

Aportes del Laboratorio Nacional de Referencia al estudio de especies micobacterianas no tuberculosas

Contributions of the National Reference Laboratory, to the study of non-tuberculous mycobacterial species

Lilian María Mederos Cuervo^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-7431-2216>

Misleidis Sardiñas Aragón¹ <https://orcid.org/0009-0000-3710-9657>

Grechen García León¹ <https://orcid.org/0009-0007-6042-3725>

María Rosarys Martínez Romero¹ <https://orcid.org/0000-0001-9107-124X>

¹Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mederos@ipk.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Las micobacterias no tuberculosas producen infecciones pulmonares y extrapulmonares en humanos. El aumento de los casos de micobacteriosis coincide mundialmente con el declive de *Mycobacterium tuberculosis* y la aparición del virus de inmunodeficiencia humana. Entre las funciones del Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias (LNRI-TB/Lepra/Micobacterias) del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí está la de mantener la vigilancia y diagnóstico de estas especies.

Objetivo: Recopilar los principales aportes del laboratorio, desde sus inicios, en el campo diagnóstico, taxonómico e investigativo, de estas especies micobacterianas no tuberculosas.

Métodos: Se realizó una revisión retrospectiva de los trabajos realizados por el LNRI-TB/Lepra/Micobacterias y se describen los aportes y hallazgos logrados en el estudio de las micobacterias no tuberculosas, mediante técnicas diagnósticas analíticas y moleculares.

Resultados: Los resultados más significativos fueron: en la taxonomía se describieron nuevas especies (*M. 'habana'*, *M. taurus*, *M. armentum*, *M. perpallidum* y *M. cubense*); en el diagnóstico y vigilancia se conocieron las especies predominantes en la población (pertenecientes a los grupos III y IV según clasificación de Runyon). Además, se describieron nuevos reportes de casos clínicos incluyendo en personas viviendo con VIH.

Conclusiones: Estos estudios han permitido demostrar el avance logrado por el laboratorio en la taxonomía, diagnóstico y vigilancia. Además, el avance científico-tecnológico alcanzado con la aplicación de técnicas diagnósticas más avanzadas las que han permitido acortar significativamente el tiempo diagnóstico y comenzar un tratamiento específico, lo que a su vez reduce el riesgo de diseminación de la infección, sobre todo en el grupo de pacientes más vulnerables.

Palabras clave: diagnóstico; taxonomía; tuberculosis; micobacterias no tuberculosas; personas viviendo con VIH.

ABSTRACT

Introduction: Non-tuberculous mycobacteria cause pulmonary and extrapulmonary infection in humans, the increase in cases of mycobacteriosis coincides worldwide with the decline of *Mycobacterium tuberculosis* and the appearance of the Human Immunodeficiency Virus. Among the functions of the National Tuberculosis, Leprosy and Mycobacteria Reference and Research Laboratory (LNRI-TB/Leprosy/Mycobacteria) is also to maintain surveillance and diagnosis of these species.

Objective: This paper aims to compile the main contributions made by the laboratory since its inception, in the diagnostic, taxonomic and research field of these non-tuberculous mycobacterial species.

Methods: A retrospective review of the works carried out by the LNRI-TB/Leprosy/Mycobacteria was carried out, describing important contributions and findings achieved in the study of NTM, applying more modern diagnostic techniques (analytical and molecular).

Results: The most significant results were; In the taxonomy, new species were described (*M. habana*, *M. taurus*, *M. armentum*, *M. perpallidum* and *M. cubense*), in the diagnosis and surveillance the predominant species in the population were known (belonging to Groups III and IV according to Runyon's classification), interesting clinical case reports are also described, including in people living with HIV.

Conclusions: These studies have made it possible to demonstrate the progress achieved by the laboratory in taxonomy, diagnosis, and surveillance. In addition, the scientific-technological progress achieved with the application of more advanced diagnostic techniques has allowed the diagnosis time to be significantly shortened, allowing specific treatment to be started, avoiding the spread of the infection, especially in the most vulnerable group of patients.

Keywords: diagnosis; taxonomy; tuberculosis; nontuberculous mycobacteria; people living with HIV.

Recibido: 23/03/2023

Aceptado: 22/05/2023

Introducción

El Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Tuberculosis, Lepra y Micobacterias (LNRI-TB/Lepra/Micobacterias) fue liderado desde sus inicios por el doctor José Antonio Valdivia Alvarez (†) en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). Este laboratorio ha mantenido como función principal la de ser centro de referencia nacional para el diagnóstico de la tuberculosis (TB), la lepra y otras especies de micobacterias no tuberculosas (MNT), y constituye la cabecera de la red de laboratorios diagnósticos de Cuba. Esta red está conformada por laboratorios provinciales, municipales, hospitales y policlínicos que juegan un papel vital en el control de estas enfermedades. Como laboratorio rector recibe muestras procedentes de pacientes con diagnóstico presuntivo de TB; además ofrece servicios especializados al país a través de la clasificación e identificación de aislados recuperados de los diferentes centros de la red. También en el campo docente es el encargado de planificar en coordinación con el Programa Nacional para el Control de la Tuberculosis del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), en colaboración con los laboratorios de la red hace los programas de adiestramiento al personal técnico y profesional, así como un amplio programa con alumnos en formación pre- y posgrado (tecnológicos de salud, Facultad de Biología de la Universidad de La Habana, médicos residentes y maestrantes).^(1,2,3)

El laboratorio desde sus inicios ha realizado la clasificación e identificación de especies de MNT, importante función respecto al diagnóstico pues posterior a la aparición del sida en la década del 80 y el declive de *Mycobacterium tuberculosis*, mundialmente ha habido un incremento significativo de infecciones provocadas por MNT tanto pulmonares como extrapulmonares, estas son denominadas "micobacteriosis".^(3,4,5)

Las MNT pueden llegar a producir en humanos severos cuadro con síntomas y signos clínicos-radiológicos muy similares a los de la TB, en el caso de pacientes que presenten algún tipo de deterioro en su barrera inmunológica éstos pueden llegar a desarrollar coinfección entre *Mycobacterium tuberculosis* y alguna otra especie no tuberculosa.⁽⁶⁾

El objetivo de este trabajo fue dar a conocer la importante trayectoria del LNRI-TB/Lepra/Micobacterias en el campo diagnóstico, taxonómico e investigativo, específicamente en el estudio de diferentes especies de MNT.

Métodos

Se describe una revisión retrospectiva de estudios publicados sobre las MNT, realizados en el LNRI-TB/Lepra/Micobacterias del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), los cuales refieren importantes aportes en el campo diagnóstico, taxonómico e investigativo.

Resultados

Los primeros trabajos sobre MNT realizados en el LNRI-TB/Lepra/Micobacterias se remontan a la década de los setenta del siglo pasado donde el Dr. Valdivia y colaboradores abordaron estudios sistemáticos enfocados al diagnóstico y taxonomía de algunas especies micobacterianas difíciles de identificar. En estos trabajos se describió el aislamiento de 32 cepas a partir de muestras de esputo procedentes de pacientes sintomáticos que presentaban cuadro respiratorio indistinguible clínica y radiológicamente de la TB pulmonar, las cuales fueron denominadas *Mycobacterium 'habana'* y descrita como posible nueva especie. Posteriormente, otros autores a nivel internacional reportaron que esta especie presentaba semejanza bioquímica y serológicamente con la especie *Mycobacterium simiae*.^(7,8,9) Este hecho propició años más tarde el inicio de investigaciones más complejas con el objetivo de encontrar diferencias significativas entre ambas especies.^(10,11,12,13)

Mediante el análisis estructural y biológico, aplicando técnicas analíticas de mayor sensibilidad y especificidad como la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), la cromatografía en capa delgada de alta resolución (HPTLC), la resonancia magnética nuclear (RMN-H) y de correlación homonuclear (RMM-H-COSY), la espectrometría de masas OF desorción/ionización (SM-MALDI-TOF),

entre otras, permitió identificar marcadas diferencias respecto a la composición de las fracciones de ácidos micólicos y glicopeptidolípidos.^(14,15,16,17,18,19) Conjuntamente con estos trabajos, se realizaron otros estudios biológicos utilizando como modelo experimental ratones, donde se reportó que la cepa *Mycobacterium 'habana'* TMC-5135 confiere protección contra la TB.^(20,21,22,23) Otro importante reporte descrito por Valdivia y otros,^(24,25) fue el aislamiento de 16 cepas cromogénicas de crecimiento rápido aisladas en bovinos, de las cuales tres posteriormente resultaron nuevas especies (*M. taurus*, *M. armentum*, y *M. perpallidum*). Posteriormente, este autor reportó el aislamiento de otra nueva especie micobacteriana cromogénica de crecimiento lento aislada del cultivo de remolacha, a la que cual denominó *Mycobacterium cubense*, su característica más relevante era el color rojo intenso, la forma esférica de las colonias, además de su peculiar patrón bioquímico. Los estudios realizados confirmaron una vez más la amplia distribución de estas especies micobacterianas en múltiples fuentes de la naturaleza, de ahí que hasta la fecha no se ha sido posible esclarecer la epidemiología de estas especies.^(26,27,28,29) La tabla describe información de estas cepas.

Tabla - Especies MNT descritas por el LNRI-TB/Lepra/Micobacterias, IPK, procedencia y referencia del aislamiento

Especies	Procedencia del aislamiento	Referencia
<i>Mycobacterium 'habana'</i>	Espito (humano)	Valdivia JA y otros ⁽⁷⁾
<i>Mycobacterium perpallidum</i>	Tejido de lesiones (vísceras-ganado bovino)	Valdivia JA y otros ⁽²⁴⁾
<i>Mycobacterium taurus</i>	Tejido de lesiones (vísceras-ganado bovino)	Valdivia JA y otros ⁽²⁴⁾
<i>Mycobacterium armentum</i>	Tejido de lesiones (vísceras-ganado bovino)	Valdivia JA y otros ⁽²⁴⁾
<i>Mycobacterium cubense</i>	Cultivo de remolacha (suelo)	Valdivia JA y otros ⁽²⁵⁾

Otros estudios realizados en el laboratorio con fines diagnósticos han permitido conocer las especies que se han mantenido circulando con mayor frecuencia de aislamiento en Cuba, tanto en la población inmunocompetente como en individuos inmunocomprometidos, mayoritariamente especies pertenecientes a los grupos III y IV (clasificación de Runyon). Entre estas predominan las las pertenecientes al

complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* y al *Mycobacterium fortuitum* respectivamente. Estos resultados concuerdan con los descritos en la literatura científica revisada.^(30,31,32,33,34,35,36,37) Se debe destacar el incremento de las infecciones extrapulmonares causadas por estas especies no tuberculosas.^(38,39,40,41,42)

Los estudios realizados en el LNRI-TB-Lepra-Micobacterias también han permitido reportar importantes hallazgos de casos clínicos encontrados tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunodeficientes, como es el caso de las personas viviendo con el VIH (PVVIH).

En la figura 1 se presentan algunos de estos inusuales casos clínicos en pacientes inmunocomprometidos.^(43,44,45,46)

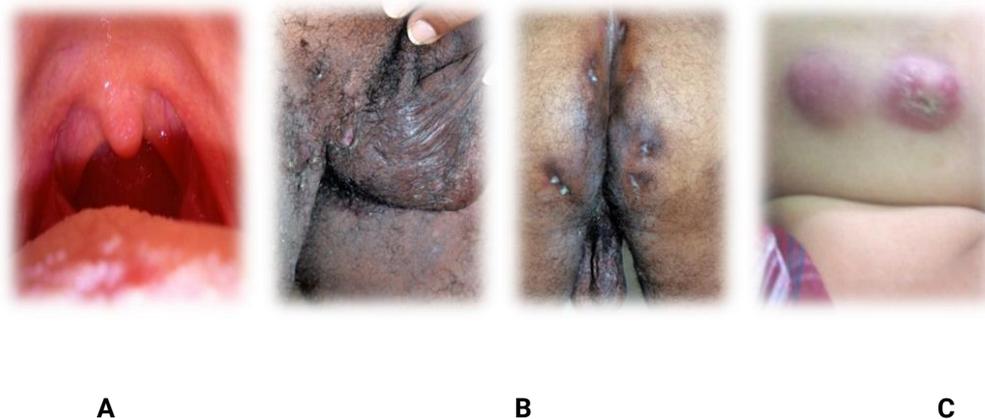


Fig. 1 – Micobacteriosis extrapulmonar en pacientes inmunocompetentes. A: Micobacteriosis orofaríngea por *M. malmoense*,⁽⁴⁶⁾ B: Linfadenitis bilateral-perianal por *M. avium-intracellulare*,⁽⁴⁵⁾ C: Linfadenitis submaxilar en niño por *M. fortuitum*.⁽⁴⁴⁾

Posterior a la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el mundo la asociación de MNT a diferentes patologías ha aumentado significativamente, y Cuba no quedó ajena a este incremento. Varios han sido los trabajos realizados en el LNRI-TB/Lepra/Micobacterias con fines diagnósticos que reflejan este aumento. Respecto a los hallazgos encontrados en PVVIH, estos reafirman la importancia de realizar el diagnóstico oportuno para evitar la diseminación de la infección la cual puede tener fatales consecuencias, debido a la predisposición que presentan por

el deterioro de su sistema inmunológico. Alguno de estos inusuales casos de micobacteriosis extrapulmonar se muestra en la figura 2.

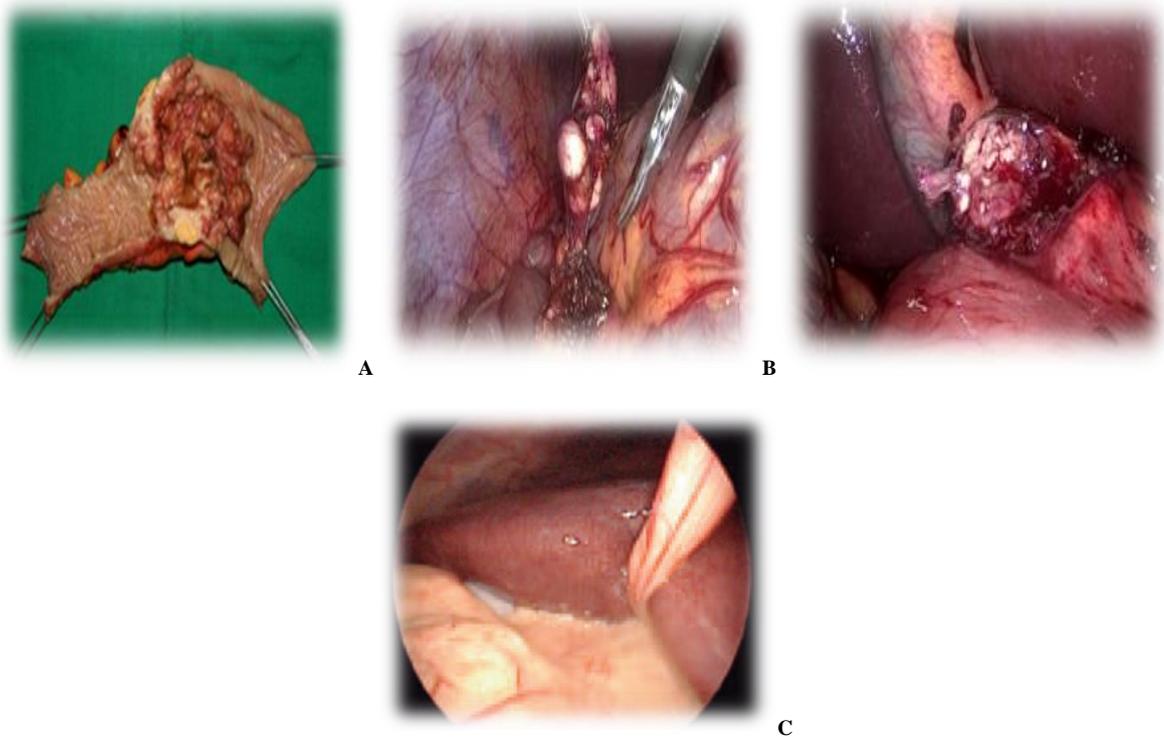


Fig. 2 – Micobacteriosis extrapulmonar en pacientes VIH/sida. A: Ganglio cervical seccionado con focos necróticos de aspecto caseoso por *M. szulgai*,⁽⁵¹⁾ B: Granuloma peritoneal por *M. avium-intracellulare*,⁽⁵²⁾ C: Imágenes laparoscópicas de granulomatosis hepática, por *M. malmoense*.⁽⁵³⁾

Por todo lo anterior es sumamente importante recomendar a los especialistas que deben darle mayor relevancia clínica a este tipo de infección, tanto pulmonar como extrapulmonar, ser más consecuentes en la búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR).^(47,48,49,50,51,52,53)

Discusión

Entre las MNT son muchas las especies ya reportadas en la literatura como agente causal de infecciones en humanos tanto pulmonar como extrapulmonar.

Precisamente, el hecho de que estas especies se aislen de múltiples fuentes de la naturaleza, que se consideren patógenas en determinadas circunstancias, y que no sean de declaración obligatoria, ha atentado en contra el esclarecimiento de la epidemiología de la infección provocada por estos agentes.

La distribución de las MNT sigue parámetros regionales; sin embargo, la literatura científica ha demostrado que en la mayoría de las zonas geográficas prevalecen las especies de crecimiento lento pertenecientes al complejo *M. avium-intracellulare* (MAI), y las de crecimiento rápido pertenecientes al complejo *M. fortuitum*, tanto en infecciones pulmonares como extrapulmonares.^(54,55,56)

Las MNT infectan frecuentemente a personas con enfermedades preexistentes, condiciones que las hacen más vulnerables. Son varios los factores de riesgo que influyen en este tipo de infección; factores conductuales como fumar, consumo excesivo de alcohol, exposición a aerosoles (por ejemplo, trabajos en agricultura y la minería), a partir de la ingestión o contacto con aguas contaminadas, así como con material quirúrgico infectado, y factores genéticos que incluyen fibrosis quística, deficiencia de -1-antitripsina, deficiencias en la producción de proteínas de señalización inmunitaria, entre otros. Otro aspecto de interés son los factores de patogenicidad de estos microorganismos; en este sentido, se ha comprobado que las especies con morfología de colonias rugosas presentan mayor patogenicidad que las colonias lisas (rasgo fenotípico debido a cambios en la composición lipídica de la pared).⁽⁵⁴⁾

La incidencia y prevalencia de las MNT tanto en infección pulmonar como extrapulmonar está aumentando significativamente en el mundo, incluso en personas sin factores de riesgo conocidos.^(54,55,56,57) El desarrollo de las nuevas técnicas diagnósticas analíticas y moleculares en los laboratorios de Micobacteriología ha sido un factor importante el cual ha influido positivamente, con el consiguiente mayor número de aislamientos microbiológicos e identificación más rápida y exacta. También es importante tener en cuenta la resistencia natural de estas especies a los antibióticos más comúnmente utilizados, con el fin de proveer el tratamiento específico a cada paciente, de ahí la importancia del diagnóstico oportuno para evitar diseminación de la infección.^(55,57)

Hay que señalar que las micobacteriosis representan un verdadero reto por el complejo diagnóstico y tratamiento sobre todo en el caso de la enfermedad pulmonar. Esto se debe a la similitud de síntomas, signos clínicos y radiológicos que presentan respecto a los de TB. Además, por la dificultad en la identificación microbiológica. Esta no se realiza de manera rutinaria en todos los laboratorios y centros hospitalarios, por las complejidades en el uso de métodos de identificación fenotípicas, bioquímicas, analíticas o moleculares, pues la infraestructura de los laboratorios muchas veces es insuficiente para desarrollar estas técnicas diagnósticas.^(2, 56,57,58)

Considerando que cada especie de MNT presenta características genéticas, bioquímicas y metabólicas diferente, esto le confieren resistencia natural o adquirida hacia los fármacos comúnmente utilizados, lo que puede entorpecer la decisión terapéutica llevando a utilizar esquemas prolongados de tratamiento, posibilitando el desarrollo de resistencia antimicrobiana y efectos adversos indeseables en los pacientes.^(4,57)

Conclusiones

Este trabajo demuestra el avance del LNRI-TB/Lepra/micobacterias del IPK en la taxonomía, diagnóstico y vigilancia. Estos estudios han permitido conocer las especies no tuberculosas circulantes en la población tanto inmunocompetente como inmunocomprometida. Además, demostraron el avance científico-tecnológico que ha logrado el laboratorio con la aplicación de técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad-especificidad, que logran acortar el tiempo diagnóstico. Ello beneficia al paciente, pues puede comenzar tempranamente el tratamiento específico y evita la diseminación de la infección. Los casos inusuales de micobacteriosis expuestos en este trabajo demostraron que los especialistas deben darle mayor relevancia clínica a este tipo de infección, y ser más consecuentes en la búsqueda de BAAR tanto en muestras pulmonares como extrapulmonares.

Agradecimientos

Agradecimiento especial al Dr. JA Valdivia Alvarez (†), Dr. R Suárez Méndez (†), Dra. C Ferrá Salazar, Dr. E Montoro, Dr Avilio Laguna Granja, Dr. PL Valero-Guillén, Dr. G Fleites González, Tec. M A Echemendía Font, personas que siempre me dieron su ayuda incondicional. Al Centro Nacional de Investigaciones Científicas (CNIC), la Universidad de Murcia, España, en fin, a todo el personal que de una forma u otra me ha ayudado a materializar estos resultados durante todos estos años.

Referencias bibliográficas

1. Valdivia JA, Jiménez CA, Ferrá C, Mederos LM, Echemendía M, Mazón D. El Laboratorio Nacional de Referencia de Micobacteria y Tuberculosis dentro de la lucha antituberculosa en Cuba. Rev Cubana Med Trop. 1988;40:51-66. DOI: <https://doi.org/1014.15.12345>
2. Montoro EH, Díaz R, Lemus D, Mederos LM, Valdés I, Martínez MR, et al. El Laboratorio Nacional de Referencia y su contribución a la eliminación de la tuberculosis en Cuba. Rev Cub de Salud Púb 2012 [acceso 02/01/2023];38(2):214-29. Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/215/443>
3. Valdivia JA, Ferrá C, Olivares E, Gutiérrez AM. Micobacterias no tuberculosas en pacientes sintomáticos de Ciudad de La Habana. Rev Cub Med Trop. 1985 [acceso 02/01/2023];37(3):231-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3916247/>
4. De Armas Y, Capó V, Mederos LM, Díaz R, Hengge UR. Simultaneous isolation of *Mycobacterium gastr*y and *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human Immunodeficiency Virus Infection. Infect Dis Clin Pract. 2009;17(5):344.5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/IPC.0b013e3181917839>
5. Mederos LM, Reyes A, Rodríguez P, Valdés L, Sardiñas M, Martínez MR, et al. Coinfección por *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium tuberculosis* en

paciente con el síndrome de inmunodeficiencia humana. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2014;31(4):788-92. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2014.314.135>

6. Patrón-Ordóñez G, Llanos-Tejada F, Benítez-Gambo D, Espinoza-Chiong C. Coinfección por *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium tuberculosis* en un paciente con Síndrome de Cushing exógeno y otras comorbilidades. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2020;37(4):762-6. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.374.5296>

7. Valdivia JA, Suárez-Méndez R, Echemendía M. *Mycobacterium 'habana'* probable nueva especie dentro de las especies no clasificadas. Bol Hig Epidm. 1971 [acceso 02/03/2023]; 9(2):65-73. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S0864-3466201200020000400043&lng=es&pid=S0864-34662012000200004>

8. Valdivia JA. *Mycobacterium 'habana'*: clinical and epidemiological significance. Ann Soc Belg Med Trop. 1973 [acceso 02/04/2023];53:263-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S0864-3466201200020000400043&lng=es&pid=S0864-34662012000200004>

9. Martínez J, Hernández I, Echemendía M, Rodríguez H, Yglesias A, Díaz A. *Mycobacterium "habana"* TMC 5135 as a vaccine candidate against tuberculosis: In vitro studies. Int Journal Microbiol 2018;7(4):343-46. DOI: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_131_18

10. Mederos LM, Laguna A, Echemendía MA, Valdivia JA. Estudio comparativo de las fracciones lipídicas de las cepas 220, 337 y 493 del *Mycobacterium 'habana'* y las cepas I, II y III del *Mycobacterium simiae* por Cromatografía en Capa Delgada. Rev Cub Med Trop. 1982 [acceso 24/02/2023];34(3):38-43.

11. Mederos LM, Laguna A, Echemendía MA, Valdivia JA. Aplicación de la técnica de Cromatografía en Capa Delgada a 32 cepas del *Mycobacterium 'habana'*. Rev Cub Med Trop 1985 [acceso 30/01/23];37(2):41-5.

12. Mederos LM, Laguna A, Echemendía MA, Valdivia JA. Estudio comparativo de las fracciones lipídicas de las cepas 220, 337 y 493 del *Mycobacterium 'habana'* y

las cepas W55, 1595 y 7729 del *Mycobacterium simiae* aplicando las técnicas de TLC y HPLC. Rev Cub Med Trop. 1987 [acceso 24/02/2023];39(3):24-8.

13. Mederos-Cuervo LM, Álvarez E, Rosado A, Correa M, Reyes M, Valdivia JA. Análisis de ácidos grasos de cepas de *Mycobacterium 'habana'* y *Mycobacterium simiae*. Rev Cubana Med Trop. 1999 [acceso 24/02/23];51(2):106-15. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v51n2/mtr08299.pdf>

14. Mederos LM, Laguna A, Echemendía MA, Valdivia JA, Valero-Guillén PL. A chemotaxonomic study of 32 strains of *Mycobacterium 'habana'*. Rev. Española de Quimioterapia. 1997 [acceso 24/02/2023];10(2):13-8.

15. Mederos LM, Valdivia JA. Analysis of lipids reveals differences between *Mycobacterium 'habana'* and *Mycobacterium simiae*. Microbiology. 1998 [acceso 24/02/2023];144(3):1181-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloorg/php/reflinks.php?refpid=S0864-3466201200020000400044&lng=es&pid=S0864-34662012000200004>

16. Mederos LM, Valdivia JA, Valero Guillén PL. Lipids of *Mycobacterium 'habana'*, a synonym of *Mycobacterium simie* with vaccine potencial. Tuberculosis. 2006;86:324-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2006.03.002>

17. Mederos LM, Valdivia JA, Valero-Guillén PL. Analysis of the structure of mycolic acids of reveals a particular composition of alpha-mycolates in strain *Mycobacterium simiae* *Mycobacterium 'habana'* TMC 5135, considered as immunogenic in tuberculosis and leprosy. Microbiology. 2007;153:4159-65. DOI: <https://doi.org/10.1099/mic.0.2007/011262-0>

18. Mederos LM, Valdivia JA, Valero-Guillén PL. Glycolipid differences between *Mycobacterium 'habana'*: a vaccine candidate in tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases. 2007 [acceso 04/02/2023];11(11):572. Disponible en: <https://theunion.org/sites/default/files/2020-09/Abstract-Book-2007.pdf>

19. Mederos LM, Valdivia JA, Valero-Guillén PL. New variants of polar glycopeptidolipids detected in *Mycobacterium simiae* including *Mycobacterium 'habana'* strains, as evidence by electrospray ionization-ion trap-mass

spectrometry. Journal of Applied Microbiology Journal of Applied Microbiology 105. 2008;602-14 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03796.x>

20. Gupta HP, Sing NB, Mathur IS, Gupta SK. *Mycobacterium 'habana'* a new immunogenic strain in experimental tuberculosis of mice. Indian J Exp Biol. 1979 [acceso 04/02/2023];17(11):1190-93. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S1025-028X201100030000600021&lng=pt&pid=S1025-028X2011000300006>

21. Mederos LM, Montoro EH, Bernabéu A, Linares C, Valero-Guillén PL. Structural Studies of cord factors from *Mycobacterium simiae* including *'habana'* strains related to the capacity for tumour necrosis factor alpha (α -TNF) induction. Microbiology. 2010;156:3744-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2008.03796.x>

22. Valdés I, Echemendía M, Mederos LM, Valdivia JA, Ernesto Montoro. Aspectos relevantes del uso de *Mycobacterium 'habana'* como candidato vacunal contra la tuberculosis. VacciMonitor 2011 [acceso 04/02/2023];20(3):34-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2011000300006

23. Valdés I, Mederos LM, Echemendía M, Valdivia JA, Montoro E. *Mycobacterium 'habana'* as a live vaccine candidate against TB. En: Nor N, Acosta A, Sarmientos ME (eds.). The Art and Science of Tuberculosis Vaccine Development. 2nd edition. Malaysia: Oxford Fajar Sdn. Bhd (008974-T);2014.

24. Valdivia JA, Ferrá C, Echemendía M, Dumas S. Estudio de 16 cepas de micobacterias cromogénicas de crecimiento rápido. Rev Cub Med Trop 1975;27(2):213-2.

25. Valdivia JA, Inerarty M, Echemendía M. *Mycobacterium cubense* nueva especie pigmentada de crecimiento lento. Rev Cub Med Trop. 1979 [acceso 04/02/2023];31(3):283-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/395586/>

26. Mederos LM, Ferrá C, Misas C, Valdivia JA. *Mycobacterium cubense*. Estudio comparativo por Cromatografía en Capa Delgada (TLC). Rev Cub Med Trop. 1985;35(2):40-42.
27. Mederos LM, Laguna A, Echemendía MA, Valdivia JA. Estudio de un grupo de micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido incluyendo 3 nuevas especies micobacterianas utilizando las técnicas de TLC y de HPLC. Rev Cub Med Trop. 1987;39(2).
28. Mederos LM, Laguna A, Echemendía MA, Valdivia JA. Estudio del *Mycobacterium cubense* especie micobacteriana aislada de la remolacha. Rev. Ciencias de la Agricultura 1990;40(2).
29. Ferrá C, Mederos LM, Fonseca M, Valdivia JA. Estudio taxométrico de especies del género *Mycobacterium* aisladas en Cuba. Rev Cubana Med Trop. 1996 [acceso 04/02/2021];48(2):96-101. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601996000200003
30. Mederos LM, Ferrá C, Gutiérrez AM, Valdivia JA. Identificación de micobacterias no tuberculosas (MNT) por pruebas bioquímicas. Rev. CNIC. 1995 [acceso 04/02/2021];26(no. Especial). Disponible en: <https://revista.cnic.edu.cu>
31. Mederos LM, JeanLouis F, Perovani MA, Montoro EH. Identificación de Micobacterias no tuberculosas en pacientes VIH/SIDA por métodos convencionales y de fracciones de ácidos micólicos. Rev Soc Venezolana de Microbiología. 2007 [acceso 04/02/2021];27:50-3. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562007000100010
32. Mederos LM, Fofana S, Perovani MA, Sardiñas M, Matoro EH. Identificación de especies micobacterianas en Cuba. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica 2007 [acceso 4/2/20]; 2:142-145. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/avft/v26n2/art13.pdf>

33. Yzquierdo S, Mederos LM, Díaz A, Echemendía M, Montoro EH. Aplicación de RPC-PLFR en el diagnóstico de micobacterias no tuberculosas. *Rev Chil Infect.* 2007;24(5):391-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182007000500007>
34. Mederos Cuervo LM, Sardiñas Aragón M, García León G, Guerra Rodríguez JC, Martínez Romero MR, Díaz Rodríguez R. Aspectos Clínicos y aislamientos de micobacterias ambientales en muestras pulmonares y extrapulmonares. *SIIC.* 2014 [acceso 04/02/2021];21(1):35-9. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/dato/sic/211/141440.pdf>
35. Mederos LM, Sardiñas M, García G, Martínez MR, Reyes A, Díaz R. Frecuencia de aislamiento del género *Mycobacterium* en muestras de orina. *Rev Chilena Infectol.* 2015 [acceso 04/02/2021];32(5):591-2. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v32n5/art18.pdf>
36. Mederos Cuervo LM, Fleites González G, Guerra Rodríguez JC, Martínez Romero MR, Sardiñas Aragón M, García León G, *et al.* Importancia diagnóstica de las infecciones extrapulmonares causadas por el género *Mycobacterium*. *Rev Cub Med Trop.* 2015 [acceso 04/02/2021];67(3):41-4. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602015000300010
37. Mederos Cuervo LM, Martínez Romero MR, Sardiñas Aragón M, García León G, Concepción Acosta CM, Díaz Rodríguez R. Utilidad del cultivo rápido en medio líquido Bact/Alert 3D en el diagnóstico micobacteriano de muestras clínicas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica.* 2016 [acceso 04/02/2021];35(3):77-82. Disponible en: <https://ve.scielo.org/pdf/avft/v35n3/art03.pdf>
38. Sardiñas Aragón M, Mederos Cuervo LM, García León G, Martínez Romero MR, Lemus Molina D, Díaz Rodríguez R. Identificación rápida de Micobacterias no tuberculosas en Cuba por las técnicas *GenoType Mycobacterium* CM/AS. *Neumol Cir Torax.* 2019;78(3):290-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.35366/NT193E>
39. Mederos LM, Sardiñas M, García G, Martínez MR, Díaz R. Identificación de especies micobacterianas ambientales u oportunistas en pacientes sintomáticos

y con VIH/sida. Salud (i) Ciencia. 2020 [acceso 01/03/2023];24:12-8. Disponible en: www.siicsalud.com/saludciencia/index.php

40. Mederos Cuervo LM, Sardiñas Aragón M, García León G, Martínez Romero MR, Castaño Araujo O, Reyes Pérez A, *et al.* Importancia diagnóstica de las infecciones genitourinarias producidas por el género *Mycobacterium* procedentes de pacientes sintomáticos y viviendo con VIH/sida. Rev. CENIC Cienc. Biol. 2021 [acceso 01/03/2023];52(2):137-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v52n2/2221-2450-rccb-52-02-146.pdf>

41. Mederos LM, Sardiñas M, García G, Martínez MR, Díaz R. Linfadenitis por *Mycobacterium* en pacientes inmunocompetentes y viviendo con VIH/sida. Rev Cub Med Trop. 2022 [acceso 4/2/22];74(1):e768. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v74n2/1561-3054-mtr-74-02-e768.pdf>

42. Mederos Cuervo LM, Sardiñas Aragón M, García León G, Martínez Romero MR, Díaz Rodríguez R. Aplicación del hemocultivo como medio diagnóstico en la micobacteriosis diseminada. Rev. CENIC Cienc. Biol. 2022 [acceso 01/03/2023];53(1):80-6. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rccb/v53n1/2221-2450-rccb-53-01-80.pdf>

43. Mederos LM, Rodríguez F, Cabrera J, Montoro EH. Reporte de *Mycobacterium avium-intracellulare* asociado a micobacteriosis renal. Rev Cub Med Trop. 2003 [acceso 01/03/2023];55:58-60. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v55n1/mtr12103.pdf>

44. Mederos LM, Rodríguez ME, Montoro EH. Adenitis submaxilar en niño inmunocompetentes causada por *Mycobacterium fortuitum*. Folia Dermatológica Cubana. 2007 [acceso 01/03/2023];1(1):24-7. Disponible en: <https://revfcd.sld.cu>, <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/cum-35874>

45. Mederos LM, Blanco O, Fleites G, Acosta MA, Castro O. Escrofulosis inguinal bilateral diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare* en paciente inmunocompetente. Salud y Ciencia. 2013 [acceso 01/03/2023];20:304-6. Disponible en: <https://siicsalud.com/dato/casiic.php/137737>

46. Mederos LM, Rodríguez F, Pomier O, Reyes A, Sardiñas M, García G, *et al.* Micobacteriosis por *Mycobacterium malmoense* en el tracto orofaríngeo en un paciente inmunocompetente. Salud y Ciencia. 2016 [acceso 01/03/2023];22:57-60. Disponible en: www.siicsalud.com/des/expertos.php/152279
47. Mederos LM, Rodríguez F, Cabrera J, Montoro EH. Micobacteriosis diseminada asociada al complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), en paciente infectado con el virus de inmunodeficiencia humana. Rev Cub Med Trop. 2003 [acceso 01/03/2023];55:126-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602003000200014
48. Mederos LM, Pomier O, Trujillo A, Fonseca C, Montoro EH. Linfadenitis por *Mycobacterium malmoense* en paciente SIDA. Rev Chil Infect 2004 [acceso 01/03/2023];21:229-23. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rci/v21n3/art07.pdf>
49. Mederos LM, Pérez D, González D, Montoro EH. Linfadenitis ulcerativa por *Mycobacterium fortuitum* en un paciente con sida. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005 [acceso 01/03/2023];23:573-7. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220525108>
50. Mederos LM, Fonseca C, Valdés L, Pérez D, Pomier O, Montoro EH. Infección diseminada por *Mycobacterium malmoense* en un paciente con sida. Salud y Ciencia. 2009 [acceso 01/03/2023];16(8):891-2. Disponible en: www.siicsalud.com/des/expertos.php/102716
51. Mederos LM, Fleites G, Capó V, De Armas Y, Acosta MA, Montoro EH. Infección diseminada por *Mycobacterium szulgai* con compromiso pulmonar y ganglionar en un paciente con sida. Salud y Ciencia. 2012 [acceso 01/03/2023];18(8):776-80. Disponible en: www.siicsalud.com/des/expertos.php/128092
52. Mederos LM, Reyes A, Rodríguez P, Valdés L, Sardiñas M, Martínez MR, *et al.* Coinfección por *Mycobacterium malmoense* y *Mycobacterium tuberculosis* en paciente con el síndrome de inmunodeficiencia humana. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2014;31(4):788-92. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2014.314.135//www.scielo.org.pe>

53. Mederos Cuervo LM, Fleites G, Acosta MA, Romero JM, Valdés L, León R, *et al.* Micobacteriosis peritoneal por *Mycobacterium avium-intracellulare* en paciente con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Salud y Ciencia. 2017 [acceso 04/02/2023];2:352-6. Disponible en: www.siic.info/dato/experto.php/153342
54. Esteban J. Epidemiología (frecuencia, distribución, hábitat, transmisión) y aspectos microbiológicos y taxonómicos de las micobacterias no tuberculosas. Rev Enf Emerg. 2019 [acceso 29/3/2020];18(3):131-4. Disponible en: <https://www.enfermedadesemergentes.com>
55. Falkinham JO. Ecology of Nontuberculous Mycobacteria. Microorganisms. 2021;9:2262. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112262>
56. Losa JE. Enfermedades infecciosas emergentes: una realidad asistencial. An. Sist. Sanit. Navar. 2021;44(2):147-51. DOI: <https://dx.doi.org/10.23938/assn.968>
57. Honda JR, Knight V, Chan ED. Pathogenesis and risk factors for nontuberculous mycobacterial lung disease. Clin Chest Med. 2015;36(1):1-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2014.10.001>
58. Carreto-Binaghi L, González Y, Guzmán-Beltrán S. Enfermedad pulmonar causada por micobacterias no tuberculosas: diagnóstico, tratamiento y mecanismos de resistencia a los antimicrobianos. Neumol Cir Torax. 2021;80(2):141-53. DOI: <https://doi.org/10.35366/100997>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.