morbilidad y la mortalidad por la infección por MAH en pacientes con SIDA se han reducido considerablemente y las tasas de infección se han reducido a niveles muy bajos menores al 2,5% durante 2003-2007 (Buchacz et al., 2010); No obstante, el organismo todavía representa una amenaza para los pacientes recién diagnosticados de VIH, o los pacientes que no pueden pagar la terapia antirretroviral o para quienes la terapia antirretroviral no es efectiva (Karakousis et al., 2004).

En pacientes inmunocompetentes, el MAH causa muy raras veces infecciones pulmonares y linfadenitis cervical y, ocasionalmente, infecciones de tejidos blandos (Thorel et al., 2001) (Rindi, 2014).

Trabajo de diagnóstico inicial

Las infecciones pulmonares por NTM a menudo ocurren en el contexto de una enfermedad pulmonar preexistente, especialmente enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, neumoconiosis, fibrosis quística y tuberculosis previa. El diagnóstico de una infección pulmonar por una Mycobacteria no tuberculosa incluye la realización de estudios de imágenes compatibles con enfermedad pulmonar y aislamiento recurrente de Mycobacterias del esputo o aislados de al menos un lavado bronquial en un paciente sintomático.

Exámenes de imagen

Radiografía de tórax

Los hallazgos radiográficos de la enfermedad pulmonar por NTM son variables, y dependen en gran parte de la especie de Mycobacteria que esté produciendo la patología. Los hallazgos consistentes con la infección pulmonar por NTM en una radiografía o una tomografía de tórax incluyen:

- Infiltrados (generalmente nodulares o reticulonodulares)
- Cavitaciones
- Bronquiectasias multifocales
- Múltiples nódulos pequeños.

El patrón radiográfico de la enfermedad generalmente se puede separar en predominantemente cavitario versus nodular/bronquiectásico.

En general, la enfermedad cavitaria en las zonas pulmonares superiores, similar a la tuberculosis pulmonar, se observa en aproximadamente el 90% de los pacientes con infección por *M. kansasii* y en un 50% de aquellos infectados por MAC. Las cavidades causadas por estos organismos tienden a tener paredes más delgadas y menos opacidad parenquimatosa circundante que las causadas por *M. Tuberculosis*

Al menos el 50% de los pacientes con enfermedad pulmonar por MAC tienen anomalías radiográficas caracterizadas por nódulos asociados con bronquiectasias. Los nódulos y las bronquiectasias suelen estar presentes en el mismo lóbulo y se presentan con mayor frecuencia en el lóbulo medio y la llingula derecha (Levin, 2002).

Tomografía computarizada de alta resolución del tórax

Es especialmente útil para diagnosticar bronquiectasias y nódulos pequeños, ya que pueden no ser fácilmente identificados en la radiografía de tórax simple. El patrón radiográfico nodular/bronquiectásico también se puede observar con otros patógenos NTM que incluyen *M. abscessus*, *M. simiae* y *M. kansasii*.

Otros hallazgos que pueden estar presentes en los exámenes de imagen, pero son menos comunes, incluyen:

- Nódulos solitarios y consolidación densa
- Derrames pleurales

Exámenes de laboratorio
Exámenes microbiológicos

La posible presencia de infección por NTM debe considerarse en un paciente con un infiltrado pulmonar crónico con o sin cavitaciones y persistencia de uno de los síntomas antes mencionados. Sin embargo, el diagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM siempre requiere confirmación microbiológica.

La evaluación diagnóstica debe consistir en frotis y cultivo de al menos tres especímenes de esputo expectorados separados obtenidos por la mañana. Siempre que sea posible, primero se debe intentar un muestreo poco invasivo para minimizar los riesgos de los procedimientos. Sin embargo, si la etiología de los síntomas del paciente permanece incierta y el infiltrado persiste, se debe realizar una broncoscopia con lavado broncoalveolar y/o biopsias transbronquiales para obtener las muestras para cultivo y análisis histológico (Griffith DE,2007).

Los cultivos positivos de esputo para NTM deben interpretarse con cautela ya que estos organismos tienen virulencia variable y pueden recuperarse del tracto respiratorio sin causar una infección progresiva (infección transitoria). Además, las NTM son comunes en el entorno natural y pueden contaminar las muestras de laboratorio.

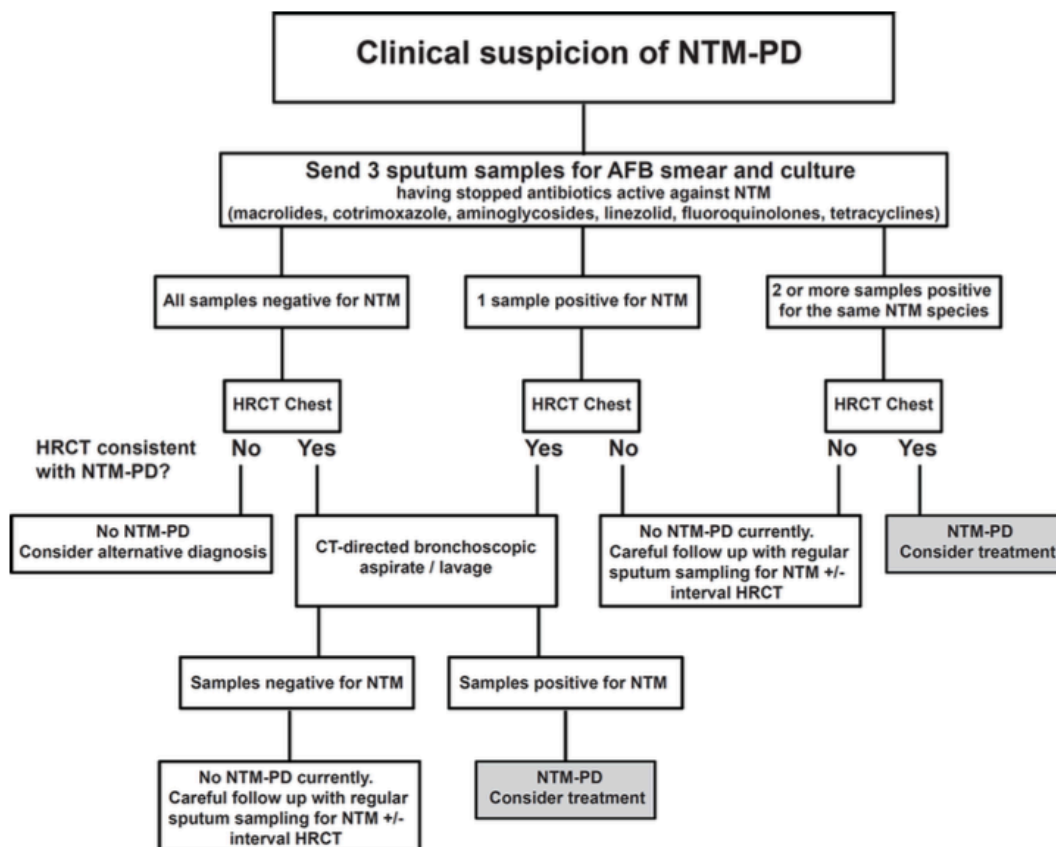
Clínicos
1. Síntomas pulmonares, nódulos u opacidades cavitarias en la radiografía de tórax o en la tomografía de alta resolución de tórax que muestren bronquiectasias con múltiples nódulos pequeños.
Y
2. Adecuada exclusión de otros diagnósticos
Microbiológicos
1. Cultivos positivos de al menos dos muestras separadas de esputo. Si los resultados del esputo inicial no son diagnósticos, se debe considerar realizar una tinción y cultivo.
O
2. Cultivo positivo de al menos un lavado bronquial
O

3. Biopsia transbronquial o del pulmón con resultados histopatológicos compatibles con Mycobacterias (inflamación granulomatosa o AFB) y un cultivo positivo o que la biopsia muestra resultados histocompatibles con Mycobacterias y una o más muestras de esputo o lavados bronquiales que sean cultivos positivos para Mycobacterias no tuberculosas.
Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Se debe interconsulta a expertos cuando se obtiene una muestra positiva para NTM • Pacientes en quienes se sospecha de tener una enfermedad pulmonar por NTM pero no encaja con los criterios diagnósticos, deben ser monitorizados hasta que el diagnóstico esté completamente establecido, confirmado o excluido. • Hacer el diagnóstico de enfermedad pulmonar por NTM no necesariamente significa que se debe iniciar tratamiento, ya que esto es una decisión basada en el riesgo y beneficio potencial que existe en cada paciente.

Tabla 7. Criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar no tuberculosa.

(Griffith, 2018)

En individuos con síntomas compatibles para infección pulmonar por MAC, se deben cumplir los criterios ATS/IDSA microbiológicos y radiológicos antes de que se realice el diagnóstico, este algoritmo es útil para la investigación de individuos con sospecha clínica de enfermedad NTM.



(AFB, bacilos ácido-alcohol resistentes, HRCT, Tomografía de tórax de alta resolución, NTM-PD, enfermedad pulmonar por NTM. Algoritmo extraído (Haworth,2017).

Figura 4. Algoritmo para la investigación de individuos con sospecha clínica de enfermedad pulmonar por NTM

Análisis de la infección por *Mycobacterium avium* subespecie *hominissius* en la paciente

Al analizar los criterios clínicos y microbiológicos de la paciente efectivamente presenta una infección pulmonar por MAH. Es importante señalar que la paciente tiene dos factores de riesgo para padecer esta infección, el primero es su enfermedad pulmonar de base y el segundo es su tratamiento crónico con glucocorticoides.

Cuando se identifica un NTM en un cultivo es necesario confirmar si ésta bacteria realmente está causando la infección o es una contaminación ambiental, para esto se utilizaron los criterios antes presentados que fueron propuestos por la ATS y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA).

La paciente presenta síntomas y signos de infección pulmonar (bronquioectasias, infiltrados pulmonares, leucocitosis, tos). El cultivo para la Mycobacteria se realizó con todas las normas de bioseguridad y en un laboratorio tipo 3 por lo que la contaminación ambiental se descarta. En cuanto a los criterios microbiológicos la paciente presenta un LBA con cultivo positivo, por lo que se confirma la infección pulmonar por MAH.

Discusión teórica: tratamiento para una infección pulmonar por NTM

El tratamiento de la infección pulmonar por NTM depende de varios factores, sobretodo la especie del organismo. En general, el tratamiento antimicrobiano de MAC solo debe considerarse en pacientes que cumplen los criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos (tabla 7).

La infección pulmonar por NTM, como ya se mencionó previamente puede clasificarse según los criterios radiológicos en: enfermedad fibrocavitaria y enfermedad bronquiectásica/nodular. Las decisiones de tratamiento dependen de los criterios radiológicos, sin embargo, no en todos los pacientes se justifica iniciar tratamiento en el momento del diagnóstico.

El tratamiento antimicrobiano es prolongado, con medicamentos que pueden ser difíciles de tolerar y las tasas de respuesta a largo plazo son moderadas. Es por esto que las decisiones sobre el momento del inicio del tratamiento dependen del tipo de enfermedad y del riesgo de progresión (Tsukamura M, 1991) (Marras TK, 2015).

Para los pacientes con enfermedad fibrocavitaria, el tratamiento generalmente está justificado en el momento del diagnóstico inicial, porque este tipo de enfermedad puede estar asociada con una progresión rápida y una enfermedad destructiva (Marras TK, 2015).

Para pacientes con enfermedad bronquiectásica/nodular, se puede observar y analizar la sintomatología antes de iniciar el tratamiento. Esto depende de la presentación clínica y el estado general del paciente. La observación antes del tratamiento es razonable en el contexto de síntomas mínimos o hallazgos radiográficos no muy evidentes o en pacientes con problemas médicos de base que son de mayor morbilidad que la infección pulmonar MAC (Marras TK, 2015).

La observación se refiere a una evaluación clínica en intervalos antes de iniciar la terapia antibiótica, esta consiste en realizar cultivos de esputo e imágenes en serie con radiografía de tórax o tomografía computarizada, la frecuencia apropiada para realizar estos exámenes varía según la extensión de la enfermedad. En general, los cultivos de esputo deben obtenerse cada dos o tres meses y repetir la obtención de imágenes después de aproximadamente seis meses (Kasperbauer,2018).

El aumento de la carga bacteriana, como se evidencia por un cambio de BAAR de esputo negativo a positivo o un aumento de los resultados del cultivo cuantitativo (si tales cultivos están disponibles), o sugerencias de progresión de la enfermedad como por ejemplo el desarrollo de la nódulos o cavitaciones, son signos de empeoramiento y

enfermedad progresiva. Estos desarrollos justifican el inicio de terapia (Marras TK, 2015).

Al momento de decidir el inicio de la terapia antibiótica es necesario tomar en cuenta si existe enfermedad cavitaria, el índice de masa corporal (IMC) (IMC bajo mayor riesgo de morbi/mortalidad), el sexo del paciente ya que los hombres se han visto más afectados, la edad (>65 años), la presencia de comorbilidades y el número de segmentos pulmonares implicados. También es importante tomar en cuenta los parámetros de laboratorio como la velocidad de sedimentación (VSG) o la proteína C-reactiva (PCR) elevadas, así como anemia e hipoalbuminemia, ya que estos están asociados con progresión de la enfermedad. Estas características por sí solas no son necesariamente indicaciones para iniciar el tratamiento, pero deben ser consideradas al analizar el riesgo potencial del tratamiento versus el riesgo de progresión de la enfermedad (Yamazaki, 1999) (Kasperbauer, 2018).

La selección del régimen antibiótico depende, en parte, de la susceptibilidad a los macrólidos; la mayoría de MAC son susceptibles a estos fármacos.

Para el tratamiento inicial se elige un régimen de tres medicamentos que contiene un macrólido, una rifamicina y etambutol. Para los pacientes que tienen una enfermedad grave o fibrocavitaria, un aminoglucósido parenteral también se usa a menudo en la fase inicial del tratamiento.

Las siguientes recomendaciones de régimen antibiótico fueron propuestas por la British Thoracic Society en el 2017.

Enfermedad pulmonar por M. avium complex	Régimen antibiótico
Enfermedad pulmonar no grave por MAC (BAAR negativo, no se observa evidencia radiológica de cavitaciones o infección severa, síntomas moderados, no síntomas de enfermedad sistémica)	Rifampicina 600 mg 3 veces por semana Y Etambutol 25 mg/kg 3 veces por semana Y Azitromicina 500 mg 3 veces por semana o claritromicina 1gr 3 veces por semana
Enfermedad pulmonar grave por MAC (cultivo positivo, evidencia radiológica de cavitaciones, infección severa y síntomas de infección sistémica severa)	Rifampicina 600 mg diario Y Etambutol 15 mg/kg diario Y Azitromicina 250 mg diario o claritromicina 500 mg dos veces al día y considerar amikacina intravenosa por 3 meses o nebulizaciones con amikacina.
Enfermedad pulmonar por MAC resistente a claritromicina	Rifampicina 600 mg diario Y Etambutol 15 mg/kg diario Y Isoniazida 300 mg (+ piridoxina 10 mg) diario o moxifloxacino 400 mg diario y considerar amikacina intravenosa por 3 meses o nebulizaciones con amikacina.

Tabla 8. Régimen antibiótico sugerido para el tratamiento de enfermedades pulmonares causadas por MAC

El tratamiento debe continuarse hasta que los cultivos de esputo sean consecutivamente negativos durante al menos 12 meses, en general el tratamiento dura entre 15 a 18 meses (Kasperbauer, 2018).

Pruebas de sensibilidad en MAH de la paciente

Las pruebas de sensibilidad se hicieron mediante el sistema microdilución en caldo comercial Sensititre, se obtuvieron los siguientes resultados:

Claritromicina	<0.06 ug/mL	Sensible
Amikacina	8 ug/mL	Sensible
Rifampicina	< 6 ug/mL	Sensible
Etambutol	<10 ug/mL	Sensible
Streptomina	> 64 ug/mL	Resistente
Etionamida	> 20 ug/mL	Resistente
Isoniazida	> 6 ug/mL	Resistente
Linezolid	16 ug/mL	Resistente
Ciprofloxacino	4 ug/mL	Resistente
Moxifloxacino	8 ug/mL	Resistente
Trimetoprima/sulfa	8/152 ug/mL	Resistente
Doxicilina	>16 ug/mL	Resistente

Los puntos de corte se basaron en el documento CLSI 24-A2 (CLSI, 2011).

Análisis del tratamiento en esta paciente

La paciente presenta varios signos y síntomas que orientan a que esta paciente si debe recibir tratamiento antibiótico en el momento del diagnóstico como son:

- **Edad**
- **Comorbilidades (fibrosis pulmonar)**
- **Inmunodepresión por tratamiento con corticoide**
- **PCR elevada**

Antes de iniciar terapia antibiótica, debido a la toxicidad de los medicamentos, se deben realizar las siguientes evaluaciones de laboratorio:

- **Biometría**
- **Perfil metabólico**
- **Electrocardiograma para evaluar el intervalo QT (solo en pacientes que reciben azitromicina, fluoroquinolona o clofazimina)**
- **Audiometría (solo pacientes que reciben un macrólido o aminoglucósido)**

- *Agudeza visual y discriminación de color (solo pacientes que reciben etambutol).*

-

Iniciar un medicamento a la vez es una forma útil de comenzar la terapia, particularmente en pacientes que son mayores o tienen un historial de intolerancia a las drogas. Se puede comenzar con azitromicina seguido de etambutol y luego rifampicina. Cada medicamento puede iniciarse con una dosis más baja y luego aumentarse a la dosis de tratamiento durante tres a cinco días hasta que se presente el siguiente medicamento. De esta manera es más fácil determinar qué medicamento produce un efecto secundario específico (Hayashi M, 2012).

La enfermedad que presenta la paciente se la puede catalogar como no grave, en esta paciente se hicieron análisis de sensibilidad para diferentes fármacos y el patógeno fue sensible para los tres fármacos principales que se utilizan en el tratamiento de las NTM. El tratamiento que debe seguir es la triple terapia a base de rifampicina, etambutol y azitromicina por 12 meses y debe realizarse controles radiográficos y microbiológicos para analizar si la terapia está siendo efectiva.

La mayoría de individuos con enfermedad pulmonar por MAC tienen enfermedades pulmonares subyacentes, como es el caso de la paciente en estudio. Por lo tanto, las terapias adyuvantes son un componente importante del tratamiento. Es importante mejorar el aclaramiento de la vía aérea y prevenir la aspiración, de esta forma se reduce pronunciadamente la tos, para esto se pueden utilizar nebulizaciones con solución salina hipertónica (Kasperbauer,2018)

Pronóstico

Sin tratamiento

Los pacientes no tratados tienen una alta tasa de progresión, 40%-60%

muestran signos de progresión clínica y/o radiográfica durante los siguientes 2 a 10 años de seguimiento (Kitada S, 2012).

Con tratamiento

Los regímenes de tratamiento que contienen macrólidos se han asociado con tasas de conversión de BAAR positivo a negativo hasta del 86%. Sin embargo, las tasas de recaída y reinfección siguen siendo altas.

Un estudio realizado por Wallace Jr en el 2014 en el que se analizó a 155 pacientes con MAC bronquiectásica /nodular que habían logrado éxito en el tratamiento (cultivos de esputo negativos durante al menos 12 meses) se evidenció que en el 48 % hubo una recaída microbiológica.

Evolución final de la paciente

- Se inicia tratamiento a base de tripleterapia (rifampicina, azitromicina, etambutol)
- Se solicita BAAR en esputo x 3 dentro de 1 mes y control en consulta externa en un mes.

Recomendaciones luego del tratamiento

- Se debe realiza cultivos de esputo cada 4 a 12 semanas cuando el paciente se encuentra en tratamiento y por 12 meses luego de haber acabado el tratamiento, para evaluar la respuesta microbiológica

- Si existen dudas de una infección persistente por *Mycobacterium* a pesar de cultivos negativos, se debe realizar un lavado bronquioalveolar después de 6 a 12 meses de tratamiento para evaluar la respuesta al tratamiento antimicrobiano.
- Individuos que no son capaces de expectorar. Un lavado bronquioalveolar debe realizarse para evaluar la respuesta al tratamiento (Kasperbauer,2018).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- American Thoracic Society (ATS), (1999), Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376.
- Basarab M, Macrae MB, Curtis CM (2014). *Atypical pneumonia*. *Curr Opin Pulm Med*; 20:247.
- Bauer TT, Ewig S, Marre R, et al (2006) . CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med*; 260:93.
- Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW, et al (2006). *Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia*. *Chest*; 130:787.
- Buchacz, K., Baker, R.K., Palella, F., et al (2010). AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994–2007: a cohort study. *AIDS* 24, 1549–1559.
- Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al (2007). *Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients*. *Chest*; 131:1435.
- Cappelluti E, Fraire AE, Schaefer OP (2003). A case of "hot tub lung" due to *Mycobacterium avium* complex in an immunocompetent host. *Arch Intern Med*; 163:845.
- Charles S Haworth, J. B. (2017). British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). BTS guideline.
- Claudio Piersimoni, P. Z. (2004). *Mycobacterium triplex* Pulmonary Disease in Immunocompetent Host . *Emerging Infection Diseases*, 1859-1862.
- CLSI M24 A2 (2011). *Susceptibility Testing of Mycobacterium, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard- Second Edition*. The Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
- Farreras-Rozman (2012) *Medicina Interna*, 17ª Edición. Elsevier España, S.L. Barcelona: España
- Falkinham 3rd, J.O (2013). Ecology of nontuberculous mycobacteria—where do human infections come from? *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 34, 95–102.
- Falkinham 3rd, J.O. (1996) . *Epidemiology of infection by nontuberculous*
- Falkinham 3rd, J.O (2013). Reducing human exposure to *Mycobacterium avium*. *Ann Am Thorac Soc*; 10:378.

- Fein AM (1999). Pneumonia in the elderly: overview of diagnostic and therapeutic approaches. *Clin Infect Dis*; 28:726.
- Feinsilver SH, Fein AM, Niederman MS, et al (1990). Utility of fiberoptic bronchoscopy in nonresolving pneumonia. *Chest*; 98:1322.
- Fernando Lopes Leivas Leite. (2015). Understanding Mycobacterium avium suspecies hominissuis microagggregate mediated pathogenesis. *Virulence*, 675-676.
- Griffith DE, Adjemian J, Brown-Elliott BA, et al (2015). Semiquantitative Culture Analysis during Therapy for Mycobacterium avium Complex Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 192:754.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al (2007). An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*; 175:367–416.
- Griffith DE, Brown-Elliott BA, Benwill JL, Wallace RJ Jr (2015). Mycobacterium abscessus. "Pleased to meet you, hope you guess my name...". *Ann Am Thorac Soc*; 12:436.
- Haworth, J. B. (2017). British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BTS guideline*.
- Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al (2012). Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with Mycobacterium avium complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*; 185:575.
- Inderlied, C.B., Kemper, C.A., Bermudez, L.E.(1993). The Mycobacterium avium complex. *Clin. Microbiol. Rev.* 6, 266–310.
- John G Bartlett (2018). Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. UpToDate. Extraído el 01 del 08 del 2018 desde https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults?search=nuemonia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H2
- Karakousis, P.C., Moore, R.D., Chaisson, R.E. (2004). Mycobacterium avium complex in patients with HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Lancet Infect. Dis.* 4, 557–565.
- Kasperbauer, Charles L Daley, (2018). Treatment of Mycobacterium avium complex lung infection in adults.UpToDate. Extraído el 10 de agosto del 2018 desde https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-mycobacterium-avium-complex-lung-infection-in-adults?topicRef=5346&source=see_link

- Kazuya Ichikawa a, J. v.-J.-i. (2015). Genetic diversity of clinical *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* and *Mycobacterium intracellulare* isolates causing pulmonary diseases recovered from different geographical regions. *Infection, Genetics and Evolution*, 250-255.
- Kitada S, Uenami T, Yoshimura K, et al (2012). Long-term radiographic outcome of nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*; 16:660.
- Klompas Michael, Thomas M File, Sheila Bond (2018) *Treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia in adults*. Extraído el 8 de Septiembre del 2018 desde https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hospital-acquired-and-ventilator-associated-pneumonia-in-adults?search=intra%20hospital%20pneumonia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H1491829583
- Kollef MH (2009). Health care-associated pneumonia: perception versus reality. *Clin Infect Dis*; 49:1875
- Lee G, Lee KS, Moon JW, et al (2013). Nodular bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Natural course on serial computed tomographic scans. *Ann Am Thorac Soc*; 10:299.
- Levin DL (2002). Radiology of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Chest Med*; 23:603.
- Longo, e. a. (2012). *Harrison Principios De Medicina Interna*. Madrid: Mac Graw Hill.
- Luis Máiz Carro, E. B. (2018). Respiratory infections due to nontuberculous mycobacterias. *Medicina Clínica*, 191-197.
- Macfarlane JT, Miller AC, Roderick Smith WH, et al (1984). Comparative radiographic features of community acquired Legionnaires' disease, pneumococcal pneumonia, mycoplasma pneumonia, and psittacosis. *Thorax*; 39:28.
- Marras TK, Prevots DR, Jamieson FB, et al (2015). Variable agreement among experts regarding *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Respirology*; 20:348.
- Marrie TJ, Beecroft MD, Herman-Gnjidic Z (2004). *Resolution of symptoms in patients with community-acquired pneumonia treated on an ambulatory basis*. *J Infect*; 49:302.
- Marrie TJ. (1993) *Mycoplasma pneumoniae pneumonia requiring hospitalization, with emphasis on infection in the elderly*. *Arch Intern Med*; 153:488.

- Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al (2014). The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*; 58:214.
- Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. (1997) Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA*; 278:1440.
- Moore M, Stuart B, Little P, et al. (2017) Predictors of pneumonia in lower respiratory tract infections: 3C prospective cough complication cohort study. *Eur Respir J*; 50. mycobacteria. *Clin. Microbiol. Rev.* 9, 177–215.
- Olson AL; Swigris JJ (2014). «Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and epidemiology». *Clinics in chest medicine* 33 (1): 41-50.
- Ost David, Fein Alan, Steven H Feinsilver (2018) Nonresolving pneumonia. UpToDate. Extraído el 29/07/2018 desde https://www.uptodate.com/contents/nonresolving-pneumonia?search=nuemonia%20no%20resuelta&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- P. Möbius, P. L. (2006). Comparative macrorestriction and RFLP analysis of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolates from man, pig, and cattle. *Veterinary Microbiology*, 284-281.
- Page ID, Richardson MD, Denning DW (2016) . *Comparison of six Aspergillus-specific IgG assays for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis (CPA)*. *J Infect*; 72:240.
- Park SY, Lee SO, Choi SH, et al (2011). *Serum and bronchoalveolar lavage fluid galactomannan assays in patients with pulmonary aspergilloma*. *Clin Infect Dis*; 52:149.
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, et al (1989) . Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med*; 321:863.
- RUNYON EH (1959). Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am*; 43:273.
- Rindi Laura, Garzelli Carlo (2014) Genetic diversity and phylogeny of *Mycobacterium avium*. *Infection, Genetics and Evolution*: 21; 3
- Rosón B, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al (2004) Causes and factors associated with early failure in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med*; 164:502.

- Sini Suomalainen, P. K.-K.-L. (2001). Pulmonary Infection Caused by an Unusual, Slowly Growing Nontuberculous Mycobacterium. *Journal of Clinical Microbiology*, 2668–2671.
- Steingart KR, Henry M, Ng V, et al (2006). *Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review*. *Lancet Infect Dis*; 6:570.
- Steingart KR, Ng V, Henry M, et al (2006). Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 6:664.
- Thorel, M.F., Huchzermeyer, H.F., Michel, A.L.(2001). Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare infection in mammals. *Rev. Sci. Tech.* 20, 204–218.
- Thorel, M.F., Krichevsky, M., Lévy-Frébault, V.V (1990). Numerical taxonomy of mycobactin-dependent mycobacteria, emended description of Mycobacterium avium, and description of Mycobacterium avium subsp. avium subsp. nov., Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis subsp. nov., and Mycobacterium avium subsp. silvaticum subsp. nov. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 40, 254–260.
- Tsukamura M (1991). Diagnosis of disease caused by Mycobacterium avium complex. *Chest*; 99:667.
- Von Reyn, C.F., Maslow, J.N., Barber, T.W., Falkinham III, J.O., Arbeit, R.D., (1994). *Persistent colonisation of potable water as a source of Mycobacterium avium infection in AIDS*. *Lancet* 343, 1137–1141.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al (2014). *Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic mycobacterium avium complex lung disease*. *Chest*; 146:276.
- Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, et al (1999). *Markers indicating deterioration of pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare infection*. *Am J Respir Crit Care Med*; 160:1851.
- Yealy Donald, Michael J Fine (2018) Community-acquired pneumonia in adults: Assessing severity and determining the appropriate site of care. Extraído el 10 de septiembre del 2018 desde https://www.uptodate.com/contents/community-acquired-pneumonia-in-adults-assessing-severity-and-determining-the-appropriate-site-of-care?sectionName=APPROACH%20TO%20SITE%20OF%20CARE&topicRef=7027&anchor=H4138189216&source=see_link#H3