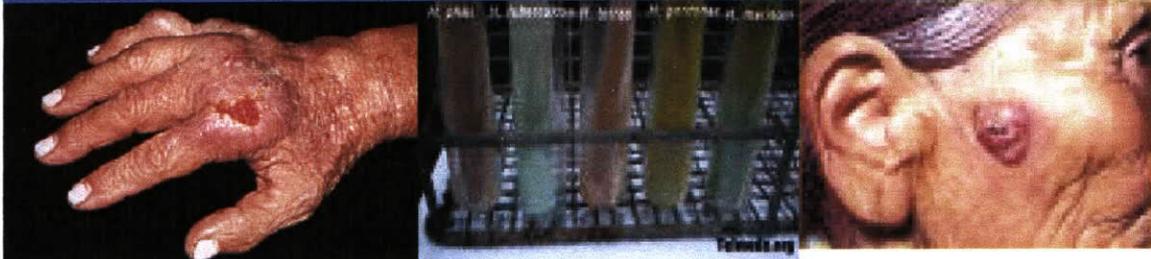


MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL  
DIRECCION DE REGULACIÓN  
PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS Y  
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**GUÍA DE MANEJO DE LAS  
MICOBACTERIOSIS AMBIENTALES  
EN EL SALVADOR.**



**EL SALVADOR, AGOSTO DEL 2008**

**AUTORIDADES DEL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
Y ASISTENCIA SOCIAL**

**DR. JOSÉ GUILLERMO MAZA BRIZUELA  
MINISTRO DE SALUD**

**DR. JOSÉ ERNESTO NAVARRO MARÍN  
VICEMINISTRO DE SALUD**

**DR. JOSÉ ROBERTO RIVAS AMAYA  
DIRECTOR DE REGULACIÓN**

**DR. HUMBERTO ALCIDES URBINA  
DIRECTOR GENERAL DE SALUD**

**DR. MARIO VICENTE SERPAS  
DIRECTOR DE VIGILANCIA DE LA SALUD**

**DRA. ENA GARCÍA  
DIRECTORA DE PLANIFICACIÓN**

**LIC. JUDITH ZÁRATE DE LÓPEZ  
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS**

## COMITÉ RESPONSABLE DE LA ELABORACIÓN DEL DOCUMENTO

- Dr. Julio Garay Ramos  
Jefe Programa Nacional de TB y  
Enfermedades Respiratorias (PNTYER)
- Lic. Marta de Abrego  
Enfermera PNTYER
- Lic. Margarita Ramírez  
Jefe Sección Tuberculosis Laboratorio  
Central
- Dra. Silvia Marroquín  
Colaboradora Técnica Medica  
Dirección de Regulación.
- Dra. Gladis de Bonilla  
Colaboradora Técnica de PNTYER
- Dr. Rolando Cedillos  
Infectólogo Hospital Nacional Rosales
- Dr. Henry Alfaro  
Neumólogo Hospital Saldaña

---

## COMITÉ RESPONSABLE DE LA VALIDACIÓN

- Dra. Marta Evelyn Echeverría  
Patóloga Hospital Saldaña
- Lic. Sandra Elizabeth Damas Vega  
Enfermera Programa TB  
Hospital Saldaña
- Lic. Gilma Aracely Rodríguez Quiroa  
Enfermera Programa TB  
Unidad de monitoreo y evaluación,  
Santa Ana
- Lic. Alicia Calderón de Lovo  
Supervisora Control de Calidad  
Hospital General ISSS
- Lic. René Guevara  
Supervisor de Laboratorio PNTYER
- Lic. Karla Vanessa de Cisneros  
laboratorio Clínico del área de ácido  
resistentes. Hospital San Miguel
- Dr. Salomón Gonzalo Monroy  
Infectólogo. Hospital General ISSS
- Lic. Yanira Meléndez  
Jefa Laboratorio. Hospital Saldaña
- Dra. Evelyn Roxana Castro Torres  
Colaboradora Técnica de PNTYER
- Dr. Mario Rafael Soto V.  
Colaborador Técnico de PNTYER

## PRESENTACIÓN

Las enfermedades ocasionadas por micobacterias constituyen sin duda un capítulo importante de la patología infecciosa humana con enfermedades tan antiguas como la Tuberculosis y la Lepra.

En esta guía, nos referiremos a una serie de micobacterias que hasta la aparición del SIDA tuvieron poca importancia como causantes de enfermedad, pero no obstante, hoy en día, constituyen un nuevo capítulo en la patogenia infecciosa de nuestro país, y cobra particular importancia para el personal de salud, para evidenciar su existencia a través de un diagnóstico clínico y microbiológico que le permita la toma de decisiones oportunas y pertinentes para favorecer la resolución del problema de salud del paciente.

Ante esta situación, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), cumpliendo con su función reguladora, con el apoyo técnico del Programa Nacional de Tuberculosis y de profesionales experimentados, ha elaborado la presente guía, que proporciona al personal de salud los lineamientos básicos para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las micobacterias ambientales más frecuentes y se convierte en un documento que oriente a los profesionales a nivel de los servicios de salud en el apoyo del diagnóstico diferencial de la Tuberculosis y de la Tuberculosis Resistente con las micobacterias ambientales.



Dr. José Guillermo Maza Brizuela  
Ministro de Salud

## ÍNDICE

I	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS	2
III.	MARCO CONCEPTUAL	3
IV.	EPIDEMIOLOGÍA	4
	1. AGENTE CAUSAL	
	2. MECANISMO DE TRANSMISIÓN	
V.	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	6
VI.	DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	10
VII.	TRATAMIENTO Y PROFILAXIS	16
VIII.	MEDIDAS PREVENTIVAS Y EDUCACIÓN EN SALUD	20
IX.	GLOSARIO	21
X.	ABREVIATURAS Y SIGLAS	22
XI.	BIBLIOGRAFÍA	23
XII.	ANEXOS	24

## I. INTRODUCCIÓN

Este documento está dirigido a todo el personal de salud, pero particularmente a aquellos que atienden a pacientes del Programa de Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, Programa de VIH / SIDA, Coinfección TB-VIH y Estrategia de Atención de Enfermedades Respiratorias (PAL) en nuestro país.

Es una guía que aporta las herramientas para orientar y actualizar los conocimientos acerca del abordaje de las micobacterias ambientales, facilitando al personal de salud el diagnóstico diferencial con la tuberculosis y permitiendo su referencia oportuna para el manejo adecuado en centros especializados.

Contiene elementos básicos, tanto teóricos como prácticos de las micobacteriosis, producto de la sistematización de experiencias de profesionales de la salud a nivel nacional, particularmente en lo relacionado a los agentes causales más frecuentes, su epidemiología, diagnóstico, tratamiento, prevención y educación en salud, que orientará la toma de decisiones del personal de salud, para lograr la curación del paciente que adolece de esta enfermedad.

## II. OBJETIVOS

### GENERAL

Brindar a los profesionales de la salud de los tres niveles de atención los criterios que apoyen la sospecha clínica, el diagnóstico y manejo adecuado de las micobacterias ambientales más frecuentes en El Salvador.

### ESPECÍFICOS:

- Informar a los profesionales de la salud sobre la frecuencia de la enfermedad por micobacterias ambientales en el país.
- Disponer de una guía clínica que permita al trabajador de salud evaluar y orientar el diagnóstico diferencial tanto clínico como microbiológico de las micobacterias ambientales.
- Conocer en forma general el tratamiento de la enfermedad por micobacterias ambientales para referir oportunamente al paciente para su manejo individual y especializado.

### III. MARCO CONCEPTUAL

Hoy día, las enfermedades producidas por micobacterias ambientales, han cobrado relevancia clínica a raíz de la epidemia mundial del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), del avance en la identificación de las mismas y en algunos países por los logros en el control de la tuberculosis (TB). En nuestro país, son enfermedades poco frecuentes y no son de notificación obligatoria en el sistema de información epidemiológica institucional, ya que las micobacterias ambientales no son transmisibles de persona a persona.

Desde hace 50 años se han descrito cuadros clínicos por estas micobacterias parecidos a la TB, y que, dado su comportamiento peculiar in vitro se les denominaron micobacterias “atípicas”, aunque también se conocen bajo los nombres de “micobacterias no tuberculosas”, “micobacterias diferentes a M. Tuberculosis”, “micobacterias oportunistas”, “micobacterias no clasificadas” o “micobacterias anónimas” sin embargo, podríamos considerar que el nombre más adecuado para estos microorganismos es el de “micobacterias ambientales”, ya que todas están ampliamente distribuidas en el ambiente.

Durante muchos años la descripción de las enfermedades producidas por estos microorganismos, era un hecho ocasional y casi anecdótico la gran mayoría de veces, ligado a situaciones de inmunodeficiencia, lo que dio la pauta para hacer mayor investigación a fin de clasificarlas adecuadamente. Así, Runyon ideó una clasificación de las micobacterias, que estaba basada en características sencillas de observar: el tiempo de crecimiento y la pigmentación de las colonias.

En la actualidad existe una clasificación mucho más práctica para los profesionales de la salud, ya que además de tomar en consideración los aspectos microbiológicos anteriores, abarca los órganos que afectan y las enfermedades que producen (anexo 1). Toda esta diferenciación resulta de trascendental importancia ya que las

micobacterias ambientales en general no responden al tratamiento antituberculoso, por lo que deben establecerse algunas pautas para la selección del tratamiento más adecuado a realizar en hospitales especializados y por personal experimentado, quienes deben evaluar cada caso y correlacionar los datos clínicos, radiológicos y microbiológicos para utilizar racionalmente los recursos con los que se cuentan a nivel institucional y garantizar el éxito del tratamiento al paciente.

#### IV. EPIDEMIOLOGÍA

El desarrollo de las diferentes especies de micobacterias ambientales está ligado a las condiciones en las que cada una puede subsistir, esto explica su presencia en la naturaleza y las variaciones geográficas en su distribución. Las especies más frecuentemente aisladas como “colonizantes” en una determinada zona geográfica son también las que con más frecuencia causan infecciones en los individuos de dicha área geográfica. El reservorio es en la mayoría de ellas, el agua (salada o dulce y sus sistemas de conducción), aunque también han sido encontradas en la tierra y animales.

Las enfermedades causadas por micobacteriosis, no son de declaración obligatoria en el sistema de información epidemiológico institucional, porque no existe evidencia de contagio de estos organismos de persona a persona.

En El Salvador, las especies que han sido aisladas son: el Complejo MAIS (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*), *M. chelonae*, *M. kansasii*. y algunas cepas de crecimiento rápido, demostrable a través de las pruebas de sensibilidad y tipificación, realizadas durante los años 2004-2006 (Anexo 2).

Para el año 2004, de las 56 pruebas realizadas, 39 cepas fueron *M. Tuberculosis*, 9 del Complejo MAIS (*M. avium*, *M.intracellulare*, *M. scrofulaceum*), 5 de crecimiento rápido y 1 fotocromógena (ver Anexo 2, cuadro 1).

El panorama fue muy similar en el año 2005, se obtuvo 59 cepas de *M. Tuberculosis*, 11 del Complejo MAIS (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*), 4 de crecimiento rápido y 1 fotocromógena. (ver anexo 2, cuadro 2)

En el año 2006 se realizaron 104 pruebas, de las cuales 80 cepas fueron *M. Tb*, 11 del Complejo MAIS (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*), 5 *M. chelonei*, 5 de crecimiento rápido, 1 *M. Kansasii* y 1 cepa combinada (ver anexo 2, cuadro 3)

El *M. avium* es la micobacteria ambiental que produce enfermedad con mayor frecuencia en pacientes con SIDA seguido por *M. kansasii*

## A. AGENTE ETIOLÓGICO

Las micobacterias ambientales poseen todas las características comunes al género: son bacilos aerobios, no móviles ni esporulados, con una pared rica en lípidos y por ende hidrofóbica que las hace resistentes a muchos desinfectantes y también a colorantes comunes de laboratorio como el Gram. Una vez teñidos, los bacilos se muestran resistentes a la decoloración con soluciones ácidas y de ahí el calificativo de ácido alcohol resistente.

La mayoría de las micobacterias incluyendo las ambientales crecen con lentitud y sólo se dividen cada 12 a 24 horas, pero existen muchas de crecimiento rápido.

## **B. MECANISMO DE TRANSMISIÓN**

El más aceptado es a través de la vía aerógena con la inhalación de microorganismos en aerosoles, para la afección respiratoria y su ingestión por vía digestiva en el caso de la linfadenitis en niños y en las formas diseminadas en pacientes con SIDA. En pacientes con infecciones de partes blandas con abrasiones de la piel, se ha descrito la inoculación directa de microorganismos a partir del agua. Se desconoce aún si existe un período de incubación tras la infección.

## **V. MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las micobacterias son capaces de producir cuatro síndromes clínicos principales:

- Enfermedad pulmonar
- Linfadenitis
- Infecciones cutáneas, huesos, tejidos blandos e infecciones relacionadas a catéteres
- Enfermedad diseminada

### **ENFERMEDAD PULMONAR**

No es común en las personas con VIH, que por otra parte, pueden presentar colonización por estas micobacterias en sus vías respiratorias previamente afectadas por *M tuberculosis* u otras infecciones oportunistas. Esta colonización afortunadamente no requiere tratamiento.

La afectación pulmonar crónica, de presentación variable e inespecífica, es una de las formas más frecuentes y su síntoma principal es la tos crónica, asociada o no a

fiebre. Los pacientes pueden presentar además pérdida de peso significativa, hemoptisis, disnea de grado variable. En pacientes sin SIDA, es con frecuencia, difícil diferenciar entre una TB activa y una enfermedad producida por otras micobacterias.

En pacientes que conviven con el virus del SIDA su sintomatología es variable, pero predomina la tos crónica, fiebre prolongada de origen desconocido, adenopatías, pérdida de peso, disnea, diarrea y dolor abdominal, en algunos casos lesiones dérmicas, con deterioro del estado clínico.

El hecho de ser microorganismos ampliamente distribuidos en la naturaleza sugiere cuando se aíslan, la posibilidad de contaminación o de infecciones transitorias, sobre todo en pacientes con patología pulmonar subyacente y en cuyas muestras de esputo se aíslan muy pocos microorganismos.

A este cuadro se le denomina “colonización”, caracterizado por mínimos infiltrados pulmonares, estables, no cavitados y con aislamiento esporádico de estas micobacterias en el esputo. El paciente esta relativamente asintomático, no presenta fiebre, pérdida de peso u otro síntoma de alarma que evidencien deterioro del estado clínico.

<b>Síntomas</b>	<b>Signos</b>	<b>Laboratorio</b>
Fiebre	Pérdida de peso	Anemia
Sudoración nocturna	Linfadenopatía	Elevación de Fosfatasa
Diarrea	intraabdominal e	Alcalina
Dolor Abdominal	intratorácica	
Nauseas o Vómitos	Hepatoesplenomegalia	

Entre los factores de riesgo más frecuentes asociados a dichas infecciones están el tabaquismo, existencia de patología pulmonar (EPOC), TB residual y las bronquiectasias.

## **LINFADENITIS**

La linfadenitis localizada es la forma más común de enfermedad producida por micobacterias ambientales en los niños entre 1 y 5 años en algunos lugares del mundo.

Aunque hay que tener presente la variación geográfica en su etiología, en niños cuando se trata de micobacterias ambientales, es decir no tuberculosas, en la mayor parte de los casos se trata de Complejo *M. avium* seguido de *M. scrofulaceum*. Se presentan usualmente en la cadena cervical anterior, como adenopatías unilaterales e indoloras. Los ganglios pueden crecer rápidamente y fistulizar, supurando crónicamente. El diagnóstico de la linfadenitis por micobacterias ambientales se realiza aislando el organismo en cultivos del ganglio linfático afectado.

## **INFECCIONES CUTÁNEAS, HUESOS , TEJIDOS BLANDOS E INFECCIONES RELACIONADAS A CATÉTERES.**

Todas las especies de micobacterias ambientales pueden producir infecciones de la piel y tejidos blandos, pero las más frecuentes son las de crecimiento intermedio como el *M. marinum* y las de crecimiento rápido como el *M. abscessus* , *M. fortuitum* y *M. chelonae*. Las lesiones causadas por *M. marinum* ocurren 2 a 3 semanas después del contacto de la piel lacerada con agua de piscinas o peceras contaminadas. Las lesiones con frecuencia son pápulas violáceas, pequeñas y únicas, en las extremidades superiores que progresan a úlceras superficiales costrosas. Ocasionalmente se han reportado lesiones múltiples ascendentes similares a la esporotricosis. El diagnóstico se hace por cultivo e histopatología en el contexto de una historia de exposición.

Las especies de crecimiento rápido, *M. abscessus* , *M. fortuitum* y *M. chelonae* se presentan posterior a un traumatismo, una herida punzante o fractura expuesta y se han reportado casos esporádicos de infección nosocomial posterior a cirugía cardiovascular o de mama.

Las infecciones de tendones, huesos y articulaciones, ocurren después de la inoculación directa del microorganismo por trauma, incisión quirúrgica, heridas punzantes o inyecciones. La mayor parte de pacientes no son inmunosuprimidos. Entre las micobacterias de crecimiento rápido se puede mencionar *M. fortuitum* y *M. abscessus* que pueden aparecer después de cirugía. Entre las de crecimiento lento e intermedio Complejo *M. avium* y *M. marinum*. El manejo usualmente requiere debridación quirúrgica además del antibiótico para la micobacteria particular.

Las infecciones relacionadas a catéteres son las infecciones nosocomiales más frecuentes por micobacterias ambientales y deben de considerarse cuando se ha excluido exhaustivamente bacterias más comunes mediante cultivos o tratamiento con antibióticos convencionales para el sitio de infección. Son más frecuentes en los catéteres crónicos centrales, peritoneales o de fístulas arterio-venosas. Los organismos generalmente involucrados son los de crecimiento rápido. Se manifiestan como fiebre, supuración local o bacteremia. El tratamiento consiste en remover el catéter y la antibioticoterapia .

### **ENFERMEDAD DISEMINADA.**

Este es el síndrome más común en las personas con infección por VIH avanzada, es decir SIDA, generalmente causado por *M. avium*. Puede ocurrir en pacientes transplantados o con terapia crónica con esteroides. La enfermedad diseminada es rara en inmunocompetentes.

En los pacientes con SIDA se presenta como cuadros de fiebre, pérdida de peso, lesiones en la piel y crecimiento de órganos del sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, ganglios) o simplemente cuadros de fiebre de origen por determinar. Los hallazgos en los exámenes de laboratorio son inespecíficos ( anemia, elevación de la fosfatasa alcalina) y la radiografía de tórax puede ser normal o no concluyente. El método usual de diagnóstico en los pacientes con SIDA son los hemocultivos y los cultivos de medula ósea. El Complejo *M. avium* es raro en pacientes con SIDA con

linfocitos CD4 mayores a 50 células/mm<sup>3</sup> y en el paciente con SIDA en El Salvador debe de pensarse primero en tuberculosis diseminada u otras infecciones oportunistas mucho más comunes como la histoplasmosis sistémica.

## VI. DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las micobacterias ambientales, si bien pueden ser causa de enfermedad en el hombre, en su mayoría han sido aisladas del medio ambiente, por lo que se debe tener especial cautela en asignarles el papel de agentes etiológicos de enfermedad. Sin embargo, ésta probabilidad aumenta cuando uno o más de los siguientes criterios esta presente:

- ❖ Se obtienen 3 cultivos de la misma cepa en un mismo sujeto, usualmente en ausencia de *M. tuberculosis*.
- ❖ Los cultivos obtenidos presentan un desarrollo relativamente abundante.
- ❖ Existe enfermedad comprobada.
- ❖ Se observa una mala respuesta al tratamiento antituberculoso.
- ❖ Se obtiene un cultivo puro a partir de una lesión cerrada como por ejemplo: LCR, líquido pleural o peritoneal, biopsia quirúrgica u otros; de la cual se tomó el material por manipulación estéril.

En 1959 E. Runyon propuso una división de las micobacterias aisladas más frecuentemente en el laboratorio basada en características sencillas de observar: el tiempo de crecimiento y la pigmentación de las colonias. Esa primera clasificación sigue siendo una guía de gran utilidad, especialmente para el bacteriólogo clínico y el médico. Consta de cuatro grupos y no incluye las especies típicas (*M. tuberculosis*, *M. bovis*) y las no cultivables (*M. leprae*, *M. lepraemurium*, *M. microti*, *M. paratuberculosis*)

## CLASIFICACIÓN DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES SEGÙN E. RUNYON

GRUPO	DESCRIPCIÓN
I. Fotocromógenas	Crecimiento lento. Colonias no pigmentadas en la oscuridad; los cultivos jóvenes adquieren color amarillo al exponerlos a la luz.
II. Escotocromógenas.	Crecimiento lento. Colonias pigmentadas amarillentas o anaranjadas, aunque se cultiven en la oscuridad ( <i>M. gordonae</i> , <i>M. flavescens</i> )
III. No cromógenas	Crecimiento lento. Colonias generalmente no cromógenas o débilmente pigmentadas. ( <i>M. gastri</i> , Complejo <i>M. térrea</i> )
IV. De crecimiento rápido	Desarrollan colonias en los medios de cultivo en 7 días o menos. Pueden ser o no cromógenas. ( <i>M. smegmatis</i> , <i>M. phlei</i> , <i>M. vaccae</i> )

Puesto que el objetivo es diagnosticar la enfermedad, el bacteriólogo clínico debe saber fundamentalmente caracterizar las especies patógenas o potencialmente patógenas para el hombre y diferenciarlas del resto. Considerando este hecho, Runyon publicó en 1974 la lista de "patógenos micobacterianos" para el hombre que se menciona a continuación:

- Complejo *M. Tuberculosis*
- *M. leprae*
- *M. ulcerans*
- *M. kansasii*
- *M. marinum*
- *M. simiae*
- *M. szulgai*
- Complejo *M. avium-intracellulare-scrofulaceum* (MAIS)
- *M. xenopi*
- Complejo *M. fortuitum-M. Chelonae*

## MÉTODOS DE TIPIFICACIÓN

Ninguna clasificación de micobacterias ambientales es absoluta; aún dentro de una misma especie estas cepas pueden presentar variaciones en su actividad enzimática. El bacteriólogo debe realizar las pruebas de tipificación con el mayor rigor técnico posible para limitar las causas de error. Se deben tener siempre en cuenta las condiciones detalladas para establecer un diagnóstico presuntivo de micobacteriosis. Por tanto, la correlación clínico-bacteriológica en este campo es fundamental.

En todos los casos en el estudio de una cepa se debe incluir “la prueba de sensibilidad a las drogas antituberculosas”, la que da una orientación muy útil. Las micobacterias ambientales son en general resistentes naturales a la isoniacida y a otras drogas antituberculosas. Es importante señalar que la correlación de la resistencia in vitro e in vivo puede variar en cuanto a la respuesta clínica de cada paciente. (El Complejo MAIS es resistente a la mayoría de las drogas, aún en pacientes sin tratamiento previo; las cepas saprófitas del grupo III de Runyon, son por lo general sensible al etambutol).

Los laboratorios que efectúan cultivos, remitirán al Laboratorio Central todos aquellos primocultivos en los cuales se deben efectuar pruebas de sensibilidad, de acuerdo a la Norma del Programa Nacional de Tuberculosis. En el Laboratorio Central, toda vez que se encuentre polirresistencia a las drogas, se estudiará la cepa realizando ante todo la prueba de niacina. Así También, deben ser enviados al Laboratorio Central aquellos cultivos en los que el aspecto o el tiempo de desarrollo de las colonias difieran a juicio del bacteriólogo de *M. tuberculosis* (ver Anexo 3).

Es importante que el laboratorio que realiza cultivo, remita al Laboratorio Central para su estudio, el primocultivo y no un subcultivo de la cepa, a fin de que:

- ❖ El laboratorio Central conozca el número de colonias del cultivo.
- ❖ No haya habido una selección de colonias de subcultivo.

- ❖ El cultivo que se envíe para tipificación debe ir acompañado de una hoja de referencia de cepas ( Anexo 4) verificando que el formulario tenga la información completa.

## **PRUEBAS RECOMENDADAS PARA IDENTIFICACIÓN DE LAS MICOBACTERIAS.**

Se recomiendan como procedimientos de rutina, algunas pruebas con las que se puede obtener la identificación, así como ubicar a la micobacteria en uno de los cuatro grupos de Runyon. Las pruebas se mencionan a continuación:

1. Observación del tiempo de desarrollo de la micobacteria. (tiempo de crecimiento).
2. Observación de la morfología de la colonia.
3. Observación de la pigmentación de la colonia.
4. Prueba de Niacina.
5. Prueba de reducción de nitratos.
6. Prueba de catalasa a 68° C.
7. Prueba de Hidrólisis del tween 80.

Estas pruebas se realizan en el Laboratorio Central. Debido a que las reacciones bioquímicas tradicionales son extremadamente lentas, pueden utilizarse otros métodos de identificación:

- HPLC (patrones de fingerprint)

- Prueba de Bactec-NAP (inhibidor selectivo del crecimiento de *M. Tuberculosis*).
- Pruebas de DNA.

Estas últimas, no se encuentran disponibles en nuestro país.

## **CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD PULMONAR POR MICOBACTERIAS AMBIENTALES.**

### **Criterios clínicos**

- Cuadro clínico compatible (tos, astenia, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea), asociado a deterioro de la situación previa del paciente (si éste padece algún tipo de enfermedad subyacente), y
- Exclusión razonable de otros procesos (tuberculosis, cáncer) que pudieran ser causantes del cuadro clínico.

### **Criterios radiológicos**

#### Radiografía simple de tórax

- Infiltrados pulmonares con o sin nódulos persistentes más de dos meses o progresivos
- Cavitación
- Nódulos pulmonares múltiples

#### Tomografía computarizada (TC) torácica de alta resolución

- Micronódulos pulmonares múltiples
- Bronquiectasias multifocales

## **Criterios bacteriológicos**

Al menos tres muestras respiratorias (esputo) disponibles en el plazo de un año:

- tres cultivos positivos con tinciones negativas, o
- dos cultivos positivos con una tinción positiva, o

Un solo lavado bronquial disponible con imposibilidad de obtener muestras de esputo:

- cultivo positivo con tinción de BAAR positiva 2 o 3 (+)
- cultivo positivo con crecimiento de 2 o 3 (+)

Biopsia tisular:

- cultivo positivo de biopsia broncopulmonar
- granulomas y/o bacilos ácido-alcohol resistentes en biopsia pulmonar con uno o más cultivos positivos de esputo o lavado bronquial
- cultivo positivo de muestras extrapulmonares tomadas en forma aséptica.

Criterios para el diagnóstico de enfermedad extrapulmonar por micobacterias ambientales: - Ganglios.

- Infecciones cutáneas, tejidos blandos.
- Enfermedad diseminada.

En todos los casos es necesario tomar biopsia y envío de muestras a laboratorio y anatomía patológica.

En caso de pacientes deportados que ingresen al país con diagnóstico de Micobacteriosis se revisará tipificación de cepa y se referirá a los Centros Especializados para el tratamiento y seguimiento adecuado

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La principal enfermedad que debe descartarse antes de considerar el diagnóstico de enfermedad por micobacterias ambientales, es la Tuberculosis, por lo tanto **debe ser prioritario iniciar el tratamiento antituberculoso, mientras no se demuestre lo contrario.**

En caso de fracaso terapéutico de tratamiento antituberculoso de categoría I y II, debe descartarse Tuberculosis Farmacorresistente y tratarse como tal según Guía de Manejo Integral del Paciente con Tuberculosis Multiresistente.

En pacientes con SIDA también debe considerarse en el diagnóstico diferencial la histoplasmosis antes de pensar en enfermedad por micobacterias ambientales.

## VII. TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

Una vez establecidos los criterios y la certeza diagnóstica, es importante educar al paciente acerca de la enfermedad, su nula o poca contagiosidad, la larga duración del tratamiento (aproximadamente 18 meses) y sus múltiples efectos adversos.

Es importante tomar en cuenta los factores de riesgo y de pronóstico, el tipo de lesiones pulmonares presentes en la radiografía de tórax: cavernas de secuelas de tuberculosis previa, bulas, fibrosis; así como también otras enfermedades crónicas como EPOC, EPID, silicosis, tabaquismo, neoplasias y otras, que comprometan la inmunidad como las colagenopatías, estados avanzados de diabetes, insuficiencia renal crónica, receptores de trasplantes de órganos, VIH/ SIDA, uso crónico de esteroides o inmunomoduladores, etc.

La elección correcta del tratamiento varía en función de tres factores fundamentales:

- La forma de presentación clínica, (pulmonar o extrapulmonar).
- La especie de micobacteria responsable.
- El estado inmunitario del enfermo.

Muchos casos de enfermedad por micobacterias ambientales responden bien a esquemas adecuados que en general puede incluir 4 grupos de medicamentos:

- Un macrólido de última generación: claritromicina, telitromicina. Durante todo el tratamiento.
- Un aminoglucósido: estreptomina, amikacina, kanamicina. Durante por lo menos 3 meses o hasta negativizar cultivos.
- Una Quinolona fluorinada: ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina.
- Drogas antituberculosas de primera línea: rifampicina, etambutol, isoniacida. Durante todo el tratamiento.

#### ESQUEMA DE TRATAMIENTO

FASES	MEDICAMENTOS A USAR	DURACIÓN
I FASE	Con 5 drogas: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ 1 Aminoglucósido parenteral + un macrólido + 2 a 3 drogas anti TB de primera línea* o una quinolona fluorinada</li> </ul>	3 a 6 meses dependiendo de la respuesta bacteriológica.
II FASE DE CONSOLIDACIÓN	Con tres drogas: <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Un macrólido + 2 drogas de primera línea antiTB.</li> <li>➤ Un macrólido+ un medicamento de primera línea* + una quinolona fluorinada</li> </ul>	12 a 18 meses

Drogas de primera línea útiles para M. ambientales: Etambutol, Isoniacida y Rifampicina.

**Recuerde: El tratamiento se dará en hospitales especializados y será individualizado.**

En vista de lo difícil que es el diagnóstico en nuestro medio tanto de la tuberculosis diseminada como la enfermedad diseminada por el complejo *M. avium*, el tratamiento empírico con un régimen convencional de antituberculosos añadiéndole claritromicina ocasionalmente es necesario en pacientes con SIDA y conteos menores de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> con o sin terapia antirretroviral (TAR). En estos casos de TAR concomitante debe de evitarse como en el tratamiento de la Tuberculosis y el SIDA, los Inhibidores de Proteasa (Ej: Indinavir, Nelfinavir) que deberán ser reemplazados por un Inhibidor de la Transcriptasa Reversa No Nucleósido (Ej: Efavirenz). Esto debido a que la Rifampicina, un potente inductor del sistema enzimático hepático del citocromo P450, disminuye los niveles séricos de los inhibidores de proteasa por debajo de los niveles terapéuticos o cambiando Rifampicina por otra droga disponible, para no modificar el esquema antirretroviral.

Todo paciente con VIH y conteos menores de 50 linfocitos CD4/mm<sup>3</sup> idealmente debe recibir profilaxis para la enfermedad diseminada producida por el Complejo MAIS con Claritromicina o Azitromicina semanal hasta que dichos conteos asciendan sostenidamente por arriba de los 100 CD4/mm<sup>3</sup> con la TAR.

## **CRITERIOS DE SEGUIMIENTO Y CURACIÓN**

El seguimiento del tratamiento debe ser con 2 baciloscopías y un cultivo de esputo seriado cada mes.

Cuando la afectación es extrapulmonar el seguimiento debe ser clínico y/o radiológico dependiendo del caso.

El criterio de curación es cuando al final del tratamiento tenemos 3 cultivos negativos en el último trimestre del tratamiento. Pudiendo este reducirse a 12 meses cuando el cultivo se negativiza antes de los primeros 3 meses de tratamiento y que se mantenga negativo durante los próximos 9 meses.

En ocasiones es necesario prolongar la duración del tratamiento de 24 a 36 meses, cuando el cultivo se negativiza después de los 6 meses de inicio de tratamiento.

## PROFILAXIS

Al tratarse de microorganismos ambientales, es difícil evitar la exposición y no se conocen medidas eficaces para prevenir su adquisición.

En nuestro medio no se recomienda la profilaxis primaria, dada la baja incidencia de esta infección oportunista, sólo en situaciones especiales (por ejemplo, en pacientes con VIH y recuentos de CD4 persistentemente inferiores a 50cel/mm<sup>3</sup>). La profilaxis primaria puede interrumpirse en los pacientes con SIDA que reciben TAR con seguridad cuando logran mantener cifras de CD4 por encima de 100 cel/mm<sup>3</sup> durante al menos seis meses. De igual modo, si los CD4 vuelven a bajar por debajo de 50 cel/mm<sup>3</sup>, debe reiniciarse la profilaxis primaria.

Respecto a la profilaxis secundaria, los pacientes con SIDA e infección diseminada por MAC deben recibir tratamiento de por vida con claritromicina o azitromicina, rifampicina y etambutol si no recuperan su sistema inmunológico. Aunque es más discutido que en el caso de la profilaxis primaria, si con TARGA logran mantener cifras de CD4 por encima de 100 cel/mm<sup>3</sup> durante al menos 12 meses, podría retirarse la profilaxis secundaria, siempre que exista un adecuado control de la carga viral. En el caso de la infección por *M. kansasii* no es precisa la profilaxis primaria ni secundaria. En cuanto al síndrome de reconstitución inmunológica, su prevención en el caso de las micobacteriosis atípicas consiste en retrasar el inicio del TARGA hasta descartar la enfermedad por micobacterias atípicas cuando exista sospecha, iniciar el tratamiento de la infección oportunista si se confirma y en todo caso, mantener la profilaxis, si se estaba realizando, los tres meses del TARGA.

## VIII. MEDIDAS PREVENTIVAS Y EDUCACIÓN EN SALUD

Al igual que los pacientes con Tuberculosis, TB-VIH y TB/ MDR, las personas con diagnóstico de Micobacteriosis deben de ser informadas sobre su diagnóstico o sospecha diagnóstica ya que éstos deben de conocer acerca de la enfermedad, la importancia del tratamiento y cumplimiento del mismo para curarse. Asimismo explicarles que si de alguna manera su diagnóstico se modificara se le puede agregar o cambiar los medicamentos que al momento este tomando, pero que es importante de cumplimiento total al tratamiento indicado.

En el paciente con enfermedad por micobacteriosis ambientales es importante ofrecerle la prueba de VIH con la consejería respectiva, dada las características particulares de la enfermedad y del tratamiento mencionado en otras secciones de esta guía.

La educación se debe de realizar mediante consejería, de forma personalizada ya que será por este medio que se disiparán sus dudas, temores, necesidad de información y se reducirá la ansiedad del paciente. Pero también es importante hablar con la familia para que colaboren con el paciente en la curación de la enfermedad, ya sea proporcionándole apoyo emocional, así como acompañamiento del paciente para recibir tratamiento.

Es importante que el equipo de salud del hospital especializado retorne al paciente a la unidad de salud más cercana a su domicilio o a la cual lo refirió, haciendo un resumen de la patología y detallando minuciosamente las indicaciones pertinentes sobre la supervisión y el seguimiento del tratamiento ambulatorio hasta la curación del paciente.

Se le harán visitas domiciliarias durante el tiempo que dure el tratamiento a fin de garantizar la adherencia a este, así como informar al paciente que esta enfermedad no le confiere inmunidad y por tanto podría adquirirla nuevamente. De ahí la importancia de acudir al establecimiento de salud en caso que vuelva a presentar los mismos síntomas.

## IX. GLOSARIO

**CAVITACIÓN:** Formación de cavernas o cavidades en parénquima pulmonar

**COLORACIÓN GRAM:** Coloración utilizada para diferenciar bacterias Gram (-) de las bacterias Gram (+) y que pueden ser causa de enfermedades.

**LABORATORIO TIPO I:** Efectúa baciloscopías, cultivos ,pruebas de sensibilidad y pruebas de identificación de micobacterias.

**LABORATORIO TIPO II:** Realiza baciloscopías y cultivos.

**LABORATORIO TIPO III:** Examina solo baciloscopía.

**PRIMOCULTIVO:** Cultivo realizado a partir de una muestra clínica.

**PRUEBA DE NIACINA:** Prueba de laboratorio utilizada para la identificación de *M. Tuberculosis*.

**SÍNDROME:** El término se usa para designar los trastornos caracterizados por similares de síntomas etiológicamente no específicos.

**SUBCULTIVO:** Cultivo realizado a partir de un primocultivo.

## X. ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>AINE:</b>	Antiinflamatorios no esteroides
<b>BkD:</b>	Baciloscopia
<b>EPOC:</b>	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>EPID:</b>	Enfermedad pulmonar diseminada
<b>IP:</b>	Inhibidores de la proteasa
<b>ITINN:</b>	Inhibidores de transcriptasa no nucleósido
<b>LBA:</b>	Lavado bronco alveolar
<b>MA:</b>	Micobacterias atípicas
<b>MDR:</b>	Multidrogoresistencia
<b>MAIS:</b>	Complejo <i>Mycobacterium avium Intracelulare scrofulaceum</i>
<b>MAC:</b>	Complejo de <i>Mycobacterium avium</i>
<b>PCR:</b>	Reacción en cadena de la polimerasa
<b>RFLP:</b>	Polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción
<b>TAR:</b>	Tratamiento antirretroviral
<b>TARGA:</b>	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
<b>TB:</b>	Tuberculosis
<b>TB/MDR</b>	Tuberculosis multidrogoresistente
<b>SIDA:</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>VIH:</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>Z:</b>	Pirazinamida
<b>ZN:</b>	Coloración de Zielh-Neelsen

## XI. BIBLIOGRAFÍA

- Caminero José A., Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas, Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2003
  
- Casal M., Las Micobacteriosis. Su importancia en patología humana actual. Med. Clínica 1997;69:326-330
  
- Casal Manuel. Microbiología de las enfermedades infecciosas ocasionadas por micobacterias. Centro de referencia de micobacterias, Facultad de Medicina Universidad de Córdoba (España).
  
- Casal Manuel & Maria del Mar. Las micobacterias atípicas como patógenos emergentes. Centro de Referencias de Micobacterias, Facultad de Medicina Universidad de Córdoba (España).
  
- Medline Plus Enciclopedia Médica: Infección por Micobacterias Atípicas. Traducción realizada por Dr. Tango, Inc. Actualizado al 10/9/2006.

## **XII. ANEXOS**

## ANEXO 1

**Tabla 26.** Clasificación de las micobacterias ambientales aisladas en humanos, según el órgano que afectan y la patología que producen<sup>13</sup>

Enfermedad	Especie común	Geografía	Morfología	Inusuales
Pulmonar	Complejo <i>M. avium</i>	Todo el mundo	Lento crecimiento, no pigmentada	<i>M. simiae</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. fortuitum</i>
	<i>M. kansasii</i>	EEUU, Europa	Pigmentada	<i>M. celatum</i> <i>M. asiaticum</i>
	<i>M. abscessus</i>	Todo el mundo pero mayoría EEUU	Crecimiento rápido, no pigmentada	<i>M. shimodi</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. smegmatis</i>
	<i>M. xenopi</i>	Europa, Canadá	Lento crecimiento, pigmentada	
	<i>M. malmoense</i>	Norte de Europa, Inglaterra	Lento crecimiento, no pigmentada	
Linfadenitis	Complejo <i>M. avium</i>	Todo el mundo	Por lo general no pigmentada	<i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>
	<i>M. scrofulaceum</i>	Todo el mundo	Pigmentada	<i>M. kansasii</i> <i>M. haemophilum</i>
	<i>M. malmoense</i>	Norte de Europa, Inglaterra	Lento crecimiento	
Cutánea	<i>M. marinum</i>	Todo el mundo	Fotocromogena, bajas temperaturas	Complejo <i>M. avium</i> <i>M. kansasii</i>
	<i>M. fortuitum</i>	Todo el mundo, aunque mayoría EEUU	Rápido crecimiento, No pigmentada	<i>M. nonchromogenum</i> <i>M. smegmatis</i> <i>M. haemophilum</i>
	<i>M. chelonae</i> <i>M. abscessus</i>			
	<i>M. ulcerans</i>	Australia, trópicos, Africa, Asia	Crecimiento lento, pigmentada	
Diseminada	Complejo <i>M. avium</i>	Todo el mundo	Cultivos de VIH pigmentados, fotocromógena	<i>M. abscessus</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. malmoense</i>
	<i>M. kansasii</i>	EEUU	No pigmentadas	<i>M. genavense</i>
	<i>M. chelonae</i>	EEUU	No pigmentadas	<i>M. simiae</i>
	<i>M. haemophilum</i>	EEUU, Australia	Requiere hemira, bajas temperaturas y CO <sub>2</sub>	<i>M. conspicuum</i> <i>M. marinum</i> <i>M. fortuitum</i>

Fuente: Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas, Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias, 2003

## ANEXO 2

**CUADRO 1.** Pruebas de sensibilidad año 2004:

<b>CEPA</b>	<b># PRUEBAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>	<b>VIH+</b>
Complejo MAIS	9	1=IRS	
Complejo MAIS		7=IRES	
Complejo MAIS		1=IRE	
Crecimiento rápido	5	IRES	
Fotocromógena	1	IRES	
<i>M. Tuberculosis</i>	39	28= Sensibles	
		1=INH	
		2=INH-RF	
		3= RF	
		1=SM	
		4=INH-RF-SM	

Total de pruebas realizadas 56

No desarrollaron 2

**CUADRO 2.** Pruebas de sensibilidad año 2005:

<b>CEPA</b>	<b># PRUEBAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>	<b>VIH+</b>
Complejo MAIS	11	1=IRS	
Complejo MAIS		10=IRES	2
Crecimiento rápido	4	IRES	
Fotocromógena	1	IRES	
Tuberculosis	59	46= Sensibles	4
		1=IRES	
		5=INH-RF	
		3=RF	1
		2=INH-SM	
		2=INH-RF-SM	

Total de pruebas realizadas 80

*Repetidas 3*

**CUADRO 3.** Pruebas de sensibilidad año 2006:

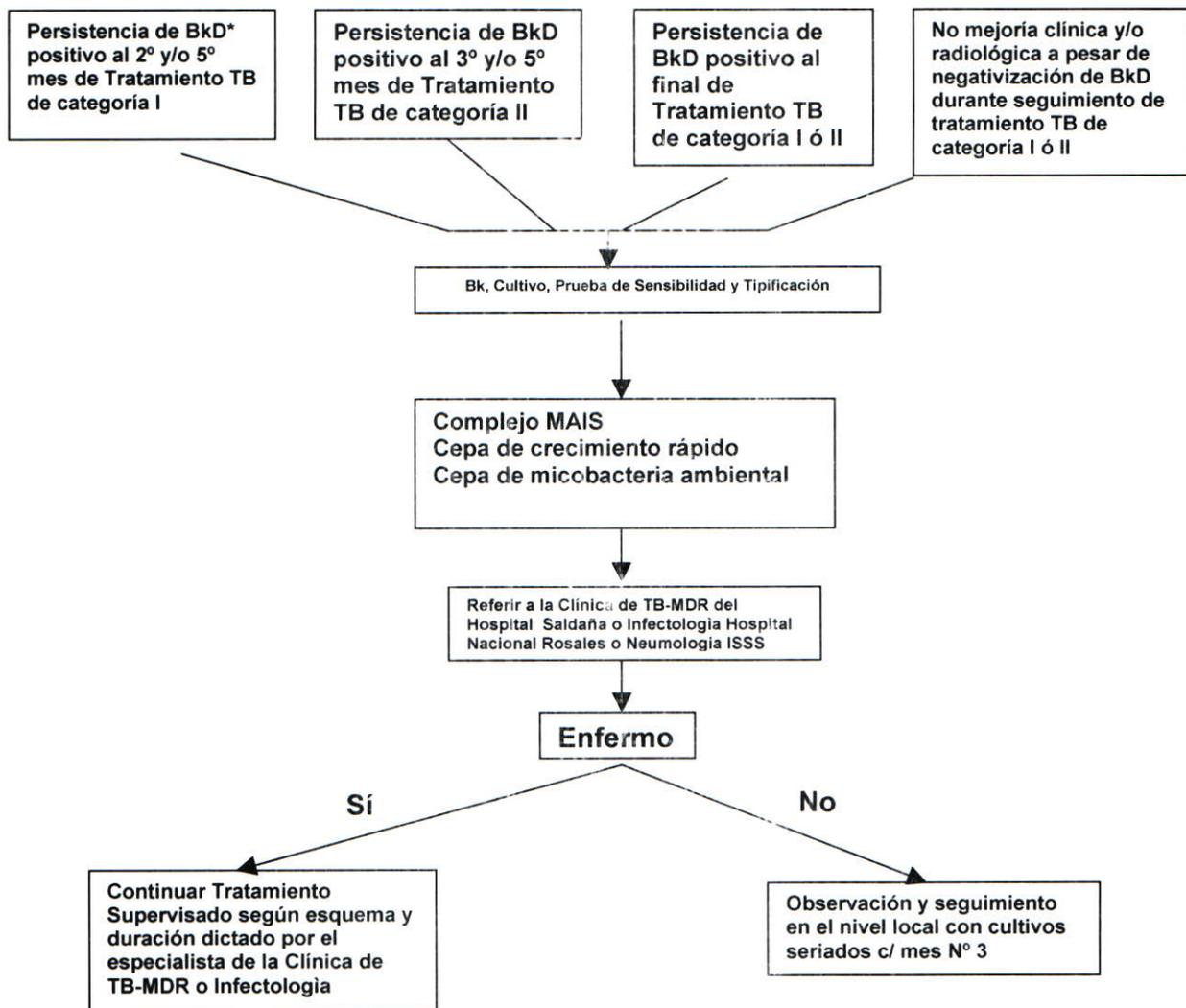
<b>CEPA</b>	<b># PRUEBAS</b>	<b>RESISTENCIA</b>	<b>VIH+</b>
Complejo MAIS	11	1=IRS	
Complejo MAIS		9=IRES	
Crecimiento rápido	5	IRES	
<i>M. Chelonei</i>	5	IRES	
<i>M. Kansasii</i>	1	INH-SM	
Cepa Combinada	1	M. TB= Sensible C. MAIS= IRS	
<i>M. Tuberculosis</i>	80	62 = Sensibles	12
		3=IRS	
		1=INH-SM	4
		9=IRF	
		5=SM	

Total de pruebas realizadas 104

Cepa Invalidada= 1 (No desarrolló)

## ANEXO 3

### Flujograma



\*BkD: Baciloscopia.

**Nota:** En pacientes deportados que ingresan al país con diagnóstico y tratamiento, deben ser referidos siempre al especialista respectivo del Hospital Saldaña, Hospital Rosales o del ISSS para revisión del esquema de tratamiento.

ANEXO 4

HOJA DE REFERENCIA DE CEPAS

ESTABLECIMIENTO QUE ENVIA: \_\_\_\_\_

FECHA DE ENVIO: \_\_\_\_\_

No. DE CEPA: \_\_\_\_\_ No REGISTRO: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_

MUESTRA DE: DX \_\_\_\_\_ CONTROL \_\_\_\_\_

TIPO DE MUESTRA: \_\_\_\_\_

FECHA DE SIEMBRA: \_\_\_\_\_ FECHA DE CRECIMIENTO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_

RESPONSABLE: \_\_\_\_\_

## ANEXO 5

**Tabla 1.**

### Microbiología de las enfermedades por mycobacterias

En un laboratorio convencional	En un laboratorio moderno con experiencia	En un laboratorio de referencia
<b>A. Técnicas de diagnóstico</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microscopía (ZN o fluorescencia)</li> <li>• Cultivo en medio sólido (Löwenstein o Middlebrook)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microscopía concentrada</li> <li>• Técnicas de amplificación (PCR o similar)</li> <li>• Sondas de segunda generación</li> <li>• Cultivo en medio líquido (Sistema Bactec) (Sistema Esp-II)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sólo para confirmar casos dudosos (técnicas de amplificación), o para el aislamiento de cultivos mixtos de más de una micobacteria</li> </ul>
<b>B. Técnicas de identificación</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Morfológicas</li> <li>• Bioquímicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sondas genéticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HPLC</li> <li>• Secuenciación genética</li> </ul>
<b>C. Estudio de sensibilidad a los fármacos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método de las proporciones en medio sólido a fármacos de primera línea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método de las proporciones</li> <li>• Bactec</li> <li>• Esp-II</li> <li>• Pirazinamida y fármacos de primera línea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Método de las proporciones</li> <li>• Bactec</li> <li>• Esp-II</li> <li>• Fármacos de segunda línea</li> <li>• Efecto post-antibiótico</li> <li>• Asociaciones de fármacos</li> </ul>
<b>D. Técnicas epidemiológicas</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se realizan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se realizan</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RFLP</li> <li>• Spoligotyping</li> <li>• Micobacteriófagos</li> <li>• Micobacteriocinas</li> <li>• Micovariedades enzimáticas</li> </ul>

## ANEXO 6

Tabla 2.

### Niveles de laboratorios de microbiología clínica de la tuberculosis

#### Laboratorios nivel I

- Almacén y distribución de material para toma de muestras.
- Recogida de muestras en adecuadas condiciones.
- Procesamiento de las muestras.
- Visualización microscópica.
- Envío de muestras a laboratorio nivel II.
- Control bacteriológico de tratamientos.
- Fichero abierto de enfermos.
- Estadística bacteriológica.

#### Laboratorios nivel II

- Coordinación de laboratorios nivel I.
- Adiestramiento de personal de nivel I y II.
- Recepción de muestras.
- Procesamiento de muestras
- Visualización microscópica
- Descontaminación siembra.
- Envío correcto de cultivos a nivel III.
- Pruebas preliminares de identificación.
- Control bacteriológico de tratamientos.
- Fichero abierto de enfermos.
- Estadística bacteriológica de su zona.
- Estudio de resistencia a antimicrobianos de 1ª línea (casos clínicos).

### **Laboratorio nivel III (Referencia)**

- Máxima autoridad técnica de la red.
- Actuar como nivel II de su zona y otras deficitarias.
- Centralizar la estadística bacteriológica.
- Estudios de resistencia a antimicrobianos (casos).
- Estudio de resistencia a fármacos (epidemiológicos).
- Estandarización de la sistemática a utilizar en laboratorios.
- Colección de cultivos (tipo y aislados clínicos).
- Decidir sobre material, reactivos y medios de cultivo a usar.
- Control de calidad de medios y reactivos usados.
- Formación de personal.
- Reuniones de trabajo con jefes de laboratorio.
- Fichero de enfermos.
- Conexión con laboratorios de la red.
- Conexión con las autoridades sanitarias correspondientes.
- Conexión con otros centros de referencia.
- Estudios piloto.
- Colaboración con otros centros de otros organismos.
- Mapa epidemiológico de micobacterias.
- Control de calidad de los laboratorios de la red.
- Centro de información bibliográfica y documentación.
- Elaboración de memorias anuales.
- Asesoramiento sobre técnicas.
- Investigaciones sobre el terna.
- Organización de reuniones científicas.