



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Infecciones por *Mycobacterium simiae*



Pedro García-Martos^{a,*}, Lidia García-Agudo^b, Enrique González-Moya^c,
Fátima Galán^a y Manuel Rodríguez-Iglesias^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Puerta del Mar, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de noviembre de 2013

Aceptado el 22 de julio de 2014

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar
Micobacterias no tuberculosas
Micobacteriosis
Mycobacterium tuberculosis
Tuberculosis

Keywords:

Lung disease
Non-tuberculous mycobacteria
Mycobacterial diseases
Mycobacterium tuberculosis
Tuberculosis

RESUMEN

Mycobacterium simiae es una micobacteria ambiental de crecimiento lento, fotocromógena, descrita por primera vez en 1965. Se asocia raramente a infecciones humanas, posiblemente por su limitada patogenicidad, principalmente a infección pulmonar en pacientes inmunocompetentes de edad avanzada con enfermedad pulmonar subyacente, e infección diseminada en pacientes jóvenes inmunodeprimidos con sida. El cultivo microbiológico es necesario para confirmar la sospecha clínica, y las técnicas de secuenciación genética son indispensables para identificar la especie. El tratamiento de las infecciones por *M. simiae* es complicado por su multirresistencia a los fármacos antituberculosos y por la falta de correlación de los datos de sensibilidad *in vitro* con la respuesta *in vivo*. El tratamiento adecuado aún está por definir, pero debe incluir claritromicina asociada a otros antimicrobianos, como moxifloxacino y cotrimoxazol. Es posible que las infecciones por *M. simiae* estén infradiagnosticadas.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Infections due to *Mycobacterium simiae*

ABSTRACT

Mycobacterium simiae is a slow-growing photochromogenic environmental mycobacterium, first described in 1965. Rarely associated with human infections, possibly due to its limited pathogenicity, it mainly produces lung infection in immunocompetent elderly patients with underlying lung disease, and in disseminated infections in immunosuppressed young patients with AIDS. A microbiological culture is needed to confirm the clinical suspicion, and genetic sequencing techniques are essential to correctly identify the species. Treating *M. simiae* infections is complicated, owing to the multiple resistance to tuberculous drugs and the lack of correlation between *in vitro* susceptibility data and *in vivo* response. Proper treatment is yet to be defined, but must include clarithromycin combined with other antimicrobials such as moxifloxacin and cotrimoxazole. It is possible that *M. simiae* infections are undiagnosed.

© 2013 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

Actualmente se reconocen varias especies de micobacterias no tuberculosas como causa de enfermedad en el ser humano, y su

frecuencia ha experimentado un incremento significativo en los últimos años debido al aumento de pacientes inmunocomprometidos y, en parte, al avance significativo de los métodos de identificación taxonómica^{1–4}. Estas micobacterias son ubicuas en la naturaleza y su papel como patógenas o colonizadoras es controvertido. A diferencia de *Mycobacterium tuberculosis*, estas no suelen transmitirse de persona a persona y en muchas ocasiones no tienen significado clínico. Entre ellas se encuentra *Mycobacterium simiae*, que en algunas áreas geográficas ha llegado a ser la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedromartos@hotmail.com (P. García-Martos).

Tabla 1

Características fenotípicas y bioquímicas de *Mycobacterium simiae* y otras micobacterias de crecimiento lento fotocromógenas

Características	<i>M. simiae</i>	<i>M. habana</i>	<i>M. asiaticum</i>	<i>M. intermedium</i>	<i>M. kansasii</i>
Colonias	Lisas	Lisas	Lisas	Lisas	Lisas
Fotocromogenicidad	+	+	+	+	+
Crecimiento a 42 °C	+/-	+/-	+	-	-
Nitrato	+/-	-	-	+	+
Niacina	-/+	-	-	-	-
Twen 80	-	-	-	+	+
Catalasa (68 °C)	+	+	+	+	+
Ariilsulfatasa (3 días)	-	-	-	-	+
Ureasa	+	+	-	+/-	+
Fosfatasa	-	-	+	+	+
Nicotinamidasa	+	+	-	+	+
Pirazinamidasa	+	+	-	+/-	-
Alfa-esterasa	+	+	+	+	-
Beta-esterasa	+	+	+	+	-

segunda especie aislada entre las micobacterias no tuberculosas, después del complejo *M. avium*, y la predominante en muestras respiratorias¹.

M. simiae fue descrita en 1965 como una nueva micobacteria aislada de monos salvajes de las especies *Macacus rhesus* y *Cercopithecus ethiops*, importados por Hungría desde India, que dieron la prueba de la tuberculina negativa⁵. Posteriormente, se examinaron 69 monos recién importados y se volvió a aislar de diversos órganos esta misma especie en 33 animales⁶. En 1971 se comunicó en Cuba el aislamiento de una nueva especie de micobacteria, denominada *Mycobacterium habana*, a partir de pacientes con enfermedad pulmonar⁷, la cual se comprobó que estaba relacionada bioquímicamente con el serotipo 1 de *M. simiae*^{8–10}.

M. simiae se clasifica filogenéticamente en el mismo grupo que otras micobacterias atípicas tales como *M. triplex*, *M. genavense*, *M. heidelbergense* y *M. lentiflavum*¹¹. Es una micobacteria de crecimiento lento que origina colonias lisas, débilmente fotocromógenas después de exposición prolongada a la luz. Su temperatura óptima de crecimiento es 37 °C, pero puede crecer en un rango de temperaturas de 20–40 °C¹⁰. Incluso puede comportarse como termófila, al igual que *M. xenopi* y el complejo *M. avium*, y sobrevivir y desarrollarse a una temperatura de 45 °C¹². El rango de pH adecuado para su crecimiento es de 5,5 a 7,5¹³. Esta especie posee unas características bioquímicas específicas que la diferencian de otras micobacterias de crecimiento lento fotocromógenas, y es la única micobacteria no tuberculosa que puede producir niacina (tabla 1). Según las características de cultivo, el comportamiento bioquímico y por seroaglutinación, las cepas de *M. simiae* se pueden clasificar en 2 subespecies: las cepas del serotipo 1 producen ureasa y son variables en la producción de nicotinamidasa y pirazinamidasa, mientras que las del serotipo 2 solamente producen ureasa^{8,10}.

M. simiae se encuentra ubicua en la naturaleza y se ha aislado a partir de animales domésticos y salvajes, y de diversas fuentes ambientales como suelo, musgo, leche, alimentos y, sobre todo, del agua^{14–19}, incluso del agua de consumo público, y de equipos médicos y quirúrgicos en brotes de pseudoinfección hospitalaria por agua del grifo contaminada^{20–22}.

Desde el punto de vista epidemiológico *M. simiae* se localizó en un principio en 3 áreas geográficas: Israel^{1,14,16,23–26}, Cuba⁷ y el suroeste de los Estados Unidos, principalmente Texas, Arizona y Nuevo México^{18,27–40}. No obstante, hasta la fecha, se ha descrito en varios países del mundo: Francia^{41–43}, Tailandia^{44–46}, China⁴⁷, Alemania^{48,49}, Holanda^{50,51}, Brasil^{52,53}, Bélgica^{54,55}, España^{56–58}, Guadalupe (Francia)⁵⁹, Malawi⁶⁰, Australia⁶¹, Reino Unido^{62,63}, India^{64,65}, Irán^{66–68}, Líbano⁶⁹, Taiwán⁷⁰, Turquía⁷¹, Argentina^{72,73} y Dinamarca⁷⁴ (tabla 2).

Actualmente se considera a *M. simiae* un patógeno oportunista para animales y humanos, y en los últimos años se ha registrado

Tabla 2

Descripción de aislamientos de *Mycobacterium simiae* de interés clínico en la literatura

Año	País	Tipo de infección	Referencia
1971	Cuba	Pulmonar	7
1974	Francia	Pulmonar	41
1981	Tailandia	Pulmonar	44
1982	Israel	Pulmonar	14
1982	Estados Unidos	Pulmonar y diseminada	27
1983	Estados Unidos	Pulmonar	28
1885	Estados Unidos	Pulmonar	29
1987	Estados Unidos	Diseminada	30
1989	China	Intraabdominal	47
1989	Alemania	Pulmonar	49
1991	Estados Unidos	Diseminada	31
1991	Holanda	Osteomielitis	50
1992	Estados Unidos	Diseminada	32
1993	Israel	Pulmonar	16
1993	Brasil	Pulmonar	33
1995	Estados Unidos	Pulmonar	52
1996	Francia	Diseminada	42
1996	Bélgica	Diseminada	54
1997	Francia	Diseminada	43
1998	Israel	Diseminada	22
1998	Estados Unidos	Pielonefritis y cutánea	18
1998	Bélgica	Pulmonar y diseminada	55
1999	España	Diseminada	56
2000	Estados Unidos	Diseminada	45
2000	Guadalupe	Pulmonar y diseminada	59
2000	Malawi	Diseminada	60
2000	Australia	Pulmonar	61
2001	Brasil	Diseminada	53
2002	Tailandia	Pulmonar	34
2002	España	Pulmonar	57
2004	Estados Unidos	Cutánea	35
2004	Israel	Linfadenitis	24
2004	Estados Unidos	Pulmonar	36
2005	Israel	Pulmonar	1
2005	Reino Unido	Peritonitis	62
2005	India	Diseminada	64
2006	Tailandia	Linfadenitis	46
2006	Irán	Pulmonar	66
2007	Estados Unidos	Linfadenitis	37
2007	Estados Unidos	Linfadenitis	38
2008	Israel	Pulmonar	25
2008	Israel	Pulmonar	26
2008	Holanda	Pulmonar	51
2008	Reino Unido	Diseminada	63
2009	Líbano	Diseminada	69
2009	Taiwán	Osteomielitis y diseminada	70
2010	India	Diseminada	65
2010	Irán	Pulmonar	67
2010	Turquía	Pulmonar	71
2010	Argentina	Pulmonar y diseminada	72
2010	Argentina	Pulmonar	73
2012	Estados Unidos	Osteomielitis	40
2012	Irán	Pulmonar	68
2013	España	Pulmonar	58
2013	Dinamarca	Pulmonar	74

un incremento en la frecuencia de aislamientos clínicos. Suele ser resistente a los fármacos antituberculosos de primera línea, y muchas cepas también lo son a otros antimicrobianos de uso habitual en el tratamiento de las micobacteriosis⁷⁵.

El propósito de este trabajo es revisar los aspectos epidemiológicos, clínicos y microbiológicos de las infecciones por *M. simiae*, considerando las dificultades en cuanto a su diagnóstico y tratamiento.

Infecciones por *Mycobacterium simiae*

M. simiae es una micobacteria ambiental raramente asociada a enfermedad en humanos, posiblemente por su limitada patogenicidad. Aunque su hábitat natural y el mecanismo de transmisión a animales y seres humanos no están aún claramente establecidos,

se sugiere que, al igual que otras micobacterias no tuberculosas, ingresa en el organismo por inhalación de aerosoles o ingestión a partir del agua, de otras fuentes ambientales y de animales y personas infectadas^{15,69,76,77}. *M. simiae* coloniza el tracto respiratorio y el intestino, donde puede ser erradicada o multiplicarse y causar infección, dependiendo del estado inmunitario del huésped^{14,28,65,78–81}. Se han descrito también brotes de pseudoinfección hospitalaria por agua del grifo contaminada^{21,22}, porque *M. simiae*, al igual que muchas micobacterias no tuberculosas, contamina el agua y forma biopelículas que promueven su crecimiento y la protegen parcialmente de la acción de desinfectantes como cloro, glutaraldehído, formaldehído y derivados mercuriales^{12,82,83}.

Es muy difícil valorar la implicación de *M. simiae* en un proceso infeccioso, dada su ubicuidad. Un aislamiento clínico solamente supone una colonización en muchas ocasiones. Se acepta que un paciente con enfermedad debe cumplir una serie de criterios establecidos que incluyen: sintomatología respiratoria, radiografía o tomografía axial computarizada de tórax anormales y aislamiento de la micobacteria en al menos 2 muestras respiratorias recolectadas en diferentes días, o si existe compromiso extrapulmonar o multiorgánico, el aislamiento en al menos una muestra de tejido o fluido normalmente estéril. Una encuesta a nivel nacional del Centro para el control y la prevención de enfermedades de Atlanta (CDC), concluyó que el 21% de los aislamientos de *M. simiae* representaba verdadera infección⁸⁴, aunque en estudios posteriores, utilizando criterios diagnósticos más estrictos, se estimó que solamente en un 8-10% de los pacientes con cultivos positivos para *M. simiae* se podría considerar a esta micobacteria como responsable de la infección; en un 15% de casos sería probable que estuviera relacionado con la misma, y hasta en un 75% de ocasiones se trataría simplemente de una colonización^{18,23,33}.

El espectro clínico de la infección por *M. simiae*, pues, todavía no es bien conocido, pero desde hace tiempo se reconoce a *M. simiae* como agente etiológico de micobacteriosis, particularmente en pacientes con factores predisponentes como tuberculosis pulmonar previa, silicosis, fibrosis quística, diálisis peritoneal, tratamiento con corticoides y, sobre todo, inmunodeficiencia, particularmente por VIH^{25,51,62,85,86}. La enfermedad pulmonar y la infección diseminada son las más frecuentes. La enfermedad pulmonar suele ocurrir en pacientes de edad avanzada y factores pulmonares predisponentes, mientras que la infección diseminada, por el contrario, acontece en pacientes jóvenes con sida evolucionado. Solamente en ocasiones se ha implicado a *M. simiae* en otros tipos de infecciones: infección intraabdominal⁴⁷, osteomielitis^{40,50,70}, pielonefritis¹⁸, infección cutánea^{18,35}, linfadenitis en la edad infantil^{24,37,38,46} y peritonitis⁶² (tabla 2).

Enfermedad pulmonar por *Mycobacterium simiae*

M. simiae se aísla con frecuencia como colonizador en muestras respiratorias de pacientes con lesiones pulmonares preexistentes, especialmente en áreas donde el microorganismo es prevalente^{14,18}, pero también en enfermedad pulmonar de curso crónico con manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles con tuberculosis. La enfermedad pulmonar ha sido descrita cronológicamente en 16 países: Cuba⁷, Francia⁴¹, Tailandia^{34,44}, Israel^{1,14,16,25,26}, Estados Unidos^{27–29,36,52}, Alemania⁴⁹, Brasil³³, Bélgica⁵⁵, Guadalupe (Francia)⁵⁶, Australia⁶¹, España^{57,58}, Irán^{66,68}, Holanda⁵¹, Turquía⁷¹, Argentina^{72,73} y Dinamarca⁷⁴ (tabla 2).

La enfermedad pulmonar ocurre, principalmente, en pacientes inmunocompetentes de edad avanzada (edad media aproximada de 60 años) y deterioro pulmonar por tuberculosis previa, silicosis o fibrosis quística^{4,18}. La infección en la edad pediátrica es rara y se ha asociado a inmunodeficiencia⁷³. No existen diferencias significativas en relación con el sexo, pero hay autores que describen

Tabla 3

Criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas, según la *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA)

Criterios clínicos (se deben cumplir ambos)	
Síntomas pulmonares, lesiones nodulares o cavitadas en la radiografía de tórax, o tomografía axial computarizada con bronquiectasia multifocal con múltiples nódulos pequeños	
Exclusión de otros diagnósticos apropiados	
Criterios microbiológicos	
Cultivo positivo de 2 muestras de esputo recogidas en días diferentes, o cultivo positivo de una muestra de secreciones obtenidas por broncoscopia (lavado broncoalveolar), o biopsia pulmonar con histopatología compatible (inflamación granulomatosa o presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes)	
Consulta con expertos cuando se trata de una micobacteria no tuberculosa infrecuente y generalmente contaminante ambiental	
Seguimiento de los pacientes con sospecha de enfermedad respiratoria por una micobacteria no tuberculosa hasta establecer el diagnóstico definitivo o excluirlo	
El diagnóstico de enfermedad pulmonar por una micobacteria no tuberculosa no precisa siempre la instauración de una terapia, cuya decisión debe basarse en el potencial riesgo o beneficio para cada paciente	

Fuente: Griffith et al.³.

una mayor incidencia en mujeres^{25,51}, lo cual es poco común en las infecciones por micobacterias no tuberculosas. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las bronquiectasias podrían ser factores predisponentes habituales; también el tabaquismo pero no la infección por VIH, lo que supone importantes implicaciones diagnósticas y terapéuticas, dada la mayor asociación de la infección de VIH con *M. tuberculosis*^{18,25,51,68,72,87}. Se ha descrito infección pulmonar por *M. simiae* en pacientes infectados por el VIH con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)⁵⁸, y en pacientes con trasplante de pulmón especialmente susceptibles a la infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas^{39,74}. Un factor de riesgo importante puede ser la residencia en una determinada zona geográfica donde *M. simiae* sea más prevalente, como sucede en Israel y en el suroeste de Estados Unidos. Con frecuencia, los pacientes presentan enfermedades concomitantes y debilitantes como diabetes mellitus, cardiopatía isquémica y neoplasias malignas sólidas o hematológicas^{25,68}.

La *American Thoracic Society* y la *Infectious Diseases Society of America* (ATS/IDSA) publicaron en el año 2007 un documento en el que se especifican los criterios clínicos y microbiológicos recomendados para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (tabla 3)³. Aunque estos criterios están diseñados para el complejo *M. avium*, y para *M. kansasii* y *M. abscessus*, son los mismos que hay que aplicar para valorar la infección respiratoria por *M. simiae*, a pesar de que con ello se sobrevaloran las infecciones pulmonares por la indulgencia de los criterios microbiológicos. Aplicando estas recomendaciones se estima que solamente sería valorable un 30% de los aislamientos de muestras respiratorias, al igual que sucede con otras micobacterias no tuberculosas^{51,84}. Para seleccionar mejor los pacientes que deberían recibir tratamiento antimicrobiano en la enfermedad pulmonar por *M. simiae*, y con el fin de evitar efectos adversos y costes innecesarios, se ha sugerido aumentar el número de cultivos positivos requeridos para el diagnóstico y precisar la confirmación histológica de la infección^{18,51}.

Los síntomas clínicos más comunes en los pacientes con enfermedad pulmonar por *M. simiae* son tos productiva, disnea y malestar general con pérdida de peso, astenia y sudoración nocturna; a veces se observa hemoptisis y fiebre moderada. Los pacientes pueden presentar también derrame pleural y linfadenopatías. En la radiografía de tórax muestra infiltrados pulmonares y lesiones nodulares o cavitadas de predominio en los lóbulos

inferiores y el lóbulo medio. En la tomografía axial computarizada suelen aparecer bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños bilaterales y lesiones cavitadas uni o bilaterales. El estudio histológico evidencia inflamación granulomatosa o inespecífica^{18,25,26,51,68}.

Es posible que la enfermedad pulmonar por *M. simiae* esté infradiagnosticada por las dificultades para identificar taxonómicamente esta especie, o que esté sobreestimada al aplicar los criterios diagnósticos de la ATS/IDSA. Para mejorar y concretar estos criterios son necesarios más estudios de series de casos.

Infección diseminada por *Mycobacterium simiae*

En 1987 *M. simiae* fue implicado por primera vez en infección diseminada en pacientes con sida³⁰; posteriormente, se han comunicado casos ocasionales de infección diseminada en este grupo de pacientes en varios países: Estados Unidos^{30–32,45}, Francia^{42,43}, Bélgica^{54,55}, Israel²², España⁵⁶, Guadalupe (Francia)⁵⁹, Malawi⁶⁰, Brasil⁵³, India^{64,65}, Reino Unido⁶³ y Argentina⁷²; la diseminación en pacientes inmunocompetentes es inusual^{27,69,70}.

La infección diseminada es menos frecuente que la infección respiratoria y suele ocurrir en pacientes jóvenes (edad media aproximada de 35 años) con sida avanzado. En cuanto al sexo no existe un claro predominio en ninguno de ellos, pero hay autores que encuentran mayor prevalencia en hombres^{34,72}.

La presentación de la infección diseminada por *M. simiae* se asemeja, en gran medida, a la producida por el complejo *M. avium*. Los principales síntomas y signos son la fiebre, escalofríos y debilidad, con o sin diarrea. Los pacientes suelen presentar una enfermedad definitiva de sida, un recuento de CD4 inferior a 50 células/mm³ y fiebre persistente sin foco localizado, con dificultad respiratoria y pérdida de peso. Algunos autores refieren infección diseminada mixta por *M. simiae* y el complejo *M. avium*^{23,27,30,31}, y otros sitúan la infección en el contexto de la aparición de SIRS provocado por la TARGA⁶³. La mortalidad en estos pacientes es alta a pesar de la instauración de tratamiento. Los pacientes responden mal a los fármacos antituberculosos habituales y mueren a los 6-8 meses del diagnóstico si no se les administra un tratamiento que incluya claritromicina, etambutol y fluoroquinolonas^{34,72}.

Diagnóstico microbiológico de las infecciones por *Mycobacterium simiae*

El diagnóstico clínico de infección por *M. simiae* es complicado y lento por lo infrecuente de esta etiología y porque la clínica es a menudo inespecífica. Para establecer el diagnóstico clínico es necesaria la confirmación microbiológica. No obstante, deben aplicarse rigurosos criterios para valorar cada aislamiento, ya que se trata de una micobacteria ambiental.

M. simiae puede aislarse de diversas muestras clínicas: secreciones respiratorias, sangre, médula ósea, orina, heces, piel y tejidos blandos, adenopatías, hueso y líquido cefalorraquídeo. En la infección pulmonar se aísla del esputo, del lavado broncoalveolar y de la biopsia pulmonar.

La tinción de Ziehl-Neelsen directa suele ser negativa en un 80% o más de las muestras. La positividad en muestras respiratorias se asocia significativamente con el cumplimiento de los criterios diagnósticos de la ATS/IDSA^{21,51}. El cultivo microbiológico en el medio sólido de Löwenstein-Jensen tarda 2-6 semanas en mostrar colonias apreciables, pero resulta positivo mucho antes en el medio líquido de Middlebrook^{37,51,56}. En muestras sanguíneas se aísla directamente de los frascos de hemocultivo para micobacterias⁸⁸.

La identificación de *M. simiae* mediante métodos convencionales es dificultosa y puede conducir a confusión con otras especies similares, especialmente con *M. avium-intracellulare*, *M. flavescens* o

*M. scrofulaceum*¹⁸. La prueba de la niacina puede ser positiva en algunas cepas, lo que puede llevar a una identificación errónea como *M. tuberculosis*, sobre todo en las colonias de pocos días de crecimiento que aún no han pigmentado^{8,37,89}. En medio sólido crece formando colonias lisas, de color crema, amarillas tras exposición prolongada a la luz (fotocromógenas). Algunas cepas pueden crecer a 42 °C. No hidroliza el tween 80; no produce nitrato reductasa ni arilsulfatasa ni fosfatasa; produce catalasa a 68 °C, ureasa, nicotinamidasa, pirazinamidasa, alfa-esterasa y beta-esterasa.

Para asegurar una identificación correcta se ha recurrido al análisis del patrón de ácidos grasos, obtenido mediante cromatografía en capa fina y cromatografía gas-líquido de alta resolución (HPLC)^{52,54,90}, pero estas técnicas no diferencian a *M. simiae* de algunas especies relacionadas, que presentan el mismo patrón lipídico, como son: *M. genavense*, *M. lentiflavum* y *M. triplex*^{18,91,92}. También resulta de gran utilidad el empleo de la espectroscopia de masas con ionización por desorción con láser, asistida por una matriz y analizador de tiempo de vuelo (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight* [MALDI-TOF])⁹³. Los métodos moleculares son, sin duda, los más idóneos. Las técnicas INNO-LiPA Mycobacteria v2 (Innogenetics, Bélgica) y Genotype Mycobacteria AS (HAIN Lifesciences, Alemania), basadas en una amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de la región espaciadora 16S-23S del ARN ribosómico, seguida de una hibridación reversa, son muy rentables^{51,94}. Pero las técnicas de secuenciación genética han demostrado ser las de mayor fiabilidad para caracterizar taxonómicamente todas las nuevas especies de micobacterias no tuberculosas, incluida *M. simiae*^{11,67}. La identificación mediante secuenciación de los genes que codifican el ARN ribosómico 16S y la proteína de shock térmico de 65 KDa (*hsp65*) es la recomendada; el análisis de los productos de amplificación por PCR y el análisis de los fragmentos de restricción (PRA) de un segmento del gen *hsp65* permite llegar a diferenciar *M. simiae* de otras especies relacionadas filogenéticamente^{2,21,53,67,91,95,96}. La tipificación molecular por electroforesis en gel de campo pulsado (PFGE) es igualmente de gran utilidad para la caracterización epidemiológica de brotes de infección²¹.

La sensibilidad *in vitro* de *M. simiae* se investiga por el mismo método que para otras micobacterias no tuberculosas, el de microdilución en medio líquido, siguiendo las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)⁹⁷. Este método permite determinar las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) frente a claritromicina, ciprofloxacina, moxifloxacina, cotrimoxazol, amikacina, linezolid y rifabutina.

Tratamiento de las infecciones por *Mycobacterium simiae*

El tratamiento de las infecciones por *M. simiae* presenta grandes dificultades por la multirresistencia de esta micobacteria a los antimicrobianos eficaces para *M. tuberculosis* y la falta de correlación de los datos de sensibilidad *in vitro* con la respuesta *in vivo*^{4,42,68}. Esta particularidad es común a muchas micobacterias no tuberculosas y determina la importancia de identificar correctamente las diferentes especies de este grupo implicadas en casos de infección, así como de realizar estudios de sensibilidad *in vitro* para instaurar la terapia antimicrobiana más apropiada⁹⁸. En el caso de *M. simiae* la identificación a nivel de especie es fundamental, especialmente cuando la enfermedad se presenta en pacientes gravemente inmunodeprimidos, en los que puede tener una evolución rápida y fatal.

En *M. simiae* se ha descrito resistencia *in vitro* a los antituberculosos de primera línea (estreptomicina, isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida) y a rifabutina y capreomicina, y algún grado de sensibilidad a etionamida, protionamida, clofazimida,

cicloserina, amikacina, cotrimoxazol, claritromicina y ciprofloxacino. La realidad, sin embargo, es que se han detectado altos índices de resistencia a claritromicina (hasta un 84%), ciprofloxacino (hasta un 72%) y protionamida (hasta un 24%)^{21,34,35,42,56,57,65,68}.

Hay pocos datos sobre el tratamiento efectivo para las infecciones por esta especie tan resistente a los antimicrobianos. Es fundamental realizar un tratamiento combinado con varios fármacos y por un tiempo prolongado. Los nuevos macrólidos, las fluoroquinolonas, el etambutol, la clofazimina y los aminoglicósidos constituyen la base del tratamiento. Algunas cepas son sensibles *in vitro* a cotrimoxazol y linezolid, por lo que pueden utilizarse también para el tratamiento combinado, así como telitromicina, quinupristina y dalfoipristina. Se han recomendado regímenes terapéuticos similares a los empleados para el complejo *M. avium*, que incluyan claritromicina, etambutol y rifabutin, ya que aún está por definir un tratamiento preciso específico. Las guías actuales recomiendan considerar tanto a *M. simiae* como a *M. kansasii* en cuanto a la realización de pruebas de sensibilidad⁹⁷.

Probablemente, el tratamiento debe modificarse de acuerdo con los resultados del estudio de sensibilidad de cada aislamiento, pero se debe contemplar el empleo de claritromicina porque la experiencia clínica ha demostrado su efectividad, aunque nunca en monoterapia, sino asociada a otros antimicrobianos como etambutol y fluoroquinolonas^{3,4,18,23,58,68,73,99,100}. La fluoroquinolona más reciente, moxifloxacino, parece tener actividad incluso frente a las cepas de *M. simiae* resistentes a ciprofloxacino⁷², por lo que recientemente se ha recomendado un tratamiento que incluya claritromicina, moxifloxacino y cotrimoxazol³, sin estar todavía definidas las pautas y la duración del tratamiento. Cuando se considera administrar un tratamiento la edad del paciente y las enfermedades concomitantes desempeñan un papel importante a la hora de decidir una actuación. Una de las dificultades más preponderantes es establecer quién debe recibir tratamiento. Los criterios de la ATS/IDSA y otras sociedades científicas indican la necesidad de aislamientos múltiples antes de tratar, pero en la práctica es habitual plantearse cómo manejar a pacientes con sintomatología y sin criterios estrictos de tratamiento. En los pacientes con enfermedad diseminada y sida se ha descrito éxito terapéutico con la TARGA combinada con un régimen de claritromicina, etambutol y ciprofloxacino^{58,63}. El tiempo de tratamiento varía de 6-12 meses, según la respuesta clínica y bacteriológica.

La eficacia del tratamiento suele ser limitada. En pacientes con enfermedad pulmonar se ha referido una mortalidad del 17% en Holanda⁵¹ y hasta del 74% en Argentina⁷², y muchos de estos pacientes suelen ser diagnosticados erróneamente de tuberculosis multirresistente y tratados sin éxito^{4,68,69}. Por otra parte, en la infección diseminada en pacientes con sida es primordial conocer con prontitud la implicación de *M. simiae*, porque ello supone un cambio de actitud terapéutica. Insistimos en que al ser esta especie especialmente resistente a los fármacos antituberculosos, su correcta identificación taxonómica permitirá valorar su trascendencia clínica, y el estudio de sensibilidad podrá orientar para instaurar una pauta terapéutica adecuada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Samra Z, Kaufman L, Pitlik S, Bishara J. Emergence of *Mycobacterium simiae* in respiratory specimens. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:838–41.
- De Lima CA, Gomes HM, Oelemann MA, Ramos JP, Caldas PC, Campos CE, et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondônia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2013;108:457–62.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367–416.
- Piersimoni C, Scarparo C. Pulmonary infections associated with nontuberculous mycobacteria in immunocompetent patients. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:323–34.
- Weiszfeiler JG, Karsseva V, Holland J. Atypical mycobacteria in monkeys. *Acta Microbiol Acad Sci Hung.* 1964–1965;11:403–7.
- Karsseva V, Weiszfeiler JG, Krasznay E. Occurrence of atypical mycobacteria in *Macacus rhesus*. *Acta Microbiol Acad Sci Hung.* 1965;12:275–82.
- Valdivia AJ, Suárez MR. *Mycobacterium habana*: probable nueva especie dentro de las micobacterias no clasificadas. *Bol Hig Epid (La Habana).* 1971;9:65–73.
- Meissner G, Schröder KH. Relationship between *Mycobacterium simiae* and *Mycobacterium habana*. *Am Rev Respir Dis.* 1975;111:196–200.
- Weiszfeiler JG, Karczag E. Synonymy of *Mycobacterium simiae* Karsseva et al., 1965 and *Mycobacterium habana* Valdivia et al. *Int J System Bacteriol.* 1976;26:474–7.
- Weiszfeiler JG, Karsseva V, Karczag E. *Mycobacterium simiae* and related mycobacteria. *Reviews Infect Dis.* 1981;3:1040–5.
- Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: The new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:319–54.
- Wallace RJ, Brown A, Griffith DE. Nosocomial outbreaks/pseudoutbreaks caused by nontuberculous mycobacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1998;52:453–90.
- Portaels F, Pattyn SR. Growth of mycobacteria in relation to the pH of the medium. *Ann Microbiol.* 1982;133:213–21.
- Lavy A, Yoshpe-Purer Y. Isolation of *Mycobacterium simiae* from clinical specimens in Israel. *Tubercle.* 1982;63:279–85.
- Schröder KH, Kazda J, Müller K, Müller HJ. Isolation of *Mycobacterium simiae* from the environment. *Zentralbl Bakteriol.* 1992;277:561–4.
- Hummer DS, Dux Z, Samra L, Kaufman A, Lavy CS, Block SD. *Mycobacterium simiae* infection in Israeli patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;17:508–9.
- Schulze-Röbbecke R, Feldmann C, Fischeder R, Janning B, Exner M, Wahl G. Dental units: An environmental study of sources of potentially pathogenic mycobacteria. *Tuber Lung Dis.* 1995;76:318–23.
- Rynkiewicz DL, Cage GD, Butler WR, Ampel NM. Clinical and microbiological assessment of *Mycobacterium simiae* isolates from a single laboratory in southern Arizona. *Clin Infect Dis.* 1998;26:625–30.
- Dailloix M, Laurain C, Weber M, Hartemann PH. Water and nontuberculous mycobacteria. *Water Res.* 1999;33:2219–28.
- Portaels F. Epidemiology of mycobacterial diseases. *Clin Dermatol.* 1995;13:207–22.
- El Sahly HM, Septimus E, Soini H, Septimus J, Wallace RJ, Pan X, et al. *Mycobacterium simiae* pseudo-outbreak resulting from a contaminated hospital water supply in Houston, Texas. *Clin Infect Dis.* 2002;35:802–7.
- Conger NG, O'Connell RJ, Laurel VL, Olivier KN, Graviss EA, Williams-Bouyer N, et al. *Mycobacterium simiae* pseudo-outbreak associated with a hospital water supply. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:1050–5.
- Barzilai A, Rubinovich B, Blank-Porat D, Rubinstein E, Keller N, Levi I. Successful treatment of disseminated *Mycobacterium simiae* infections in AIDS patients. *Scand J Infect Dis.* 1998;30:143–6.
- Haimi-Cohen Y, Zeharia A, Mimouni M, Soukhman M, Amir J. Skin indurations in response to tuberculin skin testing in patients with nontuberculous mycobacterial lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1786–8.
- Maoz C, Shitrit D, Samra Z, Peled N, Kaufman L, Kramer MR, et al. Pulmonary *Mycobacterium simiae* infection: Comparison with pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:945–50.
- Shitrit D, Peled N, Bishara J, Priess R, Pitlik S, Samra Z, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* infection and *Mycobacterium simiae* infection. *Respir Med.* 2008;102:1598–603.
- Rose HD, Dorff GI, Lauwasser M, Sheth NK. Pulmonary and disseminated *Mycobacterium simiae* infection in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:1110–3.
- Bell RC, Higuchi JH, Donovan WN, Krasnow I, Johanson WJ. *Mycobacterium simiae* clinical features and follow up of twenty four patients. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:35–8.
- Krasnow I, Gross W. *Mycobacterium simiae* infection in the United States. A case report and discussion of the organism. *Am Rev Respir Dis.* 1985;111:357–60.
- Lévy-Frébault V, Pangon B, Buré A, Katlama C, Marche C, David HL. *Mycobacterium simiae* and *Mycobacterium avium-M. intracellulare* mixed infection in acquired immune deficiency syndrome. *J Clin Microbiol.* 1987;25:154–7.
- Torres RA, Nord J, Feldman R, LaBombardi V, Barr M. Disseminated mixed *Mycobacterium simiae-Mycobacterium avium* complex infection in acquired immunodeficiency syndrome. *J Infect Dis.* 1991;164:432–3.
- Wald A, Coyle MB, Carlson LC, Thompson RL, Hooten TM. Infection with fastidious mycobacterium resembling *Mycobacterium simiae* in seven patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1992;117:586–9.
- Valero G, Peters J, Jorgensen H, Graybill JR. Clinical isolates of *Mycobacterium simiae* in San Antonio, Texas. *Am J Crit Care Med.* 1995;152:1555–7.
- Al-Abdely HM, Revankar SG, Graybill JR. Disseminated *Mycobacterium simiae* infection in patients with AIDS. *J Infect.* 2000;41:143–7.
- Piquero J, Casals VP, Higuera EL, Yakrus M, Sikes D, Waard JH. Iatrogenic *Mycobacterium simiae* skin infection in an immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:969–70.
- Arora R, Hagan L, Conger NG. *Mycobacterium simiae* infection in patient with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:S123.
- Cruz AT, Goytia VK, Starke JR. *Mycobacterium simiae* complex infection in an immunocompetent child. *J Clin Microbiol.* 2007;45:2745–6.

38. Patel NC, Minifee PK, Dishop MK, Munoz FM. *Mycobacterium simiae* cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:362–3.
39. Huang HC, Weigt SS, Derhovanessian A, Palchevskiy V, Ardehali A, Saggar R, et al. Non-tuberculous mycobacterium infection after lung transplantation is associated with increased mortality. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30:790–8.
40. Bartanusz V, Savage JG. Destructive *Mycobacterium simiae* infection of the lumbar spine and retroperitoneum in an immunocompetent adult. *Spine J*. 2012;12:534–5.
41. Boisvert H. Contribution a l'etude bacteriologique de *Mycobacterium simiae*. *Mycobacterium habana* et *Mycobacterium asiaticum*. *Bull Soc Pathol Exot*. 1974;67:458–65.
42. Koeck JL, Debord T, Fabre M, Vincent V, Cavallo JD, Le Vagueresse R. Disseminated *Mycobacterium simiae* infection in a patient with AIDS: Clinical features and treatment. *Clin Infect Dis*. 1996;23:832–3.
43. Steineur MP, Boibieux A, Zenone T, Chaumentin G, Contamin B, Druel B, et al. Treatment of disseminated *Mycobacterium simiae* infection in AIDS. *Clin Microbiol Infect*. 1997;3:265–7.
44. Sriyabhaya N, Wonswantana S. Pulmonary infection caused by atypical mycobacteria: A report of 24 cases in Thailand. *Rev Infect Dis*. 1981;3:1085–9.
45. Reller LB, Archibald LK, Jarvis WR, Grohskopf LA. From the Centers for Disease Control and Prevention. Disseminated infection with *simiae*-avian group mycobacteria in persons with AIDS-Thailand and Malawi, 1997. *JAMA*. 2002;288:157–8.
46. Puthanakit T, Oberdorfer P, Ukarapol N, Akarathum N, Punjaisee S, Sirisanthana T, et al. Immune reconstitution syndrome from nontuberculous mycobacterial infection after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:645–8.
47. Heap BJ. *Mycobacterium simiae* as a cause of intra-abdominal disease: A case report. *Tubercle*. 1989;70:217–21.
48. Peters M, Schürmann D, Mayr AC, Heterzer R, Pohle HD, Ruf B. Immunosuppression and mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*: Results from patients with and without HIV infection. *Epidemiol Infect*. 1989;103:293–300.
49. Krümmel A, Schröder KH, von Kirchbach G, Hirtzel F, Hövener B. *Mycobacterium simiae* in Deutschland. *Zentralbl Bakteriol*. 1989;271:543–9.
50. Kuipers EJ, Hazenberg HJA, Ploeger B, Smit FW, de Jong A. Nontuberculous mycobacterial sternal osteomyelitis in a patient without predisposing condition. *Neth J Med*. 1991;38:122–5.
51. Van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *Eur Respir J*. 2008;31:106–9.
52. Leite CQ, de Souza CW, Leite SR. Identification of mycobacteria by thin layer chromatographic analysis of mycolic acids and conventional biochemical method: Four years of experience. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1998;93:801–5.
53. Sampaio JL, Artiles N, Pereira RM, Souza JR, Leite JP. *Mycobacterium simiae* infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Braz J Infect Dis*. 2001;5:352–5.
54. Vandercam B, Gala J, Vandeweghe B, Degraux J, Wauters G, Larsson L, et al. *Mycobacterium simiae* disseminated infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Infection*. 1996;24:49–51.
55. Vandercam B, Gala JL, Gerain J, Degraux J, Bourlond A, Colebunders B, et al. About two cases of *Mycobacterium simiae* infection in AIDS: Review of the pathogenicity. *Acta Clin Belg*. 1998;53:206–12.
56. Alcalá L, Ruiz-Serrano MJ, Cosín J, García-Garrote F, Ortega A, Bouza E. Disseminated infection due to *Mycobacterium simiae* in an AIDS patient: Case report and review. *Clin Microbiol Infect*. 1999;5:294–6.
57. Braun-Saro B, Esteban J, Jiménez S, Castrillo JM, Fernández-Guerrero ML. *Mycobacterium simiae* infection in an immunocompromised patient without acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. 2002;34:26–7.
58. Vitoria MA, González-Domínguez M, Salvo S, Crusells MJ, Letona S, Samper S, et al. *Mycobacterium simiae* pulmonary infection unmasked during immune reconstitution in an HIV patient. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75:101–3.
59. Legrand E, Devallois A, Horgen L, Rastogi N. A molecular epidemiological study of *Mycobacterium simiae* isolated from AIDS patients in Guadeloupe. *J Clin Microbiol*. 2000;38:3080–4.
60. Archibald LK, McDonald LC, Nwanyanwu O, Kazembe P, Dobbie H, Tokars J, et al. A hospital-based prevalence survey of bloodstream infections in febrile patients in Malawi: Implications for diagnosis and therapy. *J Infect Dis*. 2000;181:1414–20.
61. O'Brien DP, Currie BJ, Krause VL. Nontuberculous mycobacterial disease in Northern Australia: A case and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2000;31:958–68.
62. Keenan N, Jeyaratnam D, Sheerin NS. *Mycobacterium simiae*: A previously undescribed pathogen in peritoneal dialysis peritonitis. *Am J Kidney Dis*. 2005;45:75–8.
63. Phillips DR, Krishnan H, Watson J, First UK. report of successful treatment of *Mycobacterium simiae* and immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-seropositive patient. *Sex Transm Infect*. 2008;84:271–2.
64. Narang P, Narang R, Mendiratta DK, Joshi R, Das R, Katoch VM. Isolation of *Mycobacterium avium* complex and *M. simiae* from blood of AIDS patients from Sevagram, Maharashtra. *Indian J Tuberc*. 2005;52:21–6.
65. Narang R, Narang P, Jain AP, Mendiratta DK, Joshi R, Lavana M, et al. Disseminated disease caused by *Mycobacterium simiae* in AIDS patients: A report of three cases. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:912–4.
66. Mirsaedi SM, Tabarsi P, Mardanloo A, Ebrahimi G, Amiri M, Farnia P, et al. Pulmonary *Mycobacterium simiae* infection and HTLV1 infection: An incidental co-infection or a predisposing factor? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2006;65:106–9.
67. Heidari F, Farnia P, Nowroozi J, Majd A, Masjedi MR, Velayati AA. Evaluating the sensitivity of three primers using PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for rapid identification of *Mycobacterium simiae* isolated from pulmonary tuberculosis patients. *Iranian J Clin Infect Dis*. 2010;5:30–5.
68. Baghaei P, Tabarsi P, Farnia P, Marjani M, Sheikhholeslami FM, Chitsaz M, et al. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium simiae* in Iran's National Referral Center for Tuberculosis. *J Infect Dev Ctries*. 2012;6:23–8.
69. Balkis MM, Kattar MM, Araj GF, Kanj SS. Fatal disseminated *Mycobacterium simiae* infection in a non-HIV patient. *Int J Infect Dis*. 2009;13:286–7.
70. Chung KP, Tsai TH, Huang YT, Hsueh PR. Refractory bacteremia and osteomyelitis resulting in fatal bacteremic pneumonia with multiorgan failure caused by *Mycobacterium simiae* in a non-human immunodeficiency virus-infected adult. *J Clin Microbiol*. 2009;47:3777–9.
71. Onen ZP, Karahan ZC, Akkoca Yıldız O, Karabıyıklıoğlu G. *Mycobacterium simiae* infection in an immunocompetent patient, with DNA analyses verification. *Tuberk Toraks*. 2010;58:306–10.
72. Barrera L, Palmero D, Paul R, López B, Grupo de investigación de *M. simiae*. Enfermedad por *Mycobacterium simiae* y *Mycobacterium sherrisii* en La Argentina. *Medicina (Buenos Aires)*. 2010;70:343–6.
73. Oldrino M, Rojo S, Consiansi MC, Bertoni L, Glatstein E, Barnes AI. Micobacteriosis por *Mycobacterium simiae* en niño infectado por el virus de inmunodeficiencia humana. *Rev Panam Infectol*. 2010;12:58–60.
74. Qvist T, Katzenstein TL, Lillebaek T, Iversen M, Mared L, Andersen AB. First report of lung transplantation in a patient with active pulmonary *Mycobacterium simiae* infection. *Transplant Proc*. 2013;45:803–5.
75. Katoch VM. Infections due to non-tuberculous mycobacteria (NTM). *Indian J Med Res*. 2004;120:290–304.
76. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:107–59.
77. Matthews JH, Warren NG. *Mycobacterium simiae*. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:788–9.
78. Holland SM. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Med Sci*. 2001;321:49–55.
79. Portaels F, Larsson L, Smeets P. Isolation of mycobacteria from healthy persons' stools. *Int J Lepr*. 1988;56:468–71.
80. Colebunders R, Nembunzu M, Portaels F, Lusakumunu K, Kapita B, Piot P. Isolation of mycobacteria from stools and intestinal biopsies from HIV seropositive and HIV seronegative patients with and without diarrhea in Kinshasa, Zaire. *Ann Soc Belge Med Trop*. 1990;70:303–9.
81. Falkinham 3rd JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9:177–215.
82. Schulze-Röbbecke R, Janning B, Fischeder R. Occurrence of mycobacteria in biofilm samples. *Tuber Lung Dis*. 1992;73:141–4.
83. Carson LA, Peterson NJ, Favero MS, Agner SM. Growth characteristics of atypical mycobacteria in water and their comparative resistance to disinfectants. *Appl Environ Microbiol*. 1987;36:839–46.
84. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider Jr DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1007–14.
85. Olivier K, Weber D, Wallace R, Faiz A, Lee J, Zhang Y. Nontuberculous mycobacteria I: Multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:828–34.
86. Girón RM, Domingo D, Buendía B, Antón E, Ruiz-Velasco LM, Ancochea J. Micobacterias ambientales en pacientes adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:560–5.
87. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: Clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis*. 2010;50 Suppl 3:223–30.
88. Martínez-Sánchez L, Ruiz-Serrano J, Bouza E, Torres L, Díaz M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M. Utility of the BACTEC Myco/F lytic medium for the detection of mycobacteria in blood. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2000;38:223–6.
89. Springer B, Wu WK, Bodmer T, Haase G, Pfyffer GE, Kroppenstedt RM, et al. Isolation and characterization of a unique group of slowly growing mycobacteria: Description of *Mycobacterium lentiflavum* sp. nov. *J Clin Microbiol*. 1996;34:1100–7.
90. Luquin M, Ausina V, López Calahorra F, Belda F, García Barceló M, Celma C, et al. Evaluation of practical chromatographic procedures for identification of clinical isolates of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 1991;29:120–30.
91. Tortoli E, Piersimoni C, Kirschner P, Bartoloni A, Burrini C, Lacchini C, et al. Characterization of mycobacterial isolates phylogenetically related to, but different from *Mycobacterium simiae*. *J Clin Microbiol*. 1997;35:697–702.
92. Selvarangan R, Wu WK, Nguyen TT, Carlson LD, Wallis CK, Stiglich SK, et al. Characterization of a novel group of mycobacteria and proposal of *Mycobacterium sherrisii* sp. nov. *J Clin Microbiol*. 2004;42:52–9.
93. Saleeb PG, Drake SK, Murray PR, Zelazny AM. Identification of mycobacteria in solid-culture media by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2011;49:1790–4.
94. Kiraz N, Saglik I, Kiremitci A, Kasifoglu N, Akgun Y. Evaluation of the GenoType Mycobacteria Direct assay for direct detection of the *Mycobacterium tuberculosis* complex obtained from sputum samples. *J Med Microbiol*. 2010;59:930–4.
95. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. *J Clin Microbiol*. 1993;31:175–8.
96. McNabb A, Eisler D, Adie K, Amos M, Rodrigues M, Stephens G, et al. Assessment of partial sequencing of the 65-kilodalton heat shock protein gene (hsp65) for routine identification of *Mycobacterium* species isolated from clinical sources. *J Clin Microbiol*. 2004;42:3000–11.

97. Clinical, Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes; Approved standard. CLSI document M24-A2. 2nd ed Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
98. Tabarsi P, Baghaei P, Farnia P, Mansouri N, Chitsaz E, Sheikholeslam F, et al. Nontuberculous mycobacteria among patients who are suspected for multidrug-resistant tuberculosis-need for earlier identification of nontuberculosis mycobacteria. *Am J Med Sci.* 2009;337:182–4.
99. Wallace R J, Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. American Thoracic Society statement: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156: S1–25.
100. Valero G, Moreno F, Graybill JR. Activities of clarithromycin, ofloxacin, and clarithromycin plus ethambutol against *Mycobacterium simiae* in a murine model of disseminated infection. *Antimicrob Agent Chemother.* 1994;38: 2676–7.