



Tina Herrero¹
Maria Isabel Sanjoaquin²
Miguel Lafuente^{3,4}
Luisa Margarita Cabrera⁵
María Betrán¹
Ana Maria Camón⁶

Análisis de la incidencia y epidemiología de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en el área de salud III de la comunidad autónoma de Aragón

¹Área de Neumología, Hospital Reina Sofía, Tudela, España

²Área de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

³Departamento de Métodos Estadísticos, Facultad de Ciencias, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

⁴Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI), Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España.

⁵Área de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

⁶Área de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida, España.

Article history

Received: 9 February 2023; Revision Requested: 9 April 2023; Revision received: 25 April 2023; Accepted: 1 June 2023;

Published: 17 July 2023

RESUMEN

Objetivo. Conocer la incidencia y epidemiología de micobacterias no tuberculosas (MNT) en nuestra área y la prevalencia de comorbilidades en pacientes con infección por MNT. Como objetivos secundarios, estudiamos la distribución por especies de MNT, las formas de enfermedad objetivadas y el tipo de muestra empleada para su diagnóstico.

Material y métodos. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los aislamientos de micobacterias realizados por el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2018.

Resultados. Se aislaron un total de 533 micobacterias, de las cuales 295 (55,35%) eran micobacterias tuberculosas (MTB) y 238 (44,65%) MNT. Del total de aislamientos de MNT, el 15,54% fueron considerados clínicamente significativos. Se identificaron 21 especies y las más frecuentes fueron: *M. goodii* (26,89%), *M. fortuitum* (19,75%) y *M. avium* (16,39%). El 32,72% de los aislamientos de MNT se realizaron en mayores de 70 años.

Conclusiones. Podemos confirmar que el número de aislamientos de MNT en nuestra área está siendo mayor que en periodos previos. La infección por MNT es más frecuente en varones y mayores de 70 años. La epidemiología, especialmente los factores de riesgo, de la enfermedad por MNT está cambiando.

Palabras clave: micobacterias no tuberculosas, MNT, epidemiología.

Analysis of the incidence and epidemiology of non-tuberculous mycobacterial infections in the health area III of Aragón

ABSTRACT

Objectives. The main objective of our investigation was to know the incidence and epidemiology of non-tuberculous mycobacteria (NTM) in our area and the prevalence of comorbidities in patients with MNT infection. As secondary objectives, we studied the distribution by species of MNT, the forms of disease and the type of sample used for its diagnosis.

Material and methods. A retrospective study was carried out in which all the isolates of mycobacteria carried out by the microbiology laboratory of the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa of Zaragoza during the period between January 1, 2011 and December 31, 2018 were included.

Results. A total of 533 mycobacteria were isolated, of which 295 (55.35%) were tuberculosis (MTB) and 238 (44.65%) were MNT. Of the whole MNT isolates, only 15.54% were considered clinically significant. Twenty-one species were identified being the most frequent: *M. goodii* (26.89%), *M. fortuitum* (19.75%) and *M. avium* (16.39%). 32.72% of the MNT isolates were found in people over 70 years of age.

Conclusions. We can confirm that the reported number of MNT isolates in our area is higher than in previous periods. MNT infection is more common in men and those older than 70 years. The epidemiology, especially the risk factors, of MNT disease is changing.

Keywords: nontuberculous mycobacteria, MNT, epidemiology.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la incidencia de infecciones y enfermedad por micobacterias no tuberculosas (MNT) está incrementándose a nivel global [1,2]. Las MNT son un grupo hete-

Correspondencia:

Tina Herrero Jordán

Área de Neumología, Hospital Reina Sofía de Tudela,

Carretera de Tarazona, Km. 4, 31500 Tudela, Navarra.

E-mail: tinaherreroj@gmail.com

rogéneo de más de 190 especies de bacterias, ubicuas en el medio ambiente, y que prácticamente podemos encontrar en casi cualquier localización: suelo, ríos, agua superficial, calderas, animales, alimentos... Los motivos de este aumento de incidencia no son bien conocidos. Aunque la mejora de las técnicas diagnósticas ha incrementado la detección de las MNT, no justifica por sí sola este aumento de la incidencia [1]. Otros factores como el envejecimiento poblacional, las cada vez más frecuentes enfermedades que cursan con alteraciones estructurales del árbol bronquial y el pulmón, así como defectos genéticos, tratamientos y enfermedades que alteran la función del sistema inmunitario, parecen guardar también relación con este fenómeno [1-3].

Intentar hacer una estimación realista sobre la epidemiología de las infecciones por MNT es prácticamente imposible. El hecho de que las micobacteriosis no se consideren enfermedades de declaración obligatoria (EDO), que no existan registros en cada país que recojan los aislamientos de MNT y que haya diferente distribución de especies en cada zona geográfica, se traduce en que los datos disponibles son escasos y provienen de estudios independientes realizados en distintas áreas del mundo. Esta falta de consenso la encontramos, incluso aún mayor, al acercarnos al territorio español. Si bien comunidades autónomas como Madrid y Asturias han objetivado un incremento en la incidencia de infecciones por MNT en las últimas décadas, lo contrario se ha observado en País Vasco [4-6].

Respecto a la distribución por grupos de edad y sexo, existe consenso en que son infecciones más frecuentes en pacientes de edad media y edad avanzada [2,3]. Pero los datos sobre tendencias de género difieren según el área de estudio. Mientras que, en Europa, mayoritariamente, parece ser que las infecciones por MNT son más prevalentes en hombres, ocurre lo contrario en Australia, Estados Unidos y Asia [1].

El presente estudio tiene como objetivo conocer la incidencia y prevalencia de MNT en nuestra área, la distribución por especies, las formas de enfermedad objetivadas y el tipo de muestra empleada para su diagnóstico. Otros objetivos del mismo incluían conocer la distribución por grupos de edad y género y las principales comorbilidades de nuestra población de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio. Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los aislamientos de micobacterias realizados por el Laboratorio de Microbiología del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2018. El laboratorio de nuestro centro se encarga de analizar las muestras procedentes de las Áreas de Salud Zaragoza III y Calatayud, que engloba una población aproximada de 355.600 habitantes. Se trata de una población predominantemente urbana, cuya edad media en dicho periodo se situaba en los 43,84 años y que además presentaba unas tasas del 19,96% de individuos mayores de 65 años y del 14,12% de población inmigrante [7].

De la información recopilada por el laboratorio para cada aislamiento, se recogieron los siguientes datos: tipo de muestra, método de diagnóstico y especie aislada. Los criterios empleados para considerar un aislamiento como clínicamente significativo fueron los de la American Thorax Society (ATS), la European Respiratory Society (ERS), la European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicados en su guía conjunta de 2019 [8]. En aquellos sujetos que presentaron múltiples aislamientos, simultáneos, de la misma micobacteria, solo se contabilizó el primero de ellos.

La descontaminación de las muestras se realizó por el método de descontaminación con N-Acetilcisteína y posterior concentración de la muestra. A continuación, se sembraban las muestras en medio líquido para sistema automatizado (Bact/ALERT® MP) y en medios sólidos (Coletsos y/o Lowenstein-Jensen). Los cultivos sólidos se mantuvieron en estufa a 37°C entre un mínimo de 45 días y un máximo de 60 días, mientras que el cultivo en medio líquido se descartó como negativo cuando lo indicaba el sistema prolongándose la incubación, en algunos casos, hasta los 60 días.

La identificación se realizó mediante medios genotípicos (GENOTYPE® AS y CM). Cuando una cepa no era identificada por dicho sistema se remitió al laboratorio de genética de micobacterias de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, donde se identificaron mediante la técnica de PRA.

Mediante revisión de la historia clínica de los pacientes se recogieron variables demográficas (edad y sexo) y clínicas. Las variables clínicas recogidas incluyeron los antecedentes de tabaquismo, enolismo, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), inmunodepresión (por cualquier causa excepto VIH), neoplasia activa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias, diabetes mellitus (DM), insuficiencia renal crónica, enfermedad autoinmune y pluripatología compleja (definida como pacientes con 3 o más enfermedades crónicas, simultáneas e incurables).

Análisis estadístico. Para el tratamiento estadístico de variables cualitativas se utilizó el Test Binomial Exacto para la comparación de proporciones en variables dicotómicas, el Test Exacto de Fisher en el análisis de tablas de contingencia y el test chi-cuadrado de tendencia en datos temporales. Para variables cuantitativas se emplearon técnicas de regresión gaussiana para la detección de tendencia en series temporales, y para la comparación de distribuciones se utilizaron el test de Shapiro-Wilk de normalidad y el Test de Wilcoxon o el Test de Medianas según el resultado del Test Robusto de Levene para la comparación de varianzas. Se consideraron los p-valores < 0,05 como estadísticamente significativos.

Consideraciones éticas. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) con número de referencia - C.I. PI19/486.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido en nuestro estudio se aislaron un total de 533 micobacterias, de las cuales 295 (55,35%) eran micobacterias tuberculosas (MTB) y 238 (44,65%) MNT. La distribución de las micobacterias se muestra en la Figura 1. Los 238 aislamientos de MNT procedían de muestras de 217 pacientes diferentes. Las infecciones por MNT fueron más frecuentes en hombres ($n=134$) que en mujeres ($n=83$) (61,75% vs. 38,25%, $p < 0,001$). La ratio hombre/mujer fue de 1,61 (Figura 2). La edad media fue 59,59 años (60,8 años en hombres y 57,64 años en mujeres). Encontramos el mayor número de aislamientos ($n=71$; 32,72%) en el grupo de mayores de 70 años. La distribución de los aislamientos por rangos de edad se muestra en la Figura 3.

Mientras que las cifras de aislamientos de MTB presentaron una tendencia decreciente ($p = 0,00361$), las cifras de aislamientos de MNT se mantuvieron relativamente estables. La tasa de incidencia media de infecciones por MNT en el periodo estudiado fue de 8,215 casos por cada 100.000 personas y año, siendo 2012 con 11,882 casos por cada 100.000 habitantes el año con mayor tasa de incidencia. Del total de aislamientos de MNT, 37 aislamientos (15,52%) cumplieron los criterios de la ATS y la IDSA [8], y fueron considerados clínicamente significativos, mientras que el resto se consideraron como situaciones de colonización. Entre los 37 casos considerados clínicamente significativos, 28 eran hombres (75,68%) y 9 eran mujeres (34,32%), la edad media se situó en los 68,45 años y en todos los casos se detectó algún tipo de comorbilidad (Tabla 1). MAC y *M. kansasii* fueron las especies más habitualmente implicadas en los casos de enfermedad clínicamente significativa.

La tasa de mortalidad media anual en el periodo de nuestro estudio se situó en 1,035 por cada 100.000 personas y, en total, fallecieron 30 pacientes. Por otra parte, la tasa de letalidad media fue de 12,605 muertes por cada 100 casos, alcanzando el pico más alto en el año 2014, cuando fue de 23,33 muertes por cada 100 casos. Cabe destacar que en los pacientes mayores de 70 años la tasa de letalidad aumentó hasta las 24,36 muertes por cada 100 casos.

Las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con aislamientos de MNT fueron la presencia de bronquiectasias (67,23%), tabaquismo (56,30%), pluripatología compleja (35,71%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (33,61%). El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) fue la comorbilidad menos frecuente en nuestra población (4,62%) (tabla 2).

Respecto a los aislamientos de MNT, se identificaron un total de 21 especies y 2 aislamientos en los que la micobacteria no pudo llegar a ser identificada. Las más frecuentes fueron: *M. goodii* (26,89%), *M. fortuitum* (19,75%), *M. avium* (16,39%), *M. lentiflavum* (8,82%), *M. chelonae* (4,62%) y *M. intracellulare* (4,20%). La tabla 3 muestra todas las especies aisladas en nuestro estudio. Las muestras en las cuales se aislaron las MNT fueron, mayoritariamente, de origen respiratorio (92,02%), siendo la muestra predominante el esputo (86,13%), muy por delante del aspirado bronquial (BAS) (5,04%) y del lavado broncoalveolar

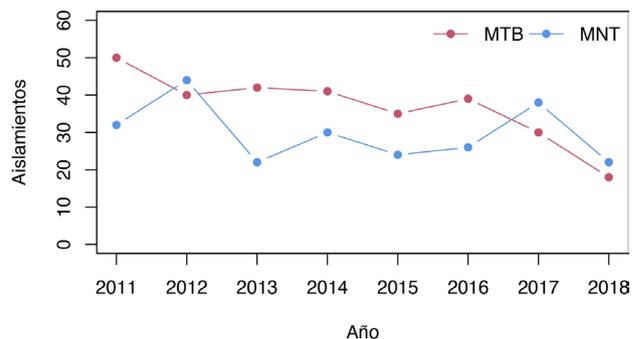


Figura 1 Evolución aislamientos MTB MNT durante el periodo 2011-2018

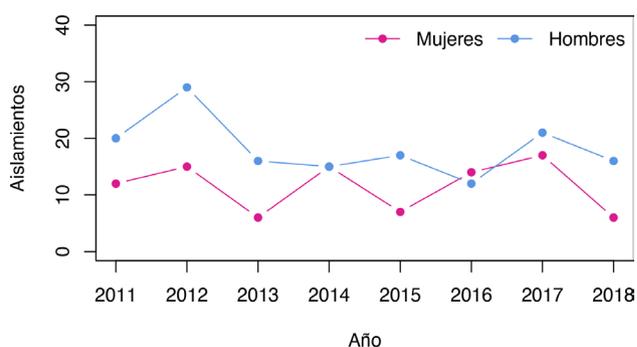


Figura 2 Aislamientos de MNT en mujeres y hombres, distribución por años

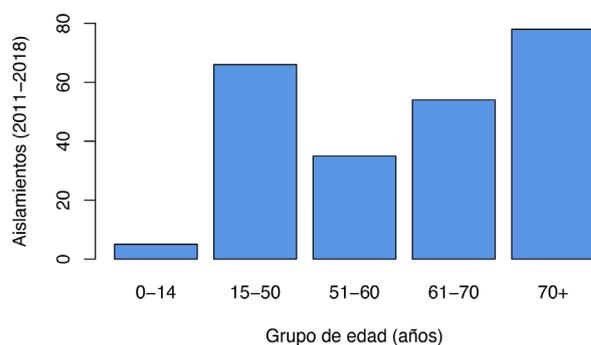


Figura 3 Distribución aislamientos MNT por rangos de edad

(BAL) (0,84%). Las muestras extrapulmonares (7,98%) incluyeron sangre, adenopatías, exudados de abscesos, orina, biopsias cutáneas, jugo gástrico y líquido pleural.

Respecto a la distribución de especies por grupos de edad, las especies aisladas con mayor frecuencia en pacientes de edades tempranas (<15 años) fueron *M. avium* (80%) y *M. gor-*

Tabla 1		Principales comorbilidades en casos de infección por MNT clínicamente significativas.	
Comorbilidad		Valor	
Bronquiectasias		30	(81,08%)
Tabaquismo		25	(67,57%)
Pluripatología compleja*		13	(35,14%)
EPOC		27	(72,97%)
Inmunodepresión (no VIH)		9	(24,32%)
Neoplasia activa		4	(10,81%)
DM		10	(27,03%)
Enolismo		4	(10,81%)
Insuficiencia Renal		5	(13,51%)
Enfermedad Autoinmune		2	(5,41%)
VIH		9	(24,32%)

*Definido como 3, o más, enfermedades crónicas, simultáneas e incurables
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: diabetes mellitus.

Tabla 2		Principales comorbilidades en pacientes con aislamiento de MNT	
Comorbilidad		Valor	
Bronquiectasias		160	(67,23%)
Tabaquismo		134	(56,30%)
Pluripatología compleja*		85	(35,71%)
EPOC		80	(33,61%)
Inmunodepresión (no VIH)		70	(29,41%)
Neoplasia activa		41	(17,23%)
DM		40	(16,81%)
Enolismo		36	(15,13%)
Insuficiencia Renal		24	(10,08%)
Enfermedad Autoinmune		19	(7,98%)
VIH		11	(4,62%)

*Definido como 3, o más, enfermedades crónicas, simultáneas e incurables
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM: diabetes mellitus.

donae (20%), mientras que en edades tardías (> 70 años) encontramos mayor diversidad siendo las especies más frecuentes *M. gordonae* (32,05%), *M. avium* (16,67%), *M. fortuitum* (12,82%) y *M. chelonae* (8,97%).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que la incidencia de MNT se

mantuvo estable durante el periodo analizado. Por contra, hubo un descenso progresivo, y mantenido, de la incidencia de MTB entre enero de 2011 y diciembre de 2018. Estos datos siguen la tendencia esperada, ya que, tanto en el resto de la comunidad autónoma, como a nivel nacional e internacional, se ha observado el mismo comportamiento [9-11].

Pese a que las cifras de incidencia parecen mantenerse estables en los años analizados, si comparamos nuestros resultados con los de otros trabajos realizados en nuestra misma área poblacional, si que observamos que las cifras absolutas de aislamientos se han incrementado respecto a las publicadas en investigaciones sobre periodos temporales anteriores [12].

En numerosos trabajos publicados sobre MNT, nacionales e internacionales, se ha constatado un cambio de tendencia en la proporción de aislamientos de MNT respecto a los de MTB [4-6,13]. En nuestra investigación, pese a que parece intuirse que ocurre algo similar, no logramos evidencia estadísticamente significativa para respaldar esta afirmación ($p=0,1359$). El tamaño poblacional de nuestra área de estudio, pequeño en comparación con los de otros trabajos, creemos que puede ser el motivo por el cual no se corrobora esta tendencia.

Al analizar los datos por grupos de edad y sexo, sí encontramos similitudes con múltiples publicaciones. La infección por MNT se detecta más en personas con edades avanzadas, específicamente en > 70 años, hecho objetivado previamente en múltiples trabajos [1-6,13]. Al poner el foco en el sexo, observamos que se aíslan más MNT en hombres que en mujeres, dato compartido con los de trabajos de otros autores realizados en diferentes áreas geográficas [1,6], pero que contrasta con los de otras zonas [3-5,14].

Respecto a las comorbilidades, las más frecuentes fueron bronquiectasias, tabaquismo, pluripatología compleja, EPOC y situación de inmunodepresión, datos similares a lo reportado por otros autores [1-3,13-15]. Respecto a pacientes con VIH, destacar que solo 11 pacientes presentaban esta comorbilidad. Si bien los primeros diagnósticos de enfermedad por MNT, que datan de las últimas décadas del siglo pasado, se realizaron en este grupo poblacional, observamos que cada vez los pacientes con VIH representan un menor porcentaje en los trabajos realizados sobre MNT (únicamente el 4,62% en nuestra serie) [15,16]. Por tanto, y dado que las tasas de nuevos diagnósticos de VIH se mantienen bastante estables, parece que la instauración de tratamientos antirretrovirales eficaces está siendo la responsable del descenso de aislamientos de MNT en pacientes con VIH [17]. El hecho de que las comorbilidades más observadas sean principalmente enfermedades crónicas, muy habituales en individuos de edades avanzadas, parece ir de la mano con el hecho de que las infecciones por MNT son también más frecuentes en este grupo de edad [2,3].

La especie de MNT más aislada en nuestro trabajo fue *M. gordonae*, lo que ya ha sido descrito previamente, no solo en trabajos de otros países europeos, sino también en otros trabajos españoles de áreas que, como la nuestra, se sitúan en la zona norte del país [5,13]. Tras esta especie, encontramos *Mycobacterium avium complex* y *M. fortuitum* como especies

Tabla 3		Especies de MNT aisladas	
ESPECIES	n	%	
<i>M. gordonae</i>	64	26,89	
<i>M. fortuitum</i>	47	19,75	
<i>M. avium</i>	39	16,39	
<i>M. lentiflavum</i>	21	8,82	
<i>M. chelonae</i>	11	4,62	
<i>M. intracellulare/ M. chimaera</i>	10	4,20	
<i>M. xenopi</i>	9	3,78	
<i>M. abscessus</i>	5	2,10	
<i>M. kansasii</i>	5	2,10	
<i>M. peregrinum</i>	5	2,10	
<i>M. mucogenicum</i>	4	1,68	
<i>M. celatum</i>	3	1,26	
<i>M. simiae</i>	3	1,26	
<i>M. neoaurum</i>	2	0,84	
<i>M. thermoresistibile</i>	2	0,84	
<i>M. porcinum</i>	1	0,42	
<i>M. scrofulaceum</i>	1	0,42	
<i>M. asiaticum</i>	1	0,42	
<i>M. mageritense</i>	1	0,42	
<i>M. smegmatis</i>	1	0,42	
<i>M. interjectum</i>	1	0,42	
Especies no identificadas	2	0,84	
Total	238	100	

más aisladas. Estos datos son bastante similares a los objetivos a nivel global y en otras áreas de España, en los que MAC es la MNT más frecuente seguida de *M. gordonae* [4,13,14].

El 15,52% de los aislamientos fueron considerados clínicamente significativos, siendo las especies más habitualmente implicadas MAC y *M. kansasii*, datos muy similares todos ellos a lo reportado sobre otras series [4,5].

Por todo ello y, dada la creciente relevancia que están adquiriendo las MNT a nivel global, y por ende las micobacteriosis, creemos necesaria la realización de estudios multicéntricos, nacionales e internacionales, que permitan una mejor comprensión de su microbiología y su comportamiento clínico. Además, consideramos también de vital importancia la creación de registros nacionales de declaración obligatoria de esta patología, tal y como ocurre con la tuberculosis, que permitan conocer su incidencia y prevalencia reales.

En conclusión, si bien no podemos afirmar que exista una tendencia de aumento de incidencia de MNT en nuestra área, sí podemos confirmar que el número de aislamientos está

siendo mayor que en periodos previos. Estas infecciones son más frecuentes en hombres y en personas mayores de 70 años.

El VIH, considerado históricamente el factor de riesgo por excelencia para estas infecciones, es una comorbilidad cada vez menos habitual. Actualmente está siendo sustituido por enfermedades crónicas, principalmente broncopulmonares, y hábitos tóxicos, generalmente en individuos de edad avanzada. Por todo ello, se intuye un cambio en la epidemiología de la enfermedad por MNT y la senectud parece que asume el protagonismo principal.

FINANCIACIÓN

Los autores del manuscrito niegan haber recibido cualquier tipo de financiación para la realización de este trabajo.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores del manuscrito declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Camarena Miñana JJ, González Pellicer R. Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, Volume 29, Supplement 5, 2011;29:66-75. doi:10.1016/S0213-005X(11)70046-5
- Larsson L-O, Polverino E, Hoefsloot W, Codecasa LR, Diel R, Jenkins SG, et al. Pulmonary disease by non-tuberculous mycobacteria - clinical management, unmet needs and future perspectives *Expert Rev Respir Med*. 2017;11:977-89. doi:10.1080/17476348.2017.1386563
- Chin KL, Sarmiento ME, Alvarez-Cabrera N, Norazmi MN, Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: current state and future management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 May;39(5):799-826. doi:10.1007/s10096-019-03771-0
- López-Roa P, Aznar E, Cacho J, Cogollos-Agruña R, Domingo D, García-Arata M, et al. Epidemiology of Non-Tuberculous Mycobacteria isolated from clinical specimens in Madrid, Spain, from 2013 to 2017. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1089-94. doi:10.1007/s10096-020-03826-7
- Martínez González S, Cano Cortés A, Sota Yoldi LA, García García JM, Alba Álvarez LM, Palacios Gutiérrez JJ. Micobacterias no tuberculosas. ¿Una amenaza emergente? *Arch Bronconeumol*. 2017;53(10):554-60. doi:10.1016/j.arbres.2017.02.014
- Pedrero S, Tabernero E, Arana-Arri E, Urrea E, Larrea M, Zalacain R. Changing epidemiology of nontuberculous mycobacterial lung disease over the last two decades in a region of the Basque country. *ERJ Open Res*. 2019. p. 00110. (ERJ Open Research; vol. 5). doi:10.1183/23120541.00110-2018
- Gobierno de Aragón, Instituto Aragonés de Estadística (IAEST). Estadísticas de población y pirámides de población de las zonas de salud. Available from: https://aplicacionesportalaragon.aragon.es/tablas/iaest/areastematicas/04_salud/poblacion-y-piramides-de-poblacion-de-las-zonas-de-salud.html

8. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J.* 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
9. Griffith DE, Aksamit T, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, Fordham Von Reyn C, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(4):367–416. doi:10.1164/rccm.200604-571ST
10. World Health Organization Global Tuberculosis Report 2022. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
11. World Health Organization Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2021.pdf>
12. Gobierno de Aragón, departamento de Sanidad. Vigilancia epidemiológica de la Tuberculosis en Aragón. Año 2021. Available from: https://www.aragon.es/documents/20127/1650151/Tuberculosis_ARAGON_2020.pdf/7f846afe-c711-0784-2c69-b7b6deaefc95?t=1637057113588
13. Macipe P. Diagnóstico microbiológico y clínico de la infección por micobacterias en pacientes del área 3 de Zaragoza 2000–2005. Influencia de la epidemiología molecular en el estudio de la tuberculosis [dissertation]. Zaragoza: Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza; 2007. 354p.
14. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Ängeby K, Bauriaud R, Bemer P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J.* 2013 2013;42:1604. doi:10.1183/09031936.00149212
15. Cassidy PM, Hedberg K, Saulson A, McNelly E, Winthrop KL. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect Dis.* 2009 Dec 15;49(12):e124–9. doi:10.1086/648443
16. Winthrop KL, Mcnelley E, Kendall B, Marshall-Olson A, Morris C, Cassidy M, et al. Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease Prevalence and Clinical Features: An Emerging Public Health Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):977–82. doi: 10.1164/rccm.201003-0503OC
17. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015 Mar;36(1):13–34. doi:10.1016/j.ccm.2014.10.002