

## LA PIEL EN EL CONTEXTO DE LA MEDICINA Y SUS ESPECIALIDADES

### Infección cutánea por *Mycobacterium chelonae* y *M. abscessus*

Pedro Zaballos, Mariano Ara y Francisco José Carapeto

Departamento de Dermatología.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Se ha estimado que el género *Mycobacterium* probablemente cause más sufrimientos al hombre que todos los otros géneros bacterianos<sup>1</sup>. La mejora en la higiene y el nivel de vida actuales, así como los avances en el tratamiento, han reducido la prevalencia de la tuberculosis en los EE.UU. y Europa, pero las infecciones producidas por micobacterias son todavía muy comunes en los países en desarrollo. Además, las llamadas micobacterias atípicas se detectan cada vez con más frecuencia como patógenos humanos y algunas de ellas son causas comunes de enfermedad cutánea<sup>2,3</sup>.

El término de «atípicas» se les aplicó para diferenciarlas de aquellos patógenos obligados, como *Mycobacterium tuberculosis* y *M. leprae*. Las micobacterias atípicas se pueden dividir en dos grupos fundamentales según sea su capacidad de crecimiento lenta o rápida. Dentro de las micobacterias de crecimiento rápido se encuentran *M. chelonae* y *M. abscessus*, dos especies que, desde hace poco tiempo, eran consideradas subespecies dentro de la especie de *M. chelonae*, e incluidas junto con *Mycobacterium fortuitum* en el llamado *M. fortuitum* complex<sup>2</sup>.

#### HISTORIA Y CLASIFICACIÓN

A partir del descubrimiento del bacilo tuberculoso por Koch, en 1882, fueron apareciendo aislamientos ocasionales de otras micobacterias que durante muchos años se consideraron como resultado de la contaminación o la colonización transitoria. El papel de estas micobacterias como patógenos humanos no se reconoció hasta principios de los años cincuenta, año en que Runyon

crea la primera clasificación de las llamadas «micobacterias atípicas»<sup>4,5</sup>. Conceptualmente, las micobacterias atípicas son microorganismos oportunistas, es decir, que tienen tendencia a infectar sólo en determinadas situaciones (inmunodepresión, tejidos dañados, etc.). Por ello, y con ánimo de destacar su reservorio ambiental, actualmente algunos autores prefieren el término «micobacterias oportunistas ambientales»<sup>6</sup>.

En 1903, *M. chelonae* fue aislado por Friedman a partir de dos tortugas marinas (*Chelona corticata*) y recibió el nombre de *M. chelonei*<sup>7</sup>. Actualmente se prefiere el nombre de especie *chelonae* al de *chelonei*<sup>8</sup>. La primera mención de *M. abscessus* es también la primera referencia en la bibliografía sobre la patogenicidad de estas dos micobacterias; Moore y Ferichs, en 1953, aislaron un microorganismo de una lesión cutánea abscesificada y de una rodilla con artritis que denominaron *M. abscessus*<sup>9</sup>.

En la década de los cincuenta, Timpe y Runyon proporcionaron evidencias convincentes acerca del papel desempeñado por las micobacterias en la enfermedad humana y propusieron un método útil de clasificación<sup>4,5</sup>. Este esquema se basó en la producción de pigmento, la velocidad de desarrollo y las características de las colonias. Los cuatro grupos principales se designaron con los nombres de micobacterias fotocromógenas, escotocromógenas, no cromógenas y micobacterias de crecimiento rápido. Actualmente, la clasificación de las micobacterias atípicas ha sufrido algunas modificaciones con respecto a esta última (tabla I)<sup>10</sup>.

En el grupo IV de la clasificación de Runyon se encontraba *M. fortuitum* complex (formado por *M. fortuitum* y *M. chelonae*). Ambos microorganismos crecen rápidamente (3-7 días) en subcultivos en medio de Löwenstein-Jensen entre 25 y 40 °C y se distinguen de los otros grupos por su incapacidad para producir pigmento en cultivos y por ser arilsulfatasa positivos. *M. chelonae* (actualmente *M. chelonae* y *M. abscessus*) se distingue de *M. fortuitum* por su incapacidad para reducir los nitratos<sup>9,11</sup>.

Se identificaron dos subespecies de *M. chelonae*: a) *M. chelonae* subspecies *chelonae*. Antes llamada *M. borstelense* y actualmente *M. chelonae*. Esta subespecie es más frecuente en Europa; aunque en España la variedad *abscessus* parece ser la más aislada<sup>12</sup>, y b) *M. chelonae* subspecies *abscessus*. Antes llamada *M. runyonii* y actualmente *M. abscessus*. Es más frecuente en América y África<sup>9,13</sup>.

Desde el punto de vista microbiológico, ambas subespecies se diferenciaban en que la variante *abscessus* crecía añadiendo cloruro sódico al 5% al cultivo en medio de MacConkey, produciendo colonias grises o rosas<sup>9</sup>.

Estudios taxonómicos recientes, basados en técnicas cualitativas de homología de ADN, han demostrado que las dos antiguas subespecies de *M. chelonae* presentan diferencias genéticas de tal envergadura (más del 30% de su genoma es distinto) que incluso se ha propuesto asignar a estas cepas el estatuto de especies distintas y designarlas como *M. chelonae* y *M. abscessus*<sup>14</sup>. Actualmente la gran mayoría de los autores adoptan esta última postura.

Correspondencia: Dr. P. Zaballos Diego.  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.  
Avda. Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza.

Piel 2001; 16: 331-339.

TABLA I. Clasificación de las micobacterias<sup>89</sup>

Grupos de crecimiento lento	Grupo I. Fotocromógenas <i>M. kansasii</i> <i>M. asiaticum</i> <i>M. intermedium</i>	Grupo II. Escotocromógenas a) Pigmento rosa-rojo <i>M. lactis</i> b) Pigmento amarillo-naranja <i>M. gordonaee</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. flavescens</i> <i>M. szulgai</i> c) Pigmento irregular <i>M. simiae</i> <i>M. ulcerans</i> <i>M. xenopi</i>	Grupo III. No cromógenas <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. gastri</i> <i>M. terrae</i> <i>M. triviale</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. celatum</i> <i>M. interjectum</i> <i>M. branderi</i> <i>M. genavense</i>
Grupos de crecimiento rápido	Grupo IV. Fotocromógenas <i>M. marinum</i>	Grupo V. Escotocromógenas a) Pigmento rosa-rojo: <i>M. engbaecki</i> b) Pigmento amarillo-naranja <i>M. acapulicense</i> <i>M. aurum</i> <i>M. duvalii</i> <i>M. gadium</i> <i>M. neoaurum</i> <i>M. obuense</i> <i>M. rhodesiae</i> <i>M. aichiense</i> <i>M. chubuense</i> <i>M. tokaiense</i> c) Pigmento irregular <i>M. phlei</i> <i>M. vaccae</i> <i>M. thermoresistible</i> <i>M. parafortuitum</i> <i>M. diernhoferi</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. austroafricanum</i>	Grupo VI. No cromógenas <i>M. fallax</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i> <i>M. agri</i> <i>M. chitae</i> <i>M. moriokaiense</i> <i>M. confluentis</i> <i>M. mucogenicum</i>

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de las infecciones provocadas por *M. chelonae* y *M. abscessus* depende principalmente de tres factores: de su ubicuidad en el medio ambiente, de las oportunidades de contactar con individuos susceptibles (de modo accidental o iatrogénicos) y del estado inmune del huésped.

### Ubicuidad en el medio ambiente

Ambos microorganismos se encuentran ampliamente distribuidos, pudiéndose aislar fácilmente del suelo, el polvo y el agua. Estas micobacterias han sido aisladas del agua corriente, fuentes de agua municipales, áreas de humedad en hospitales, sustancias biológicas contaminantes, acuarios, animales domésticos y fauna marina<sup>11</sup>.

Estos microorganismos ubicuos sobreviven a situaciones de privación nutricional y temperaturas extremas<sup>13</sup>. Además, son relativamente resistentes a los métodos de esterilización y desinfección habituales, por lo que han podido ser aislados de desinfectantes, material quirúrgico, soluciones farmacológicas, equipos hospitalarios y suministros de agua<sup>11,13</sup>, pudiendo dar lugar a brotes de infecciones nosocomiales<sup>15</sup>. Algunos autores aconsejan la utilización de desinfectantes como el glutaraldehído alcalino al 2% durante 30 min<sup>16</sup> o alcohol yodado<sup>17</sup>.

A modo de ejemplo, Safranek et al investigaron una serie de infecciones de heridas posquirúrgicas y encontraron que la fuente de infección era una solución de violeta de genciana con la que el cirujano plástico marcaba la piel para diseñar sus intervenciones<sup>18</sup>.

En Barcelona, entre 1974 y 1975, se detectaron dos brotes epidémicos de infecciones cutáneas en distintos hospitales por *M. abscessus* por el antiséptico utilizado en las intervenciones quirúrgicas<sup>19</sup>.

### Mecanismos de contagio

La mayoría de las infecciones humanas provocadas por ambas micobacterias se adquieren por la inoculación secundaria a traumatismos accidentales, intervenciones quirúrgicas o inyecciones. En una serie numerosa se encontró que la enfermedad cutánea provocada por *M. fortuitum complex* era debida a cirugía en un 54% y a inoculación accidental en un 46% de los casos<sup>20</sup>. Hemos de tener en cuenta que la puerta de entrada no se puede demostrar siempre<sup>21</sup>, ya que el paciente puede omitir información por olvido involuntario del traumatismo debido a que éste puede ser mínimo y/o lejano en el tiempo (el período de incubación oscila entre 3 semanas y 6 meses). También hay que destacar que no existen indicios de contagio interpersonal<sup>11</sup>.

La puerta de entrada, en el caso de la inoculación secundaria a traumatismos accidentales, suele estar relacionada con heridas penetrantes<sup>22-24</sup> (algunas tan banales como en el curso de una depilación<sup>25-28</sup>), heridas por arma de fuego, rasguños producidos por animales o plantas y heridas con contaminación telúrica<sup>13,29</sup>.

También se ha descrito la inoculación iatrógena del germe en el transcurso de intervenciones diagnósticas y terapéuticas. En la bibliografía encontramos casos tras la colocación de un catéter<sup>30,31</sup>, tras hemodiálisis<sup>32</sup>, inyecciones (fig. 1)<sup>16,33-40</sup>, mesoterapia, electromiograma<sup>25</sup> e intervenciones quirúrgicas<sup>19,41</sup>, sobre todo cardíacas<sup>42,43</sup>.

### Estado inmunitario del huésped

La forma clínica, el curso y el pronóstico de la enfermedad dependen del estado inmune del huésped<sup>2,44-46</sup>. En el huésped inmunocomprometido la infección suele ser diseminada, de curso más largo, grave y de peor pronóstico. Además, en estos casos es más difícil hallar la puerta de entrada del germe y la respuesta al tratamiento es peor.

Se ha descrito la infección por ambas micobacterias en pacientes sometidos a tratamiento prolongado con corticoides<sup>47-52</sup> o con otros inmunosupresores<sup>53</sup>, con linfomas o leucemias<sup>31,45</sup>, con artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, con fibrosis quística<sup>54</sup>, en HIV<sup>4-39</sup> y en receptores de trasplantes<sup>55,56</sup>.

En un trabajo, Wallace et al comunican 35 casos de enfermedad localizada en los que la inmunodepresión era poco frecuente y en el 86% existía historia de inoculación positiva. En el mismo estudio, se presentan 53 casos de enfermedad cutánea diseminada de los cuales un 92% recibían tratamiento con corticoides orales a dosis bajas (< 20 mg/día) y sólo un 6% no tenían ningún trastorno de la inmunidad reconocible; de estos 53 pacientes, en ningún caso fue evidente la puerta de entrada<sup>49</sup>.

### CLÍNICA

La identificación y la diferenciación de las especies de *M. chelonae* y *M. abscessus* rara vez revisten utilidad clínica, ya que producen una patología semejante, con la salvedad de que un 90% de las enfermedades pulmonares son producidas por *M. abscessus*<sup>8,57</sup> y que la mayoría de las infecciones cutáneas diseminadas son provocadas por *M. chelonae*<sup>57</sup>.

Se han visto implicadas en gran cantidad de síndromes clínicos: infecciones cutáneas, linfadenitis<sup>39,58,59</sup>, queratitis<sup>60-65</sup>, endoftalmitis<sup>66</sup>, artritis supurada<sup>67</sup>, osteomielitis<sup>68,69</sup>, endocarditis<sup>70</sup>, infecciones de bypass cardíaco<sup>32</sup>, aortitis, meningitis, peritonitis, abscesos retroperitoneales<sup>71</sup>, infecciones urinarias crónicas, infecciones pulmonares<sup>54,72-76</sup>, empiemas, bacteriemias relacionadas con el uso de catéteres intravenosos durante un tiempo prolongado, sinusitis<sup>77</sup>, mastoiditis<sup>78</sup> y otitis medias asociadas con el tubo de timpanostomía.

El período de incubación en las infecciones cutáneas, en aquellos casos en los que ha podido ser determinado, ha oscilado entre 3 semanas y 6 meses<sup>7,13,20,25,79</sup>. Este hecho explicaría que con cierta frecuencia los pacientes



Figura 1. Lesiones abscesificadas en hipogastrio provocadas por *M. chelonae*. Las inyecciones subcutáneas de insulina fueron la vía de entrada en este caso.



Figura 2. Lesión abscesificada única tras traumatismo inoculador unos meses antes. Se aisló *M. chelonae*.

difícilmente relacionen la infección con el traumatismo inoculador.

El tipo clínico en las infecciones cutáneas parece depender del estado inmune del huésped, distinguiéndose dos formas clínicas<sup>49</sup>:

### Enfermedad localizada

Se presenta en forma de celulitis o abscesos únicos (fig. 2) que pueden ulcerarse. En general no se suelen asociar con adenopatías periféricas, aunque éstas se han descrito<sup>7,39,59</sup>. Normalmente la puerta de entrada es reconocible y suele ser la forma de presentación del huésped inmunocompetente<sup>16,35,36,80</sup>.

### Enfermedad diseminada

Se presenta en forma de nódulos (más de cinco) localizados de forma predominante en las zonas distales de



**Figura 3.** Nódulos con patrón esporotricoideo en extremidad superior izquierda. Mediante cultivo del exudado se identificó *M. abscessus*.

334

las extremidades<sup>13</sup>. La diseminación parece efectuarse por vía hematogena, pudiendo provocar también lesiones a distancia, con escasos síntomas sistémicos y sin enfermedad visceral asociada<sup>13,26,47</sup>; sin embargo, se han descrito casos con afección sistémica y/o multiorgánica<sup>45,50,52</sup>. La fuente de infección suele quedar sin aclarar y son propios de pacientes inmunodeprimidos. Recientemente, se ha publicado un caso de enfermedad diseminada en un paciente que tenía una colonización pulmonar previa<sup>46</sup>.

Se ha descrito el patrón de diseminación esporotricoideo (proximal y lineal a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos) (fig. 3) en el caso de infecciones cutáneas por *M. chelonae*<sup>9,48</sup>, así como en otras micobacterias.

Recientemente, han aparecido en la bibliografía casos de lesiones múltiples en extremidades inferiores en mujeres inmunocompetentes<sup>25-28</sup>. Los autores llegan a la conclusión de que las lesiones son debidas a la existencia de múltiples puertas de entrada en relación con los microtraumatismos producidos por la depilación y no debidas a la diseminación hematogena. Todas las pacientes utilizaban ceras para la depilación de forma regular.

El curso de la enfermedad es altamente variable; sin embargo, en la mayoría de los pacientes la infección es crónica e inexorablemente progresiva. Otros pacientes pueden permanecer estables durante períodos muy prolongados. La recuperación espontánea se ha observado en muy raras ocasiones<sup>11</sup>.



**Figura 4.** Colonias no pigmentadas múltiples de rápido crecimiento (menos de 7 días) sembradas en un medio de agar-sangre provocadas por *M. chelonae*.

## DIAGNÓSTICO

Para realizar un correcto diagnóstico hemos de considerar a las micobacterias como causantes del cuadro y para ayudarnos contamos con una metodología diagnóstica consistente en el estudio microbiológico, el estudio histopatológico, el estudio genético y, aunque de escasa utilidad clínica, la intradermorreacción. Para diagnosticar ambas especies son útiles algunas pruebas bioquímicas pero sobre todo las técnicas de microbiología molecular. Recordemos que *M. chelonae* y *M. abscessus* eran consideradas subespecies de *M. chelonae*; sin embargo, dos estudios recientes de homología de ADN han demostrado diferencias entre ambas especies de más del 30% del material genético<sup>14,81</sup>. Estos hallazgos llevaron a la consideración, generalmente aceptada, de elevar ambas subespecies a la condición de especie<sup>14,57,82</sup>.

### Estudio microbiológico

Para la toma de muestras, hemos de tener en cuenta que la mejor es la biopsia cutánea; el frotis de un exudado o el aspirado de un absceso también son útiles, mientras que el raspado de una lesión seca tiene escasa utilidad. La muestra debería enviarse inmediatamente en frasco o inmersa en una gasa estéril humedecida con agua destilada.

El aislamiento de *M. chelonae* y *M. abscessus* en cultivo establece el diagnóstico, pudiéndose realizar la siembra en medios sólidos (Lowenstein-Jensen, Middlebrook 7H10 y 7H11, etc.) y líquidos (Middlebrook 7H9,7H12, etc.). También pueden crecer en otros medios sólidos como agar-chocolate y agar-sangre (fig. 4). Para la identificación son consideradas las siguientes características: microscopía, morfología y pigmentación de las colonias, velocidad de crecimiento y pruebas bioquímicas<sup>83-85</sup>. Finalmente, hay que realizar técnicas de microbiología molecular para diferenciar *M. chelonae* de *M. abscessus*, puesto que es extremadamente difícil con las características fenotípicas antes mencionadas.

**Microscopia.** En líquido purulento se observan formas alargadas y filamentosas, en ocasiones con ramificaciones definidas. Ambas micobacterias, como el resto de los componentes de *M. fortuitum complex*, son pleomórficas y presentan diferentes grados de ácido alcohol resistencia.

**Morfología y pigmentación de la colonia.** Las colonias son no pigmentadas (o adoptan un color céreo), habitualmente grandes y de superficie lisa.

**Velocidad de crecimiento.** Las colonias crecen en menos de 7 días en cultivos primarios entre 25 y 40 °C y entre 48 y 72 h en subcultivos posteriores.

**Pruebas bioquímicas.** Para la identificación se pueden utilizar, entre otras, las siguientes pruebas (tabla II):

– Actividad catalasa. Todas las micobacterias, excepto *M. gastri* y algunos *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. kansasii* resistentes a isoniazida, poseen actividad catalasa.

– Crecimiento en MacConkey sin cristal violeta. Diferencia las especies del *M. fortuitum complex* de otras especies. Sólo las especies de este complejo, a excepción de algunas especies de *M. smegmatis*, son capaces de crecer en 5 días.

– La prueba de la arilsulfatasa pone de manifiesto si la micobacteria posee esta enzima. La prueba tiene dos variantes según se haga a los 3 días o a las 2 semanas. Las micobacterias del *M. fortuitum complex* dan esta prueba positiva a los 3 días.

– La transformación del citrato férrico amoniacial diferencia *M. fortuitum* de *M. chelonae* y *M. abscessus*.

– La reducción de nitratos diferencia *M. fortuitum*, que es positivo, de *M. chelonae* y *M. abscessus*, que son negativos.

– Test de inhibición. Casal y Rodríguez<sup>86</sup> han propuesto un test de susceptibilidad con discos de ácido pipemídico y polimixina B para diferenciar *M. fortuitum* de *M. chelonae* y *M. abscessus*.

– Tolerancia al cloruro sódico. *M. fortuitum* y *M. abscessus* crecen en medios que contienen 5% de cloruro sódico, a diferencia de *M. chelonae* que no lo hace.

– Utilización del citrato como fuente de carbono. Tan sólo *M. chelonae* lo utiliza, por lo que la prueba es positiva, mientras que *M. fortuitum* y *M. abscessus* darán resultados negativos puesto que no pueden utilizarlo<sup>49</sup>.

**Identificación mediante técnicas genéticas de microbiología molecular.** La técnica basada en el polimorfismo de fragmentos de restricción (PRA o PCR-restriction analysis enzymes patterns) consiste en la amplificación de un fragmento del gen que codifica para una proteína de 65K de las micobacterias y en la posterior digestión del fragmento por enzimas de restricción (p. ej., *Hae*III y *Bst*II). Los fragmentos de restricción son separados mediante electroforesis, siendo los patrones de restricción específicos de las distintas especies de micobacterias (fig. 5)<sup>87,88</sup>.



**Figura 5.** Identificación de *M. chelonae* mediante la técnica de PRA (Polymorphism restriction analysis). Línea 1: restricción con *Hae*III. Tamaño de banda: 210 pb. Línea 2: marcador de peso molecular de 10 pb. Línea 3: restricción con *Bst*II. Tamaño de bandas: 325 y 140 pb.

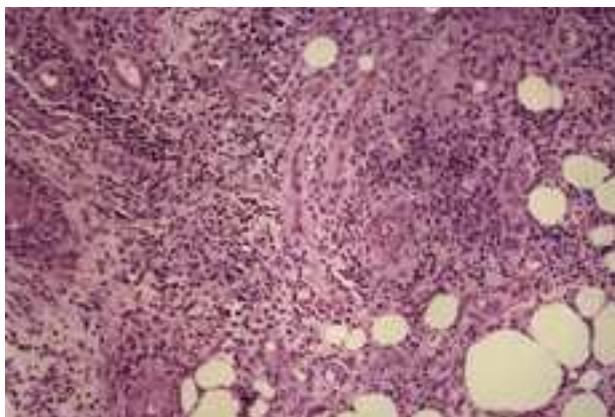
Otra técnica consiste en la secuenciación de ácidos nucleicos mediante amplificación y secuenciación de un fragmento del gen 16S rARN, de secuencia conocida en las distintas especies de micobacterias<sup>89</sup>.

#### Estudio histopatológico

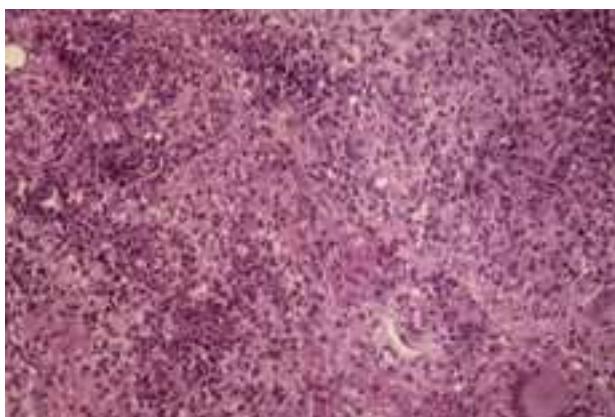
Las biopsias cutáneas de las micobacteriosis atípicas producen un gran espectro histológico sin correlación con la especie de micobacteria. Santa Cruz et al<sup>90</sup> describieron siete patrones: granulomas tuberculosos, abscessos, infiltrado difuso de histiocitos, paniculitis, inflamación crónica inespecífica, granulomas sarcoideos y nódulos seudorreumatoideos, predominando los dos pri-

**TABLA II. Pruebas bioquímicas para la identificación del *M. fortuitum* complex**

PRUEBAS BIOQUÍMICAS	<i>M. FORTUITUM</i>	<i>M. CHELONAE</i>	<i>M. ABSCESSUS</i>
Catalasa > 45 mm	+	+	+
Crecimiento en MCK	+	+	+
Arilsulfatasa (3 días)	+	+	+
Citrato férrico			
amoniacial	+	–	–
Reducción de			
nitratos	+	–	–
Inhibición por ácido			
pipemídico	+	–	–
Inhibición por			
polimixina B	+	–	–
Tolerancia			
en 5% de ClNa	+	–	+
Utilización del			
citrato	–	+	–



**Figura 6.** En la imagen se aprecia un infiltrado mixto formado por células epitelioideas y polimorfonucleares neutrófilos en dermis inferior e hipodermis. Se aisló *M. chelonae*.



**Figura 7.** En la imagen histológica podemos apreciar el patrón bifásico característico de las infecciones cutáneas por micobacterias atípicas. En el lado derecho existe un predominio de células epitelioideas con alguna célula gigante multinucleada y en el lado izquierdo existe un predominio de neutrófilos. Se aisló *M. chelonae*.

meros. Se han descrito multitud de formas intermedias y la aparición de varios patrones en la misma lesión (fig. 6). Algunos autores consideran que la formación de granulomas se relaciona con la edad de la lesión y con el estado inmune del huésped<sup>13,91</sup>. No es frecuente encontrar las micobacterias responsables en la anatomía patológica, excepto en el caso de *M. ulcerans*<sup>92</sup>. Se ha comunicado la presencia de «gránulos» de material amorfó rodeados por un halo eosinófilo radial (fenómeno de Splendore-Hoppli) que se ven en otras infecciones por actinomicetales, micosis profundas, algunas bacteriosis y parasitosis, e incluso alrededor de sustancias inertes<sup>93</sup>.

Recientemente, Bartralot et al han comparado 18 biopsias de infecciones cutáneas por micobacterias atípicas (*M. chelonae* es responsable de dos de éstas) en pacientes inmunocompetentes y 10 (tres de *M. chelonae*) en inmunodeprimidos, llegando a la conclusión de que existen diferencias entre ambas: en inmunodeprimidos el infiltrado inflamatorio tiende a ser más profundo y más difuso, con formación constante de abscesos, mientras que la formación de granulomas es más frecuente en inmunocompetentes. También destacan estos

autores que la duración de la enfermedad guarda relación con el patrón histológico observado en inmunodeprimidos (con mayor tendencia a la formación de granulomas cuanto más tardías son las lesiones) y no así en inmunocompetentes. Además, incluyen un nuevo patrón a los presentados por Santa Cruz et al, la folliculitis supurativa aguda, observada en una biopsia cutánea de una infección por *M. chelonae*<sup>91</sup> y destacan el patrón bifásico (abscesos de polimorfonucleares mezclados con granulomas epitelioideos) como el más característico de las infecciones por micobacterias atípicas (fig. 7).

### Intradermorreacción

La infección por *M. chelonae* o *M. abscessus* no parece influir en el Mantoux; sin embargo, existe la intradermorreacción con material antigenico preparado a partir de *M. chelonae* (PPD-CG o *purified protein derivate* – Cleveland Glaze) que podría tener valor diagnóstico y epidemiológico<sup>94</sup>.

### TRATAMIENTO

No se han realizado ensayos controlados que determinen el régimen terapéutico óptimo para el tratamiento de las infecciones por *M. chelonae* y *M. abscessus*, por lo que éste debe ser individualizado. El espectro de posibilidades terapéuticas incluye el control de aquellas condiciones que favorezcan la infección, la resección o desbridamiento quirúrgico, el calor local y los antibióticos<sup>13,95</sup>, siendo *M. chelonae* mucho más resistente de forma habitual<sup>96</sup>.

Algunos autores consideran que el tratamiento con más posibilidades de éxito en una infección por micobacterias de desarrollo rápido consiste en la resección quirúrgica de todos los tejidos afectados; sin embargo, esta alternativa no siempre puede cumplirse y debe recurrirse a la quimioterapia<sup>11</sup>.

Ambos microorganismos suelen ser resistentes al tratamiento tuberculostático habitual<sup>13,97-99</sup>, aunque en algún caso han sido utilizados con éxito<sup>21</sup>; además, su sensibilidad hacia otros antimicrobianos es variable, por lo que se considera imprescindible la realización de un antibiograma<sup>2,8,100-103</sup>. Es importante este último dato, puesto que fármacos que han sido utilizados con éxito en unas ocasiones, en otras han sido completamente ineficaces. Por ejemplo, en el caso de la ciprofloxacina, la mayoría de los autores coinciden en la clara resistencia de *M. chelonae*<sup>104</sup>, tanto que algunos plantean que la diferente sensibilidad a la ciprofloxacina podría utilizarse para diferenciar taxonómicamente *M. chelonae* de *M. fortuitum*<sup>105,106</sup>; sin embargo, han sido publicados antibiogramas en los que *M. chelonae* era sensible a ciprofloxacina<sup>13,102,103</sup>, tanto que fue utilizada con éxito en varios casos de infección por esta micobacteria<sup>107,108</sup>.

Entre los fármacos cuya eficacia ha sido demostrada se incluyen: aminoglucósidos (tobramicina y amicacina), macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina), tetraciclinas (doxiciclina y minociclina), cefalosporinas (cefoxitina), quinolonas (ciprofloxacina y ofloxacina), imipenem y sulfonamidas<sup>9,13,26,100,104</sup>. La eficacia

cacia de los antibióticos *in vitro* también depende del test utilizado (test de sensibilidad radiométrico<sup>101</sup>, difusión en disco o dilución en agar<sup>9,109</sup>) y hay que señalar que la respuesta *in vivo* no siempre ha ratificado la sensibilidad *in vitro*<sup>9</sup>.

Wallace et al, a partir de estudios *in vitro*, publicaron que las drogas más activas por vía intravenosa son la tobramicina, la amicacina y el imipenem, y por vía oral, la doxiciclina y la eritromicina<sup>49</sup>. Recientemente, se ha comunicado la excelente actividad de los nuevos macrólidos, como la claritromicina y la azitromicina<sup>27,43,66,67,110-113</sup>. En un estudio basado en umbrales de concentraciones inhibitorias mínimas, se observó que casi el 100% de 78 cepas aisladas eran sensibles a la claritromicina<sup>49</sup>; sin embargo, en la bibliografía encontramos casos de resistencia a este antibiótico<sup>79,114</sup>.

No contamos con ensayos clínicos que determinen la duración del tratamiento. Existen casos de infecciones que han curado con un tratamiento de 1-2 meses de duración<sup>13,25</sup> y otros que han requerido un año<sup>100</sup>. La mayoría de los casos que curaron sin recidivas posteriores se han asociado a terapéuticas mantenidas, de modo ininterrumpido, durante largos períodos de tiempo, generalmente mayores de 6 meses<sup>95,100,110,115</sup>.

Algunos autores aconsejan la multiterapia para el tratamiento de infecciones por *M. cheloneae* y *M. abscessus*, con el objetivo de minimizar la aparición de resistencias medicamentosas y reducir el índice de recidivas. La combinación de un macrólido (claritromicina o azitromicina) y una quinolona (ciprofloxacina) es la más utilizada<sup>10,48,79,116</sup>. En un trabajo sobre 15 cultivos de *M. cheloneae* se llegó a la conclusión de que la combinación de un aminoglucósido con otros fármacos (imipenem, ciprofloxacina o claritromicina) podría tener un efecto antagonista<sup>108</sup>; sin embargo, en otro estudio de 7 cultivos, intentando comprobar la mejor combinación de la amicacina con otros fármacos, se llegó a la conclusión de que amicacina y eritromicina formaban el mejor equipo<sup>117</sup>; hecho que demuestra la dificultad que conlleva el dictar conclusiones sobre el tratamiento de la infección por estas micobacterias (sobre todo por *M. cheloneae*).

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la infección por *M. cheloneae* y *M. abscessus* depende de la localización y de la existencia o no de enfermedades subyacentes, sobre todo aquellas que condicionan un estado de inmunodepresión. Las formas cutáneas y ganglionares presentan una gran morbilidad, pero su mortalidad es prácticamente nula<sup>100</sup>; por el contrario, la mortalidad de las formas diseminadas<sup>52</sup> y, concretamente, de la endocarditis<sup>118</sup> y de las neumonitis<sup>54,119</sup> es muy elevada. Con respecto al estado inmune del huésped, se ha comunicado que en el 10-20% de los casos que ocurren en inmunocompetentes existe un carácter autorresolutivo espontáneo, mientras que hasta un 9% de los casos en inmunodeprimidos tiene una evolución fatal<sup>13,95</sup>. Ingram et al<sup>45</sup> realizaron un estudio de 54 casos de infecciones diseminadas por micobacterias de crecimiento rápido y las dividieron en tres

grupos de supervivencia de acuerdo con las enfermedades subyacentes que presentaban: el primer grupo (pacientes sin inmunodeficiencias) se caracteriza por afección cutánea, buena respuesta a la terapéutica y una supervivencia del 90%; el segundo grupo (pacientes con inmunodeficiencia celular, linfomas y leucemias) por afección multiorgánica y una supervivencia del 10%, y en el tercer grupo (pacientes con otras enfermedades subyacentes) se apreciaron grados intermedios de enfermedad, respuesta al tratamiento y supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Granje JM. Mycobacteria and the skin. Int J Dermatol 1982; 21: 497.
2. Tappeiner G, Wolff K. Tuberculosis and other mycobacterial infections. En: Fitzpatrick TB, Eisen Z, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, editores. Dermatology in general medicine (4.ª ed.). Nueva York: Mc Graw-Hill, 1993; 2388-2395.
3. Gbery IP, Djeha D, Yobouet P, Aka B, Kanga JM. Infections cutanées a mycobactéries atypiques. Sante 1996; 6: 317-322.
4. Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am 1959; 43: 273-290.
5. Timpe A, Runyon EH. Relationship of «atypical» acid-fast bacilli to human disease: Preliminary report. J Lab Clin Med 1954; 44: 202-209.
6. Wayne LG, Sramek HA. Agents of newly recognised or infrequently encountered mycobacterial diseases. Clin Microbiol Rev 1992; 5: 1-25.
7. Martínez G, Bizcarguena J, Agurruza JM, Rezusta A, Carapeto FJ. Micetosis cutánea por *Mycobacterium cheloneae* variedad *abscessus*. Med Cutan Iber Lat Am 1988; 16: 197-200.
8. Wallace RJ. Recent clinical advances in knowledge of the nonleprosy environmental mycobacteria responsible for cutaneous disease. Arch Dermatol 1987; 123: 337-339.
9. Zarco Olivo C, Manrique Martínez P, Oñate Cuchet JM, Dauden Tello E, Vanaclocha Sebastián F. Infección esporotrocoide por *Mycobacterium cheloneae*. Actas Dermosifiliogr 1988; 79: 104-108.
10. Casal M, Picazo JJ. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendación de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1999.
11. Horowitz EA, Sanders WE. Otras especies de *Mycobacterium*. En: Mandel GL, Bennett SE, Dolin R, editores. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica (3.ª ed.). Buenos Aires: Editorial Panamericana S.A., 1997; 2542-2552.
12. Casal M, Linares MJ, Ocaña I, Castro MI. Conocimiento de las biovariedades de micobacterias del complejo *fortuitum-chelonei* aisladas en España. Rev Esp Microbiol Clin 1988; 3: 39-42.
13. García Bracamonte B, Alonso Llamazares J, Gil R, Ortiz de Frutos J, Iglesias Díez L. Infección cutánea por *Mycobacterium cheloneae*. Presentación de dos casos. Importancia del estado inmune del huésped. Actas Dermosifiliogr 1994; 85: 695-700.
14. Kusonoki S, Ezaki T. Proposal of *Mycobacterium peregrinum* sp. nov., nom. rev., and elevation of *Mycobacterium cheloneae* subsp. *abscessus* (Kubica et al) to species status: *Mycobacterium abscessus* comb. nov. Int J Syst Bacteriol 1992; 42: 240-245.
15. Fraser DW. Bacteria newly recognized as nosocomial pathogens. Am J Med 1981; 70: 432-438.
16. Wenger JD, Spika JS, Smithwick RW, Pryor V, Dodson DW, Garden GA et al. Outbreak of *Mycobacterium cheloneae* infection associated with use of jet injectors. JAMA 1990; 264: 373-376.
17. Bonafé JL, Grigorief-Larrieu N, Bauriaud R. Les mycobactéroses cutanées atypiques. Ann Dermatol Venereol 1992; 119: 1064-1067.
18. Safranek TJ, Jarris WR, Carson LA, Cusick LB, Bland LA, Swenson JM et al. *Mycobacterium cheloneae* wound infections after plastic surgery employing contaminated gentian violet skin marking solution. N Engl J Med 1987; 317: 197-201.
19. Foz A, Roy C, Jurado J, Arteaga E, Ruiz JM, Moragas A. *Mycobacterium chelonei* iatrogenic infections. J Clin Microbiol 1978; 7: 319-321.
20. Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. Rev Infect Dis 1983; 5: 657.
21. Lee WJ, Kim TW, Shur KB, Kim BJ, Kook YH, Lee JH et al. Sporotrichoid dermatosis caused by *Mycobacterium abscessus* from a public bath. J Dermatol 2000; 27: 264-268.
22. Nelson BR, Rapini RP, Wallace RJ, Tschen JA. Disseminated *Mycobacterium cheloneae* ssp. *abscessus* in an inmunocompetent host and with a known portal of entry. J Am Acad Dermatol 1989; 20: 909-912.

23. Gangadharam PR, Hsu KHK. *Mycobacterium abscessus* infection in a puncture wound. Am Rev Resp Dis 1972; 106: 275.
24. Ward JM. *M. fortuitum* and *M. chelonei*-fast growing mycobacteria. Br J Dermatol 1975; 92: 453.
25. Fonseca E, González A, Contreras F, Navarro A, Herranz P. *M. cheloneae* infection following depilation. 18th World Congress of Dermatology. Nueva York, 12-18 de junio de 1992.
26. Farina MC, Soriano ML, Esteban J, Escalonilla P, Piqué E, Olivares M et al. Foliculitis por *Mycobacterium cheloneae* en dos pacientes immunocompetentes. Actas Dermosifiliogr 1995; 86: 676-680.
27. Hereto JB, Borbujo C, Román MT, Serrano O, De Lucas R, Borbujo J. Infección cutánea por *Mycobacterium cheloneae*. Presentación de tres casos con lesiones múltiples. Rev Clin Esp 1996; 196: 606-609.
28. Zaballos P, Ara M, Seral C, Rodero J, Grasa MP, Agurruza JM, Carapeto FJ. Foliculitis post-depilación por *Mycobacterium cheloneae*. Actas Dermosifiliogr (pendiente de publicación).
29. Street ML, Umbert-Millet LJ, Roberts GD, Su WP. Nontuberculous mycobacterial infections of the skin. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 208-215.
30. Ward MS, Lam KV, Cannell PK, Herrmann PR. Mycobacterial central venous catheter tunnel infection: a difficult problem. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 325-329.
31. Graham JC, Tweddle DA, Jenkins DR, Pollitt C, Pedler SJ. Non-tuberculous mycobacterial infection in children with cancer. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 394-397.
32. Esteban J, Martín L, Valero ML, Espinol ML. Lesiones cutáneas nodulares en una paciente sometida a hemodiálisis crónica. Enferm Infect Microbiol Clin 1993; 11: 391-392.
33. Jackson PG, Keen H, Nobbe CJ, Simmons NA. Injection abscesses in a diabetic due to *M. chelonei* var. *abscessus*. Br Med J 1980; 281: 1105-1106.
34. Imman PM, Beck A, Brown AE, Stanford JL. Outbreak of injection abscesses due to *M. abscessus*. Arch Dermatol 1969; 100: 141-147.
35. Damsker B, Bottone EJ. Nontuberculous mycobacteria as unsuspected agents of dermatological infections: diagnosis through microbiological parameters. J Clin Microbiol 1980; 11: 569-572.
36. Infection with *Mycobacterium abscessus* associated with intramuscular injection of adrenal cortex extract - Colorado and Wyoming, 1995-1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45: 713-715.
37. Galil K, Miller LA, Yakrus MA, Wallace RJ, Mosley DG, England D et al. Abscesses due to *Mycobacterium abscessus* linked to injection of unapproved alternative medication. Emerging infections diseases 1999; 5 n. 5.
38. Camargo D, Saad C, Ruiz F, Ramírez ME, Lineros M, Rodríguez G et al. Iatrogenic outbreak of *M. cheloneae* skin abscesses. Epidemiol Infect 1996; 117: 113-119.
39. Eichmann A, Huszar A, Bon A. *Mycobacterium cheloneae* infection of lymph nodes in an HIV-infected patient. Dermatology 1993; 187: 299-300.
40. Valencia IC, Weiss E, Sukenik E, Kerdel FA. Disseminated cutaneous *Mycobacterium cheloneae* infection after injection of bovine embryonic cells. Int J Dermatol 1999; 38: 769-773.
41. Saluja A, Peters NT, Lowe L, Jonhson TM. A surgical wound infection due to *Mycobacterium cheloneae* successfully treated with clarithromycin. Dermatol Surg 1997; 23: 539-543.
42. Laskowski LF, Marr JJ, Spernoga JF, Frank NJ, Barner HB, Kaiser G et al. Fastidious mycobacteria grown from porcine prosthetic-heart-valve cultures. N Engl J Med 1977; 297: 101-102.
43. Engelhardt E, Feldmann R, Skaria A, Salomon D. Postoperative infektion mit *Mycobacterium cheloneae*. Hautarzt 1996; 47: 863-866.
44. Savin JA. Infections with other mycobacteria. En: Rook A, Wilkinson DJ, Ebling FJG, editores. Textbook of dermatology (5.<sup>a</sup> ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992; 2388-2395.
45. Ingram CW, Tanner DC, Durack DT, Kernodle GW, Corey GR. Disseminated infection with rapidly growing mycobacteria. Clin Infect Dis 1993; 16: 463-471.
46. Swetter SM, Kindel SE, Smoller BR. Cutaneous nodules of *Mycobacterium cheloneae* in an immunosuppressed patient with preexisting pulmonary colonization. J Am Acad Dermatol 1993; 28: 352-355.
47. Beyt BE, Orthals DW, Santa Cruz DJ, Kobayashi GS, Eisen AZ, Medoff G. Cutaneous mycobacteriosis: analysis of 34 cases with a new classification of the disease. Medicine 1980; 60: 95-109.
48. Zahid MA, Klotz SA, Goldstein E, Bartholomew W. *Mycobacterium cheloneae* (*M. cheloneae* subspecies *cheloneae*): report of a patient with a sporotrichoid presentation who was successfully treated with clarithromycin and ciprofloxacin. Clin Infect Dis 1994; 18: 999-1001.
49. Wallace RJ, Brown BA, Onyi GO. Skin, soft tissue, and bone infections due to *Mycobacterium cheloneae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. J Infects 1992; 16: 405-412.
50. Choonhakarn C, Chetchotisakd P, Jirarattanapochai K, Mootsyakupun P. Sweet's syndrome associated with non-tuberculous mycobacterial infection: a report of five cases. Br J Dermatol 1998; 139: 107-110.
51. Bordet AL, Machet L, De Muret A, Francois-Ramanantsoa C, Lorette G, Vailant L. Infection cutánea a *Mycobacterium cheloneae*: efficacité du traitement prolongé par clarithromycine. Ann Dermatol Venereol 1997; 124: 251-153.
52. Schafer U, Nilles M, Schill WB, Schutterle G. Atypische Mykobakteriose bei immunsuppression. Hautarzt 1993; 44: 106-109.
53. Chatte G, Langevin B. Carcinome bronchiolo-alveolaire compliquant une myastenie traitée par azathioprine. Rev Mal Respir 1993; 10: 468-470.
54. Tomashefski JF, Stern RC, Demko CA, Doersuk CF. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. An autopsy study. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 523-528.
55. Graybill JR, Silva J, Fraser DW, Lordon R, Rogers E. Disseminated mycobacteriosis due to *Mycobacterium abscessus* in two recipients of renal homografts. Am Rev Resp Dis 1974; 109: 4-10.
56. Cooper JF, Lichtenstein MJ, Graham BS, Schaffner W. *Mycobacterium cheloneae*. A cause of nodular skin lesions with a proclivity for renal transplant recipients. Am J Med 1989; 86: 173-177.
57. Wallace RJ Jr. Recent changes in taxonomy and disease manifestations of the rapidly growing mycobacteria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13: 953-960.
58. Wright JE. Non-tuberculous mycobacterial lymphadenitis. Aust N Z J Surg 1996; 66: 225-228.
59. Tunkel DE, Romaneschi KB. Surgical treatment of cervicofacial nontuberculous mycobacterial adenitis in children. Laryngoscope 1995; 105: 1024-1028.
60. Reviglio V, Rodríguez ML, Picotti GS, Paradello M, Luna JD, Juárez CP. *Mycobacterium cheloneae* keratitis following laser in situ keratomileusis. J Refract Surg 1998; 14: 357-360.
61. Garg P, Athmanathan S, Rao GN. *Mycobacterium cheloneae* masquerading as *Corynebacterium* in a case of infectious keratitis: a diagnostic dilemma. Cornea 1998; 17: 230-232.
62. Hu F, Luh KT. Topical ciprofloxacin for treating nontuberculous mycobacterial keratitis. Ophthalmology 1998; 105: 269-272.
63. Brancato R, Carones F, Venturi E, Cavallero A, Gesu G. *Mycobacterium cheloneae* keratitis after excimer laser photorefractive keratectomy. Arch Ophthalmol 1997; 115: 1316-1318.
64. Huang SC, Soong HK, Chang JS, Liang YS. Non-tuberculous mycobacterial keratitis: a study of 22 cases. Br J Ophthalmol 1996; 80: 962-968.
65. Lois N, Pérez del Molino ML. *Mycobacterium cheloneae* keratitis: resolution after debridement and presoaked collagen shields. Cornea 1995; 14: 536-539.
66. Klapper SR, Patrinely JR, Kaplan SL, Font RL. Atypical mycobacterial infection of the orbit. Ophthalmology 1995; 102: 1536-1541.
67. Toussirot E, Chevrelot A, Wendling D. Tenosynovitis due to *Mycobacterium avium* intracellulare and *Mycobacterium chelonei*: report of two cases with review of the literature. Clin Rheumatol 1998; 17: 152-156.
68. Svahn A, Hoffner SE, Petrini B, Kallenius G. *Mycobacterium fortuitum* complex in Sweden during an 11-year period. Scand J Infect Dis 1997; 29: 573-577.
69. Pruitt TC, Hughes LO, Blasier RD, McCarthy RE, Glasier CM, Roloson GJ. Atypical mycobacterial vertebral osteomyelitis in a steroid-dependent adolescent. Acase report. Spine 1993; 18: 2553-2555.
70. Jorge S do C, Gondim FA, Aronni AS, Zamorano MM, García D de O, Sousa JE. Endocardite por *Mycobacterium chelonei* em protese valvar. Arq Bras Cardiol 1994; 63: 121-125.
71. Idemoyr V, Cherubin CE. Retropertitoneal abscess caused by *Mycobacterium cheloneae* and treatment. Ann Pharmacother 1993; 27: 178-179.
72. Hadjiliadis D, Adlakha A, Prakash UB. Rapidly growing mycobacterial lung infection in association with esophageal disorders. Mayo Clin Proc 1999; 74: 45-51.
73. Jacobson K, García R, Libshitz H, Whimbey E, Rolston K, Abi-Shaid D et al. Clinical and radiological features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria in cancer patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998; 17: 615-621.
74. Martínez Moragón E, Menéndez R, Santos M, Lorente R, Marco V. Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas en pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Factores de riesgo, clínica, diagnóstico y evolución. Arch Bronconeumol 1996; 32: 170-175.
75. Wang HC, Liaw YS, Yang PC, Kuo SH, Luh KT. A pseudoparasitic infection caused by contamination of a fiberoptic bronchoscope suction channel. Eur Respir J 1995; 8: 1259-1262.
76. Reeves DS, Brown NM. Mycobacterial contamination of fiberoptic bronchoscopes. J Hosp Infect 1995; 30: 531-536.
77. Spring PM, Miller RH. Initial report of primary sinusitis caused by an atypical pathogen (*Mycobacterium cheloneae*) in an immunocompetent adult. Ear Nose Throat J 1999; 78: 358-359.
78. Van Aarem A, Muytjens HL, Smits MM, Cremers CW. Recurrent therapy resistant mastoiditis by *Mycobacterium cheloneae* abscessus, a nontuberculous mycobacterium. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1998; 43: 61-72.
79. Driscoll MS, Tyring SK. Development of resistance to clarithromycin after treatment of cutaneous *Mycobacterium cheloneae* infection. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 495-496.
80. Kelley IC, Deering KC, Kaye ET. Cutaneous *Mycobacterium cheloneae* presenting in an immunocompetent host: case report and review of the literature. Cutis 1995; 56: 293-295.
81. Lévy-Frébault V, Grimont F, Grimont PAD, David HL. Deoxyribonucleic acid relatedness study of *Mycobacterium fortuitum*-*Mycobacterium cheloneae* complex. Int J Syst Bacteriol 1986; 36: 458-460.

82. Wallace RJ, Silcox V, Brown BA. Taxonomy of rapidly growing *Mycobacteria*. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 121-122.
83. Isenberg HD. Clinical microbiology procedures handbook. Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
84. Murray P, Baron EJ, Pfalzer MA, Tenover FC, Yolken RH. Manual of clinical microbiology (6.<sup>a</sup> ed.). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
85. Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ. Manual of clinical microbiology (5.<sup>a</sup> ed.). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1991.
86. Casal MJ, Rodríguez FC. Simple, new test for rapid differentiation of the *Mycobacterium fortuitum* complex. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 989-900.
87. 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: 175-178.
88. Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown BA, Fraser V, Mazurek GH, Maloney S. DNA large restriction fragment patterns of sporadic and epidemic nosocomial strains of *Mycobacterium chelonei* and *Mycobacterium abscessus*. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2697-2701.
89. Casal M, Picazzo JJ. Procedimientos en microbiología clínica. Recomendación de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1999.
90. Santa Cruz DJ, Strayer DS. The histologic spectrum of the cutaneous mycobacterioses. *Human Pathol* 1982; 13: 485-495.
91. Bartralot R, Pujol RM, García-Patos V, Sitjas D, Martín-Casabona N, Coll P et al. Cutaneous infections due to nontuberculous mycobacteria: histopathological review of 28 cases. Comparative study between lesions observed in immunosuppressed patients and normal hosts. *J Cutan Pathol* 2000; 27: 124-129.
92. Findlay GH. Mycobacterial infection other than leprosy. En: Rook A, Savin J, editores. Recent advances in dermatology. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1980; 59-81.
93. Oñate JM, Madero S, Vanaclocha F, Gil Martín R. An unusual form of *M. chelonei* infection: the problems of differential diagnosis of cutaneous infections with granules. *Am J Dermatopathol* 1986; 8: 73-78.
94. Hoffman PC, Fraser DW, Hinson PL. Delayed hypersensitivity reactions in patients with *Mycobacterium chelonei* and *Mycobacterium fortuitum* infections. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 527-531.
95. Wallace RJ, Swenson JM, Silcox VA, Bullen MG. Treatment of nonpulmonary infections due to *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonei* on the basis of *in vitro* susceptibilities. *J Infect Dis* 1985; 152: 500-514.
96. Esteban J, Gutiérrez F, Fariña MC, Martín-Moreno L, Requena L, Jiménez-Arriero M et al. Significado clínico de los aislamientos de micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1997; 15: 260-263.
97. Swenson J, Richard J, Wallace RJ, Silcox V, Thornberry C. Antimicrobial susceptibility of five subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonei*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 807-811.
98. Casal MJ, Rodríguez F, Benavente M. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonei* to cefmetazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 282-283.
99. Sanders WE, Hartwig EC, Schneider RJ, Cacciato R, Valdez H. Susceptibility of organisms in the *Mycobacterium fortuitum* complex to antituberculous and other antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 12: 295-297.
100. Sanz J, Girón JA, Guerrero A, Gómez E, Vázquez D, López MA et al. Infección por *Mycobacterium chelonei*. *Rev Esp Microbiol Clin* 1989; 4: 372-376.
101. Arroyo J, Medoff G. *Mycobacterium chelonei* infection: successful treatment based on a radiometric susceptibility test. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11: 763.
102. Koontz FP, Erwin ME, Barrett MS, Jones RN. Etest for routine clinical antimicrobial susceptibility testing of rapid-growing mycobacteria isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1994; 19: 183-186.
103. Hoffner SE, Klintz L, Olsson-Liljequist B, Bolmstrom A. Evaluation of Etest for rapid susceptibility testing of *Mycobacterium chelonei* and *M. fortuitum*. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1846-1849.
104. Hernández AM, Arias A, Felipe A, Álvarez R, Sierra A. Sensibilidad *in vitro* de cepas de *Mycobacterium chelonei* frente a diversos antimicrobianos. *Microbiología* 1995; 11: 485-490.
105. Collins CH, Yates MD, Uttley AHC. Differentiation of *Mycobacterium chelonei* from *Mycobacterium fortuitum* by ciprofloxacin susceptibility. *J Hyg Camb* 1985; 95: 619-621.
106. Steele LC, Wallace JR. Ability of ciprofloxacin but not pipemidic acid to differentiate all three biovariants of *Mycobacterium fortuitum* from *Mycobacterium chelonei*. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 456-457.
107. Gutknecht DR. Treatment of disseminated *Mycobacterium chelonei* infection with ciprofloxacin. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1179-1180.
108. Hu FR, Chang SC, Luh KT, Hung PT. The antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium chelonei* isolated from corneal ulcer. *Curr Eye Res* 1997; 16: 1056-1060.
109. Dalovisio JR, Pankey GA. *In vitro* susceptibility of *M. fortuitum* and *M. chelonei* to amikacin. *J Infect Dis* 1978; 137: 318-321.
110. Franck N, Cabié A, Villette B, Amor B, Lessana-Leibowitch M, Escanda JP. Treatment of *Mycobacterium chelonei*-induced skin infection with clarithromycin. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28: 1019-1021.
111. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO, De Rosas V, Wallace RJ. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonei*, and *M. chelonei*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 180-184.
112. Wallace RJ Jr, Tanner D, Brennan PJ, Brown BA. Clinical trial of clarithromycin for cutaneous (disseminated) infection due to *Mycobacterium chelonei*. *Ann Int Med* 1993; 119: 482-486.
113. Tartaglione T. Treatment of nontuberculous mycobacterial infections: role of clarithromycin and azithromycin. *Clin Ther* 1997; 19: 626-638.
114. Tebas P, Sultan F, Wallace RJ Jr, Fraser V. Rapid development of resistance to clarithromycin following monotherapy for disseminated *Mycobacterium chelonei* infection in a heart transplant patient. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 443-444.
115. Drabick JJ, Duffy PE, Samlaska CP, Scherbinske JM. Disseminated *Mycobacterium chelonei* subspecies chelonei infection with cutaneous and osseous manifestations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1064-1067.
116. Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta MT, Prats G. Tratamiento de las infecciones producidas por microorganismos específicos (*Mycobacterium fortuitum*, *M. chelonei* y *M. abscessus*). En: Guía de terapéutica antimicrobiana '99. Barcelona: Masson S.A., 1999; 195.
117. Matoba AY, Lee BL, Robinson NM, Penland R, Osato MS. Combination drug testing of *Mycobacterium chelonei*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 2786-2789.
118. Rumisek JD, Albus RA, Clarke J. Late *Mycobacterium chelonei* bioprosthetic valve endocarditis: activation or implanted contamination? *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 277-279.
119. Hosker HS, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chan SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. *Respir Med* 1995; 89: 3-8.