



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

***Mycobacterium chimaera*, ¿ameaza ou realidade? Unha revisión sistemática**

***Mycobacterium chimaera*, ¿amenaza o realidade? Una revisión sistemática**

***Mycobacterium chimaera*, threat or reality?
A systematic review**

Autor/a/es/as: Saray Méndez González

Titor/a: Carlos García Riestra

Cotitor/a: Gema Barbeito Castiñeiras

Departamento: Servicio de Microbiología y Parasitología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

(Junio 2021)

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Gema Barbeito Castiñeiras por aceptar desde un principio mi propuesta y hacerme el camino más fácil. Por su paciencia y ayuda. Por ser la guía que necesitaba y haberme dado respuestas en los momentos de incertidumbre.

A la Dra. María Luisa Pérez del Molino Bernal por sus sugerencias y recomendaciones a lo largo de todo el trabajo.

A mis padres Juan y Luisa, por apoyarme siempre y recordarme que puedo conseguir todo lo que me proponga, ya que sin ellos no habría conseguido llegar hasta aquí y cumplir mi sueño.

A mi hermana Melany y mi pareja Alberto, por el apoyo incondicional

ÍNDICE:

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	9
2. INTRODUCCIÓN:.....	15
3. OBJETIVOS:.....	21
4. MATERIAL Y MÉTODOS	25
4.1. Diseño:.....	25
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	25
4.3. Selección de estudios:.....	25
5. RESULTADOS	29
5.1. Extracción y manejo de datos:	30
6. DISCUSIÓN:.....	39
6.1. Limitaciones.....	40
7. CONCLUSIONES.....	43
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	47
9. ÍNDICES COMPLEMENTARIOS	53
9.1. Índice de figuras.....	53
9.2. Índice de tablas	53

ABREVIATURAS

CDC	Center for Disease Control and Prevention
ECDC	Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades
FDA	US Food and Drug Administration
FI	Factor de Impacto
HCU	Módulos de normo-hipotermia/ dispositivos calentador-enfriador
JCR	Journal Citation Reports
MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex
MNT	Micobacterias No Tuberculosas
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse
SJR	Scimago Journal Rank
Stöckert 3T	3T
TGA	Therapeutic Goods Administration
WOS	Web of Science

1

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

RESUMEN:

Introducción:

Mycobacterium chimaera es una micobacteria no tuberculosa (MNT) perteneciente al *M. avium* complex (MAC). Fue descrita por primera vez en 2004 por Tortoli y Cols. Las infecciones por *M. chimaera* están relacionadas con infecciones diseminadas tras cirugías a tórax abierto con circulación extracorpórea, la cual se describió por primera vez en Zurich en 2011, y desde entonces los casos han ido en aumento. Dicha infección se debe a la contaminación de los dispositivos calentador-enfriador de la marca Stöckert 3T fabricados por LivaNova PLC en Alemania. Se producen por la contaminación directa de la cavidad torácica con aerosoles que contienen el patógeno. Presenta síntomas inespecíficos y un largo periodo de latencia entre 1 y 4 años, lo cual dificulta su diagnóstico. El diagnóstico de la infección se realiza mediante cultivo y se identifica mediante técnicas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa, secuenciación) en una muestra invasiva. El tratamiento consiste en la combinación de 3-4 fármacos (azitromicina o claritromicina + etambutol + rifampicina +/- amikacina o estreptomina) durante 12-24 meses. En algunos casos hay que llevar a cabo una reintervención quirúrgica, decisión que debe ser individualizada en cada paciente.

Objetivos:

Los objetivos de esta revisión sistemática son conocer el estado actual de la infección por *Mycobacterium chimaera*, establecer cuando se debe solicitar diagnóstico microbiológico, y la necesidad de control microbiológico de las unidades calentador-enfriador.

Material y métodos:

Se ha llevado a cabo una revisión sistemática de estudios realizando una búsqueda en la base de datos Pubmed. Se incluyeron los estudios publicados entre los años 2004 y 2021, en lengua inglesa o española, y que incluyan humanos.

Resultados y conclusión:

Entre las 481 publicaciones se seleccionaron 9 artículos para la realización de este estudio. Los resultados obtenidos no permiten establecer de forma clara la magnitud del brote por *M. chimaera*, ni si se debe llevar a cabo el control microbiológico periódico de los dispositivos, siendo necesario por tanto una mayor investigación de esta patología. Se han encontrado resultados en cuanto a los criterios para solicitar el diagnóstico microbiológico, y recomendaciones para prevenir la infección.

PALABRAS CLAVE:

Mycobacterium chimaera, unidades calentador-enfriador, cirugía cardior torácica, infección, endocarditis.

ASBTRACT

Introduction:

Mycobacterium chimaera is a non-tuberculous mycobacterium (NTM) belonging to the *M. avium* complex (MAC). It was first described in 2004 by Tortoli and Cols. *M. chimaera* infections are related to disseminated infections after open chest surgery with extracorporeal circulation, which was first described in Zurich in 2011, and since then the cases have been increasing. This infection is due to contamination of the Stöckert 3T brand heater-cooler devices manufactured by LivaNova PLC in Germany. They are produced by direct contamination of the chest cavity with aerosols containing the pathogen. It presents nonspecific symptoms and a long latency period of between 1 and 4 years, which makes its diagnosis difficult. The diagnosis of the infection is made by culture and is identified by molecular techniques (polymerase chain reaction, sequencing) in an invasive sample. Treatment consists of the combination of 3-4 drugs (azithromycin or clarithromycin + ethambutol + rifampicin +/- amikacin or streptomycin) for 12-24 months. In some cases, a surgical reintervention must be carried out, a decision that must be individualized for each patient.

Objetive:

The objectives of this systematic review are to know the current status of the infection by *Mycobacterium chimaera*, to establish when a microbiological diagnosis should be requested, and the need for microbiological control of the heater-cooler units.

Material and methods:

A systematic review of studies has been carried out by searching the Pubmed database. Studies published between 2004 and 2021, in English or Spanish, and including humans were included.

Results and conclusion:

Among the 481 publications, 9 articles were selected to carry out this study. The results obtained do not allow us to clearly establish the magnitude of the *M. chimaera* outbreak, or whether periodic microbiological control of the devices should be carried out, thus requiring further investigation of this pathology. Results have been found regarding the criteria to request a microbiological diagnosis, and recommendations to prevent infection.

KEY WORDS:

Mycobacterium chimaera, heater-cooler units, cardiothoracic surgery, infection, endocarditis.

RESUMO:**Introducción:**

Mycobacterium chimaera é unha micobacteria non tuberculosa (MNT) pertencente ao *M. avium* complex (MAC). Foi descrita por primeira vez en 2004 por Tortoli e Cols. As infeccións por *M. chimaera* están relacionadas con infeccións diseminadas tras cirurxías a tórax aberto con circulación extracorpórea, a cal se describiu por primeira vez en Zúric en 2011, e dende entón os casos foron en aumento. Dita infección débese á contaminación dos dispositivos de quentador-enfriador da marca Stöckert 3T fabricados por LivaNova PLC en Alemaña. Prodúcese pola contaminación directa da cavidade torácica con aerosois que contén o patóxeno. Presenta síntomas inespecíficos e un longo período de latencia entre 1 e 4 anos, o cal dificulta o seu diagnóstico. O diagnóstico da infección realízase mediante cultivo e identifícase mediante técnicas moleculares (reacción en cadea da polimerasa, secuenciación) nunha mostra invasiva. O tratamento consiste na combinación de 3-4 fármacos (azitromicina ou claritromicina + etambutol + rifampicina +/- amikacina ou estreptomicina) durante 12-24 meses. Nalgúns casos hai que levar a cabo unha reintervención cirúrxica, decisión que debe ser individualizada en cada paciente.

Obxectivos:

Os obxectivos desta revisión sistemática son coñecer o estado actual da infección por *Mycobacterium chimaera*, establecer cando se debe solicitar un diagnóstico microbiolóxico e se é necesario o control microbiolóxico das unidades de calefacción-enfriador.

Material e métodos:

Levou-se a cabo unha revisión sistemática de estudos realizando unha procura na base de datos Pubmed. Incluíronse os estudos publicados entre os anos 2004 e 2021, en lingua inglesa ou española, e que inclúan humanos.

Resultados e conclusión:

Entre as 481 publicacións seleccionáronse 9 artigos para a realización deste estudo. Os resultados obtidos non permiten establecer de forma clara a magnitude do brote por *M. chimaera*, nin se se debe levar a cabo o control microbiolóxico xornal dos dispositivos, sendo necesario por tanto unha maior investigación desta patoloxía. Atopáronse resultados en canto aos criterios para solicitar o diagnóstico microbiolóxico, e recomendacións para previr a infección.

PALABRAS CLAVE:

Mycobacterium chimaera, unidades calefactor-enfriador, cirurxía cardiotorácica, infección, endocardite.

2

INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN:

El género *Mycobacterium* pertenece a la familia *Mycobacteriaceae* (1), está formando actualmente por más de 200 especies diferentes: *Mycobacterium tuberculosis* complex (*M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* y *M. mungi*) (2), el *Mycobacterium lepra* complex (*M. leprae* y *M. lepromatosis*) (3), y las 197 especies de micobacterias no tuberculosas (4).

Las infecciones por micobacterias constituyen un problema importante de Salud Pública en todo el mundo. Se clasifican etiológicamente en tres grupos: la tuberculosis producida por *Mycobacterium tuberculosis* complex, la lepra y las producidas por micobacterias no tuberculosas (MNT) (5,6).

Las MNT son un grupo heterogéneo de bacterias distribuidas en la naturaleza, que pueden causar diferentes infecciones en humanos, siendo la más frecuente la pulmonar. Suele aparecer en pacientes con factores predisponentes para la progresión de la enfermedad. (4) Presentan variación geográfica en su distribución, condicionada por la capacidad de sobrevivir en determinadas condiciones ambientales y las posibilidades de identificación y aislamiento de los laboratorios locales (5) Tienen capacidad para adherirse a biomateriales y producir biopelículas, lo cual es un importante factor de patogenicidad (1).

Podemos agrupar las MNT de importancia clínica según la clasificación establecida por Runyon en 1959, la cual está basada en sus características fenotípicas de crecimiento y pigmentación, sin embargo en esta no se incluyen todas las especies identificadas a posteriori (7).

Micobacterias de crecimiento lento			MNT de crecimiento rápido
Grupo I. Fotocromógenas	Grupo II. Escotocromógenas	Grupo III. No cromógenas	Grupo IV. No cromógenas
<i>M. asiaticum</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. simiae</i>	<i>M. flavescens</i> <i>M. gordonae</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. szulgai</i> <i>M. xenopi</i>	<i>M. africanum</i> <i>M. avium</i> <i>M. bovis</i> <i>M. gastri</i> <i>M. genavense</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. intracellulare</i> <i>M. malmoense</i> <i>M. nonchromogenicum</i> <i>M. shimoidei</i> <i>M. terrae</i> <i>M. triviale</i> <i>M. tuberculosis</i> <i>M. ulcerans</i>	<i>M. abscessus</i> <i>M. chelonae</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. mucogenicum</i> <i>M. peregrinum</i> <i>M. porcinum</i>

Tabla 1. Clasificación modificada de Runyon de micobacterias. (5)

Mycobacterium chimaera es una MNT perteneciente al *M. avium* complex (MAC) (8), es un cocobacilo ácido-alcohol resistente, no pigmentada, de crecimiento lento, no móvil y sin formación de esporas (9). Fue descrita por primera vez en 2004 (9) por Tortoli y Cols como una especie distinta estrechamente relacionada con *M. intracellulare* (8).

La epidemiología de las infecciones por *M. chimaera* está en relación con infecciones diseminadas tras cirugías a tórax abierto con circulación extracorpórea (10), con propensión a la afectación ocular (11,12) e inflamación granulomatosa en múltiples órganos, siendo bajo el riesgo absoluto de adquirir infección (10,11).

Actúa como un patógeno oportunista, produciendo infecciones con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos y/o con factores predisponentes, sin embargo, también puede producir infección en pacientes sin inmunodeficiencia previa conocida (13). Dichas infecciones pueden desarrollarse por contaminación directa de la cavidad torácica con partículas de aerosoles que contienen el patógeno (14).

En general, se suele presentar en forma de síntomas constitucionales, lo cual dificulta su diagnóstico. La sarcoidosis es la entidad descrita con mayor frecuencia como error diagnóstico en estos pacientes, por lo que es necesario mantener una elevada sospecha diagnóstica en todo paciente con antecedente de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (11).

La primera descripción de *M. chimaera* asociada a cirugía cardiovascular se realizó en 2011 en Zurich en dos pacientes con infección diseminada y con antecedentes de cirugía protésica valvular (10). El tiempo transcurrido desde la operación hasta la aparición de enfermedad ha oscilado entre uno y cuatro años, pudiendo superar en algunos casos los 4 años (14).

Desde 2013, se ha producido un brote mundial de infección diseminada por *M. chimaera* entre los pacientes sometidos a cirugía de tórax abierto con bypass cardiopulmonar (10,16), todos los casos están relacionados con la contaminación de un modelo específico de dispositivo calentador-enfriador (HCU) utilizado en cirugías a tórax abierto (15,17), Stöckert 3T (3T), fabricado por LivaNova PLC (anteriormente Sorin Group Deutschland) (18). Entre los factores de riesgo se ha demostrado que la transmisión de dicha infección se produce a través de los circuitos de circulación extracorpórea, por los tanques de agua de las unidades calefactoras-enfriadoras, que producen un aerosol contaminado. El estancamiento del agua y la alta temperatura promueve la formación de biopelículas, creando un entorno idóneo para el crecimiento de *M. chimaera* (19).

El riesgo de adquirir la infección depende del procedimiento quirúrgico y de los factores relacionados con las HCU. Los procedimientos quirúrgicos cardiovasculares con mayor riesgo de infección incluyen el reemplazo o reparación de válvulas cardíaca (14,19), teniendo mayor riesgo la válvula aórtica (20), el uso de dispositivos de soporte circulatorio mecánico (21), el uso implantes paliativos para shunts u otras prótesis para cardiopatías congénitas (22), la cirugía de revascularización coronaria y el trasplante de corazón (8).

Los factores relacionados con HCU son duración de la exposición (20), la marca, el año de fabricación, las medidas de desinfección aplicadas, la distancia y posición del HCU y el sistema de ventilación del quirófano (23,24).

El diagnóstico de la infección se realiza mediante cultivo, PCR directa e identificación por secuenciación de ADN en una muestra invasiva de sangre, pus, biopsia de tejido o material protésico implantado (25).

El tratamiento de enfermedades por MNT conlleva el uso de varios fármacos en función de la clínica (26). En todo paciente con infección diseminada por *M. chimaera* después de cirugía cardiotorácica con uso de HCU, el régimen de tratamiento recomendado consiste en la combinación de azitromicina o claritromicina [se desaconseja monoterapia con macrólidos debido al rápido desarrollo de resistencias (18,22)] con etambutol y rifampicina (13). Debido a la gravedad de la infección, en personas con enfermedad pulmonar grave o infección invasiva se recomienda agregar un aminoglucósido inyectable como la amikacina o la estreptomina (28).

No existe consenso en cuanto a la duración óptima del tratamiento, aunque en general se requieren regímenes prolongados debido a la dificultad de negativización de los cultivos (13). La duración de tratamiento recomendada en individuos VIH negativo es de 12 meses, pero algunos pacientes requieren hasta 24 meses de tratamiento (18).

El resultado de la terapia antimicrobiana dirigida contra *M. chimaera* diseminada sigue siendo pobre, con una mortalidad elevada del 40-67% (14). La supervivencia en 5 años se estima de un 45% (29).

La reintervención quirúrgica puede ser una opción debido a la capacidad de *M. chimaera* para generar biopelículas. Si se sospecha que los injertos, prótesis o dispositivos infectados son la principal causa de infección persistente se debe reintervenir y plantear la retirada y reemplazo del material protésico. Sin embargo, esto debe hacerse con prudencia e individualizar en cada caso debido al alto riesgo de mortalidad perioperatoria por enfermedad diseminada (10).

En 2015 el Centro Europeo para Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) publicó el primer documento alertado sobre los riesgos de infección cardiovascular invasiva por *M. chimaera* asociada a el uso de HCU (30), con posteriores actualizaciones (25,31). Estos documentos proponen medidas para reducir el riesgo de la transmisión infecciosa mediante el uso de dispositivos HCU y la identificación de casos de infección (32).

En abril de ese mismo año, el ECDC publicó un documento que estudia la relación entre HCU y *M. chimaera* y su objetivo es estandarizar el estudio en Europa de la infección, el diagnóstico microbiológico y el estudio ambiental (33).

3

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS:

Este trabajo de fin de grado titulado “*Mycobacterium chimaera*, ¿amenaza o realidad? Una revisión sistemática” tiene como objetivo realizar una revisión sistemática de la situación actual de la infección por *M. chimaera* en la que se estudiará:

- El papel de *M. chimaera* como causante de patología en relación con la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.
- Definir cuando es necesario el diagnóstico microbiológico.
- El establecimiento de las estrategias de control microbiológico de las unidades de normo-hipotermia.

4

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO:

Para llevar a cabo la realización de esta revisión sistemática se ha realizado una búsqueda y selección de artículos siguiendo las etapas de identificación, tamización, elección e inclusión descritas en la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyse*) (34) y las consideraciones metodológicas de las guías Cochrane (35).

El diseño del estudio consiste en una búsqueda de artículos online en la base de datos PubMed, revisando todos aquellos artículos publicados con texto completo disponible en lengua inglesa o castellana, en la especie humana y publicados en el periodo comprendido entre los años 2004 y 2021.

La estrategia de búsqueda fue aplicada en la base de datos PubMed el 9 de febrero de 2021. Se realizó una búsqueda de términos MeSH para la patología a estudio sin obtener un resultado válido, por lo que se estableció una estrategia de búsqueda utilizando términos libres. Las palabras clave utilizadas fueron ‘*Mycobacterium chimaera*’, ‘endocarditis’, ‘surgery’, ‘infection’, ‘diagnostic’, ‘heater-cooler units’, ‘prevention’ y ‘control’, todas ellas combinadas con el operador booleano AND. Utilizándose las siguientes combinaciones:

- *Mycobacterium chimaera* :124
- *Mycobacterium chimaera* AND infection: 123
- *Mycobacterium chimaera* AND surgery: 84
- *Mycobacterium chimaera* AND endocarditis: 22
- *Mycobacterium chimaera* AND heater-cooler units: 45
- *Mycobacterium chimaera* AND microbiological diagnostic: 57
- *Mycobacterium chimaera* AND prevention AND control: 26

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión aplicados fueron, además de los filtros especificados en el apartado anterior, que los artículos revisasen los aspectos referentes a las indicaciones del diagnóstico y/o control microbiológico de la fuente de infección por *M.chimaera* tras el uso de HCU.

Los criterios de exclusión fueron la ausencia de cumplimiento de uno o más de los criterios de inclusión, como los estudios que incluían animales, los que estaban en un idioma diferente al inglés o español, los que estudiaban infecciones por *M. chimaera* en un ámbito distinto al del uso de HCU y los que no tenían abstract.

Finalmente, tras la eliminación de duplicados y tras la lectura crítica, se eligieron 9 artículos para la presente revisión (búsqueda realizada en PubMed el 9 de febrero de 2021).

4.3. SELECCIÓN DE ESTUDIOS:

Al introducir en PubMed las palabras clave combinadas con el operador booleano “AND” y al ser cribados con los filtros citados anteriormente se encontraron un total 481 artículos.

Posteriormente, se eliminaron los artículos duplicados exportando los resultados obtenidos al utilizar las diferentes estrategias de búsqueda a una fuente común, para ello se utilizó Microsoft Excel versión 2013 (Microsoft Corporation, Estados Unidos). Una vez eliminados los duplicados, nos quedamos con un total de 124 artículos.

Tras la lectura de los títulos y/o resúmenes de los artículos seleccionados para analizar la correspondencia de la temática de cada uno de los artículos con el tema principal de la investigación, se eliminaron un total de 94 artículos y se seleccionaron 30 artículos para su lectura completa.

Después de la lectura completa de dichos artículos, se incluyeron aquellos artículos que cumplieran los criterios de inclusión y se excluyeron los que presentaban algún criterio de exclusión, seleccionándose finalmente 9 artículos para esta revisión.

5

RESULTADOS

5. RESULTADOS

En esta revisión se han incluido un total de 9 artículos. Una vez realizada la búsqueda sistemática se desarrolló un diagrama de flujo tipo PRISMA (34). Los resultados de la búsqueda se detallan en la Figura 1.

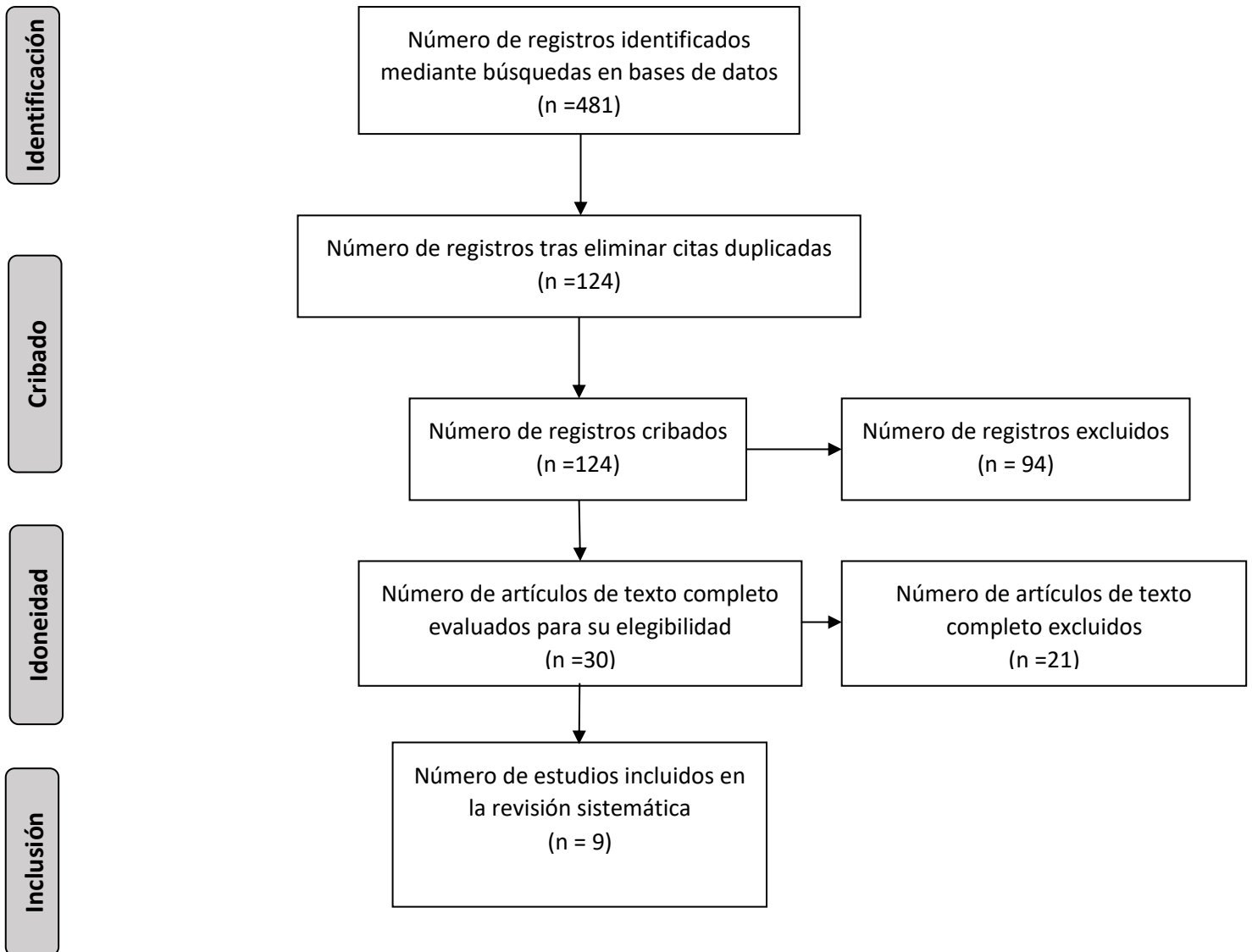


Figura 1: diagrama de flujo

5.1. EXTRACCIÓN Y MANEJO DE DATOS:

Los datos de los diferentes estudios fueron extraídos mediante un formulario específico, y fueron organizados como se muestra en la Tabla 2.

Entre las variables que recogimos se encuentran:

- Autor y título del artículo
- Año de publicación
- Diseño del estudio
- Nombre completo de la revista en la que ha sido publicado el artículo
- Valoración de la calidad metodológica:
 - Número de citas: número de veces que un artículo ha sido citado en otros artículos: El análisis de citas es el indicador bibliométrico más utilizado. Para ello se ha utilizado Google Scholar.
 - Factor de impacto (FI) Journal Citation Reports (JCR): obtenido a través Web of Science (WOS). Permiten determinar de una manera sistemática y objetiva la importancia relativa de las principales revistas de investigación. Mide la frecuencia con que los artículos de una revista por un período de 2 años se han citado en el siguiente año.
 - SJR (Scimago Journal Rank): elaborado a partir de la base de datos de SCOPUS. Analiza las citas durante un período de tres años. La calidad de las revistas en las que se incluyen las citas tiene influencia en el cálculo del índice.
 - Índice H: pretende medir la calidad de la producción científica de cada autor. Se realiza en relación a un tiempo determinado y compara el número de artículos publicados y el número de citas de cada uno de los artículos. Se calculó el índice H del primer autor del artículo. Ha sido obtenido mediante la Web of Science (WOS).

Se aprecia que el periodo de publicación fue desde 2015 (36) a 2020 (37), siendo publicados casi el 50% de los artículos en los años 2018 y 2019. La mayoría de los estudios (seis), son revisiones narrativas. Respecto a la valoración de calidad, el estudio que mayor citas presenta es el de *Kohler P et al.* (36) con 178 citas en otros artículos, también es el que mayor número de FI y SJR presenta. Sin embargo, el que mayor índice H presenta es el artículo de *Hasse B et al* (37) con 46 puntos, seguido del artículo de *Kohler P et al.* (36) con 26.

En relación con la evaluación del riesgo de sesgo, las revisiones narrativas, según la jerarquización de la evidencia, se encuentran en el último eslabón de la pirámide, expuestas a la posibilidad de presentar un elevado riesgo de sesgo, principalmente por su subjetividad.

RESULTADOS

Artículo	Autor	Año	Diseño	Revista	Nº citas	FI	SJR	Índice H
International Society of Cardiovascular Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Disseminated <i>Mycobacterium chimaera</i> Infection Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass (37)	Hasse B et al.	2020	Practice Guideline	Journal of Hospital Infection	14	3.271	1.3	46
<i>Mycobacterium chimaera</i> infections: An update (38)	Ricardi N et al.	2019	Revisión narrativa	Journal of Infection and Chemotherapy	5	1.722		8
Infections with <i>Mycobacterium chimaera</i> and open chest surgery. An unresolved problema (39)	Campins Martí M et al.	2019	Revisión narrativa	Medicina Clínica	4	1.635	0.25	11
<i>Mycobacterium chimaera</i> Infections Related to the Heater-Cooler Unit Outbreak: A Guide to Diagnosis and Management (40)	Kasperbauer SH et al.	2019	Revisión narrativa	Clinical Infectious Diseases	23	8.313	0.69	5
<i>Mycobacterium chimaera</i> infection following cardiac surgery in the United Kingdom: clinical features and outcome of the first 30 cases (41)	Scriven JE et al.	2018	Artículo original	Clinical Microbiology and Infection	42	7.117	4.23	7
Prosthetic heart valve surgery and potential risk of -developing <i>Mycobacterium chimaera</i> endocarditis (42)	Dalvi S et al.	2018	Revisión narrativa	Clinical medicine (London)	1	1.883	0.46	1
<i>Mycobacterium chimaera</i> and cardiac surgery (43)	Stewardson AJ et al.	2017	Revisión narrativa	Medical journal of Australia	14	6.112	0.78	16
Healthcare-Associated <i>Mycobacterium chimaera</i> Infection Subsequent to Heater-Cooler Device Exposure During Cardiac Surgery (44)	Ninh A et al.	2017	Revisión narrativa	Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia	15	2.258	0.63	3
Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated <i>Mycobacterium chimaera</i> infections subsequent to open heart surgery (36)	Kohler P et al.	2015	Estudio observacional	European Heart Journal	178	22.673	5.88	26

Tabla 2: extracción de datos

Todos los estudios hablan de la situación actual de la infección y de cuando se debe solicitar diagnóstico microbiológico, sin embargo, hay tres estudios (40–42) que no mencionan el control de la fuente de infección.

En cuanto a la incidencia, según tres artículos el primer caso de infección por *M. chimaera* después de cirugía a corazón abierto fue reportado en Zurich en 2011(39,40,44). A partir de ese momento, los casos han ido creciendo (36). Cuatro autores coinciden que desde 2012, se han reportado más de 100 casos de infección en todo el mundo, todos ellos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea (36,39,40,43). Hay acuerdo entre los autores en cuanto a que la incidencia puede estar infraestimada.

Kasperbauer SH et al. afirma que estamos en medio de un brote mundial de infección por *M. chimaera* debido a la contaminación de HCU (40). Según *Campins Martí M et al.* el alcance del brote aún no está establecido debido al largo periodo de incubación (39).

Siete de los nueve autores están de acuerdo en que el fabricante (LivaNova) confirmó en agosto de 2014 que el modelo de HCU Stöckert 3T (3T) puede haber estado contaminado con *M. chimaera* (36,37,39,40,42–44) produciéndose esta contaminación durante la producción en las fábricas (36,39,40,44).

Posteriormente el fabricante emitió un aviso de seguridad con instrucciones de uso actualizadas, recomendaciones para el funcionamiento, desinfección y control microbiano (37,42,43). Según *Hasse B et al.* a pesar de esto, los cambios en el procedimiento de desinfección no lograron eliminar el riesgo de contaminación (37).

El 30 de abril de 2015 el ECDC publicó una alerta sobre la infección por *M. chimaera* en pacientes sometidos a circulación extracorpórea (36,42).

En octubre de 2015 en Estados Unidos. the US Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta de seguridad para concienciar sobre el problema y the Center for Disease Control and Prevention (CDC) una guía sobre la infección (43,44).

En Australia, the Therapeutic Goods Administration (TGA) en mayo de 2016 emitió una serie de recomendaciones y concluyó que las HCU afectadas eran los Stöckert 3T, e informó que todas las máquinas/equipos en las que se detectó *M. chimaera* estaban fabricadas antes de septiembre de 2014 (43).

Seis autores dicen que el riesgo global de sufrir infección por *M. chimaera* es bajo, pero tiene una alta mortalidad (39–44). Es posible que haya pacientes infectados sin diagnosticar debido al largo periodo de latencia y síntomas inespecíficos (40,41,43,44).

Según la evidencia hasta la fecha, la mayoría de los autores están de acuerdo en que la población en riesgo de infección diseminada por *M. chimaera* incluye a todos los pacientes sometidos a cirugía a tórax abierto con un HCU 3T en funcionamiento durante la cirugía (36–44), *Hasse B et al.* Y *Campins Martí M et al.* matizan que presentan mayor riesgo aquellos que se realiza implantación de prótesis (37,39) y cirugías con una duración de más de 5 horas y circulación extracorpórea que dura más de 2 horas (39). Dos autores coinciden en que la infección puede ocurrir en pacientes sin inmunodeficiencia previamente conocida (37,44).

La mayoría de autores afirman que la vía probable de transmisión de estas infecciones no pulmonares por *M. chimaera* es la contaminación directa de la cavidad torácica abierta con aerosoles que contienen la micobacteria generados por los tanques de agua de los dispositivos HCU contaminados. cuando los ventiladores de extracción están en funcionamiento (36,37,39,40,42,44).

Respecto al diagnóstico, todos los autores están de acuerdo en que se considera casos confirmados de infección por *M. chimaera* cuando cumplen criterios clínicos y de exposición y *M. chimaera* se detecta mediante cultivo e identificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a partir de muestra invasiva (sangre, material purulento, biopsia o material protésico) (36–38).

Se debe solicitar diagnóstico microbiológico por sospecha de infección por *M. chimaera* en pacientes que presenta historia de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y clínica de (36–40,43):

- Endocarditis de válvula protésica
- Infección del injerto vascular protésico
- Miocarditis
- Entrenamiento de pseudoaneurisma
- Infección de la herida por esternotomía
- Mediastinitis
- Infección del torrente sanguíneo e infección diseminada que incluye manifestaciones embólicas e inmunológicas

Riccardi N et al. añade que dichas manifestaciones clínicas no deben estar explicadas por otro motivo y tienen que tener una duración mayor a 3 semanas (38).

Todos los artículos coinciden en que el diagnóstico de referencia es la secuenciación, y en uno de ellos se menciona la posibilidad de usarse MALDI-TOF (38). El diagnóstico microbiológico se debe realizar mediante alguno de los siguientes:

- Cultivos positivos para *M. chimaera* obtenidos de una muestra invasiva de sangre, material purulento, biopsia de tejido o material protésico implantado (36,37,40–43)
- Hemocultivos de micobacterias (36,37,39–41,43)
- PCR específica del género *Mycobacterium* obtenida de un muestra invasiva de sangre, material purulento, biopsia de tejido o material protésico implantado (36–39,41,43,44).
- Detección histopatológica de granuloma no caseificante y macrófagos espumosos/hinchados con bacilo ácido-resistente en tejido cardíaco en la proximidad del material protésico o en una muestra de herida de esternotomía (36,37,39,43)

Dependiendo el tipo de infección, algunos autores hacen unas recomendaciones especiales.

Kasperbauer SH et al., Scriven JE et al. y Dalvi S et al. recomiendan que en pacientes con enfermedad diseminada se deben realizar tres hemocultivos de micobacterias y muestras de orina matutinas para cultivo de micobacterias (40–42).

Kasperbauer SH et al. también aconseja hacer cultivo de micobacterias del esputo y de cualquier órgano cuya afectación haya provocado una biopsia de tejido, y repetir los hemocultivos mensualmente en pacientes con fiebre de origen desconocido (40).

Según *Dalvi S et al.* en pacientes con infiltrados pulmonares además de tres hemocultivos micobacterianos, se debe considerar el envío de lavado broncoalveolar +/- biopsias relevantes para el cultivo micobacteriano y la secuenciación del gen rRNA 16S (42).

Hasse B et al. dice que en los pacientes con prótesis valvulares/anillos, injertos aórticos y dispositivos circulatorios mecánicos se recomiendan hemocultivos convencionales sin antibióticos ante cualquier enfermedad febril de origen desconocido para la que se estén considerando tratamiento antimicrobiano (37). Si el cultivo es negativo y persiste la fiebre, y estuvo expuesto a HCU 3T se recomiendan hemocultivos y considerar PCR específica en sangre (37).

En caso de endocarditis se recomienda la toma de tres pares hemocultivos para estudio de micobacterias, además de los de rutina (42,43), los pacientes con infecciones de la herida requieren muestras de tejido, pus o hueso para el cultivo en lugar de muestras tomadas con hisopos (42,43).

Según *Hasse B et al.* cabe recordar, que según la evidencia actual, no se debe realizar pruebas sistemáticas para identificar *M. chimaera* en los individuos asintomáticos sometidos a cirugía cardiotorácica con HCU (37).

En el apartado de control de la fuente de infección, la mayoría de autores están de acuerdo en que en todos los dispositivos se debe aplicar las medidas de limpieza y desinfección recomendadas por el fabricante (36–39,43,44).

Según *Ninh A et al. y Hasse B et al.* no existe un régimen de limpieza que haya demostrado la erradicación de *M. chimaera* una vez el dispositivo está contaminado. (37,44) Debido a esto, en 2017 el fabricante implementó modificaciones de los dispositivos instalando un sistema de vacío y sellado interno y un kit de recolección de aerosoles en los HCU 3T, sin embargo, los datos de seguridad recopilados después de esta modificación no se han publicado (37).

La mayoría de los autores dicen que después de detectar un caso de infección, se recomienda separar los HCU del aire de la sala de operaciones, colocar los dispositivos en salas adyacentes al quirófano, o la colocación de la unidad en un contenedor sellado hecho a medida con extracción de aire controlada que dirija el flujo hacia fuera del quirófano (36–39,43,44).

Hay cuatro autores que abogan por el cribado microbiológico de rutina de los HCU para excluir contaminación por *M. chimaera* (37–39,43). Sin embargo, según *Hasse B et al.* no existe estandarización en cuanto a la recolección de muestras y los métodos de laboratorio utilizados (37).

El ECDC recomienda pruebas periódicas para estudiar contaminación, pero la FDA recomienda realizar muestreos solo en caso de sospecha de contaminación (39).

El artículo de *Campins Martí M et al.* menciona que *Marra et al.* recomiendan no tomar muestras para cultivos de aire o agua de los HCU, porque hay poca información sobre la sensibilidad de estos procedimientos y debido a la posibilidad de obtener resultados falsos negativos (39).

Los artículos de *Kasperbauer SH et al*, *Dalvi S et al* y *Scriven JE et al* no hacen referencia al control de la fuente de infección (40–42).

6

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN:

En esta revisión sistemática, se analiza el estado actual de la infección por *M. chimaera*, así como los criterios para establecer cuando se debe solicitar el diagnóstico microbiológico de la infección y el control de la fuente de infección.

En la actualidad, la infección por *M. chimaera* sigue siendo un problema de salud del cual se desconoce la magnitud real debido a su gran periodo de latencia y síntomas inespecíficos (36,39–41,43,44). Se considera que muchos pacientes tienen un diagnóstico erróneo, estando diagnosticados de sarcoidosis, por lo tanto se debe hacer diagnóstico diferencial en casos diagnosticados de sarcoidosis que hayan sido sometidos a cirugía cardíaca con HCU (39–42). La totalidad de los casos conocidos hasta la actualidad se relacionan con la contaminación durante la fabricación del modelo de HCU Stöckert 3T (3T) de la marca LivaNova (36,37,39,40,42–44). Aunque el riesgo global de sufrir infección es bajo, la sospecha por parte del facultativo y un correcto diagnóstico temprano son importantes debido a su alta mortalidad (39–44).

Tanto la FDA y el CDC en Estados Unidos, la TGA en Australia y el ECDC en Europa han emitido diferentes alertas sobre la infección por *M. chimaera* en pacientes sometidos a circulación extracorpórea, así como guías con recomendaciones acerca de dicha infección (36,42–44).

Cuando nos encontramos ante un paciente con antecedentes de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, que presenta fiebre o una infección diseminada de la que no conocemos la causa, se debe sospechar de posible infección diseminada por *M. chimaera* y proceder a un correcto diagnóstico microbiológico (36–44). Dicho diagnóstico se debe establecer realizando cultivo e identificación mediante técnicas secuenciación para *M. chimaera*, a partir de una muestra invasiva de sangre, material purulento, biopsia o material protésico, dependiendo del tipo de infección (36–44), pudiéndose utilizar MALDI-TOF (38).

En los pacientes que presentan enfermedad diseminada, es recomendable la realización de tres tandas de hemocultivos y muestras de orina para cultivo de micobacterias (40–43). En los pacientes que presentan infección de la herida quirúrgica se debe realizar cultivo del tejido, pus o hueso en lugar de muestras tomadas con hisopos (42,43).

Respecto al control de la fuente de infección hay informaciones no concluyentes, y no todos los artículos analizados disponen de información de este apartado, ya que los artículos de *Kasperbauer SH et al*, *Dalvi S et al* y *Scriven JE et al* no mencionan el control de la fuente de infección (40–42).

Todos los autores destacan que se debe realizar una correcta limpieza y desinfección según las recomendaciones actuales del fabricante (36–39,43,44), aun que dicha desinfección no asegura la eliminación de *M. chimaera* de las HCU (37,44).

Otras recomendaciones importantes para evitar que los aerosoles contaminados lleguen al sitio quirúrgico (36,37,39,40,42,44) son la colocación de la unidad en una sala adyacente del

quirófano, o revestir el HCU con una armadura metálica hecha a medida controlando la salida de aire (36–39,43,44).

En cuanto al control microbiológico, no hay un consenso, algunos autores abogan por controles periódicos de las unidades para excluir contaminación. (37–39,43), y otros no mencionan dichos controles (36,44).

El ECDC recomienda la realización de pruebas periódicas, sin embargo, la FDA recomienda realizarlos solo en caso de sospecha de contaminación (39).

6.1. LIMITACIONES

La principal limitación que presenta este estudio es la ausencia estudios con mayor nivel de evidencia realizados acerca de este tema, por lo que se han tenido en cuenta estudios de menos evidencia. La calidad metodológica de las investigaciones les hace más susceptibles a sesgos que afectan su validez interna.

7

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Podemos concluir que el alcance de la infección por *M. chimaera* después del uso de HCU es desconocido debido al gran periodo de latencia de la enfermedad, a las manifestaciones inespecíficas y al diagnóstico erróneo de sarcoidosis que presentan algunos pacientes. Ante un paciente que ha sido sometido a cirugía cardíaca con HCU en los cuatro años anterior que presenta síntomas generales, fiebre de origen desconocido o alguna infección compatible se debe sospechar de infección por *M. chimaera* y proceder a un correcto diagnóstico mediante la realización de cultivo, PCR directa e identificación por secuenciación de ADN en una muestra invasiva de sangre, pus o material protésico. Si presentan infección de la herida, nunca se deben usar muestras tomadas con hispo. En caso de presentar infección diseminada se deben realizar tres pares de hemocultivos y cultivos de orina para micobacterias. Por otro lado, es recomendable el aislamiento del HCU del quirófano, bien sea ubicándolo en una habitación adyacente a la sala o situando el dispositivo en un contenedor sellado con la salida de aire controlada, para disminuir el riesgo de infección. El control microbiológico de los HCU mediante pruebas periódicas a los dispositivos está en controversia y no hay un protocolo claro establecido, pero la ECDC recomienda un control periódico de los dispositivos para detectar posibles contaminaciones.

Queda sin aclarar la necesidad de control microbiológico de los dispositivos una vez éstos han sido colocados en habitaciones adyacentes al quirófano o están revestidos con un contenedor metálico, ya que no se ha establecido un protocolo claro al respecto.

Es necesario la realización de más estudios para conocer el alcance real de la infección y para esclarecer si resulta eficaz la realización de controles periódicos de los HCU, así como para saber si las mejoras realizadas por el fabricante en los dispositivos han dado resultado y aclarar la necesidad de controles en los dispositivos una vez se han tomado medidas preventivas.

8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Micobacterias: generalidades. *Mycobacterium leprae* y micobacterias atípicas - Compendio de microbiología - ClinicalKey Student [Internet]. [citado 21 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www-clinicalkey-com.ezbusc.usc.gal/student/content/book/3-s2.0-B9788490229217000221#hl0000252>
2. Herrera-León L, Pozuelo-Díaz R, Molina Moreno T, Valverde Cobacho A, Saiz Vega P, Jiménez Pajares MS. Differentiation of species within the *Mycobacterium tuberculosis* complex by molecular techniques. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 1 de noviembre de 2009 [citado 16 de febrero de 2021];27(9):496-502. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-aplicacion-metodos-moleculares-identificacion-especies-S0213005X09001803>
3. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new *Mycobacterium* species causing diffuse lepromatous leprosy. *Am J Clin Pathol* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 16 de febrero de 2021];130(6):856-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19019760/>
4. Parrish N. An update on mycobacterial taxonomy, 2016-2017 [Internet]. Vol. 57, *Journal of Clinical Microbiology*. American Society for Microbiology; 2019 [citado 16 de febrero de 2021]. p. 2016-7. Disponible en: <http://www.bacterio.net/-allnamesmr.html>
5. Cercenado E, Cantón R, Alcaide Fernández De Vega F, Moreno JE, González J, Juan M, et al. Procedimientos en Microbiología Clínica Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
6. Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition [Internet]. Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition. American Society of Microbiology; 2011 [citado 16 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555816728>
7. Montúfar FE, Madrid CA, Montufar MC, Aguilar C, Saldarriaga C, Mesa MA, et al. Characteristics of inpatients with nontuberculous mycobacterial infections in a highly complex hospital in Colombia. *Infectio* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 16 de febrero de 2021];18(4):135-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.06.002>
8. Haller S, Höller C, Jacobshagen A, Hamouda O, Abu Sin M, Monnet DL, et al. Contamination during production of heater-cooler units by *Mycobacterium chimaera* potential cause for invasive cardiovascular infections: Results of an outbreak investigation in Germany, April 2015 to February 2016. *Eurosurveillance* [Internet]. 28 de abril de 2016 [citado 16 de noviembre de 2020];21(17):1-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168588/>
9. Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, Chiaradonna P, Dei R, Garzelli C, et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A included in the *Mycobacterium avium* complex, to species rank as *Mycobacterium chimaera* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. julio de 2004;54(4):1277-85.
10. Achermann Y, Rössle M, Hoffmann M, Deggim V, Kuster S, Zimmermann DR, et al.

- Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to *Mycobacterium chimaera*. *J Clin Microbiol* [Internet]. junio de 2013 [citado 16 de noviembre de 2020];51(6):1769-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23536407/>
11. Tan N, Sampath R, Abu Saleh OM, Tweet MS, Jevremovic D, Alniemi S, et al. Disseminated *Mycobacterium Chimaera* infection after cardiothoracic surgery. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2016 [citado 16 de abril de 2021];3(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27703994/>
 12. Zweifel SA, Mihic-Probst D, Curcio CA, Barthelmes D, Thielken A, Keller PM, et al. Clinical and Histopathologic Ocular Findings in Disseminated *Mycobacterium chimaera* Infection after Cardiothoracic Surgery. *Ophthalmology* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020];124(2):178-88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27871762/>
 13. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases [Internet]. Vol. 175, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. Am J Respir Crit Care Med; 2007 [citado 16 de abril de 2021]. p. 367-416. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17277290/>
 14. Hamad R, Noly PE, Perrault LP, Pellerin M, Demers P. *Mycobacterium chimaera* Infection After Cardiac Surgery: First Canadian Outbreak. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1 de julio de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020];104(1):e43-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28633259/>
 15. Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, et al. Prolonged outbreak of *Mycobacterium chimaera* infection after open-chest heart surgery. *Clin Infect Dis* [Internet]. 1 de julio de 2015 [citado 16 de noviembre de 2020];61(1):67-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25761866/>
 16. Zhang X, Lin J, Feng Y, Wang X, McNally A, Zong Z. Identification of *Mycobacterium chimaera* in heater-cooler units in China. *Sci Rep* [Internet]. 1 de diciembre de 2018 [citado 16 de noviembre de 2020];8(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29777159/>
 17. van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, Hasse B, Keller PM, Katarzyna Szafrńska A, et al. Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 1 de octubre de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020];17(10):1033-41. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711585/>
 18. Meije Y, Gasch O, Espasa M, Jiménez M, Sierra M, Calsina M, et al. Brote de endocarditis por *M. chimaera* en Barcelona. *Cirugía Cardiovasc* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 16 de febrero de 2021];25(1):62-3. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cardiovascular-358-articulo-brote-endocarditis-por-m-chimaera-S1134009617302619>
 19. Walker J, Moore G, Collins S, Parks S, Garvey MI, Lamagni T, et al. Microbiological problems and biofilms associated with *Mycobacterium chimaera* in heater-cooler units used for cardiopulmonary bypass. Vol. 96, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 209-20.

20. Lyman MM, Grigg C, Bickingkinsey C, Keckler MS, Moulton-Meissner H, Cooper E, et al. Invasive nontuberculous mycobacterial infections among cardiothoracic surgical patients exposed to heater-cooler devices. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 20 de abril de 2021];23(5):796-805. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418290/>
21. Balsam LB, Louie E, Hill F, Levine J, Phillips MS. *Mycobacterium chimaera* left ventricular assist device infections. *J Card Surg*. 1 de junio de 2017;32(6):402-4.
22. Cai Y, Landolfo K, Renew JR. Infection par mycobacterium via un générateur thermique utilisé pendant la circulation extracorporelle chez une patiente immunosupprimée suite à un traitement de stéroïdes. *Can J Anesth* [Internet]. 1 de mayo de 2017 [citado 20 de abril de 2021];64(5):513-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035639/>
23. Sommerstein R, Schreiber PW, Diekema DJ, Edmond MB, Hasse B, Marschall J, et al. *Mycobacterium chimaera* Outbreak Associated with Heater-Cooler Devices: Piecing the Puzzle Together. Vol. 38, *Infection Control and Hospital Epidemiology*. Cambridge University Press; 2017. p. 103-8.
24. Sommerstein R, Rüegg C, Kohler P, Bloemberg G, Kuster SP, Sax H. Transmission of *Mycobacterium chimaera* from heater-cooler units during cardiac surgery despite an ultraclean air ventilation system. *Emerg Infect Dis*. 1 de junio de 2016;22(6):1008-13.
25. EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of *Mycobacterium chimaera* infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology [Internet]. [citado 3 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/eu-protocol-case-detection-laboratory-diagnosis-and-environmental-testing>
26. Mok S, Rogers TR, Fitzgibbon M. Evaluation of GenoType NTM-DR assay for identification of *Mycobacterium chimaera*. *J Clin Microbiol* [Internet]. 1 de junio de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020];55(6):1821-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356415/>
27. Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, Nakagawa T, Morino E, Shiraishi Y, et al. Macrolide-resistant mycobacterium avium complex lung disease: Analysis of 102 consecutive cases. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 1 de noviembre de 2016 [citado 16 de abril de 2021];13(11):1904-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27513168/>
28. Mok S, Hannan MM, Nölke L, Stapleton P, O'Sullivan N, Murphy P, et al. Antimicrobial Susceptibility of Clinical and Environmental *Mycobacterium chimaera* Isolates. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019 [citado 20 de abril de 2021];63(9). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34814444/>
29. Foroutan F, Guyatt GH, O'Brien K, Bain E, Stein M, Bhagra S, et al. Prognosis after surgical replacement with a bioprosthetic aortic valve in patients with severe symptomatic aortic stenosis: Systematic review of observational studies. *BMJ* [Internet]. 28 de septiembre de 2016 [citado 20 de abril de 2021];354. Disponible en: <http://www.bmj.com/>
30. Invasive cardiovascular infection by *Mycobacterium chimaera* potentially associated

- with heater-cooler units used during cardiac surgery, 30 April 2015 [Internet]. [citado 4 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-cardiovascular-infection-mycobacterium-chimaera-potentially-associated>
31. RRA: Invasive cardiovascular infection by Mycobacterium chimaera associated with the 3T heater-cooler system used during open-heart surgery - 1st update, 21 November 2016 [Internet]. [citado 16 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rra-invasive-cardiovascular-infection-mycobacterium-chimaera-associated-3t-heater>
 32. Bolcato M, Rodriguez D, Aprile A. Risk management in the new frontier of professional liability for nosocomial infection: Review of the literature on mycobacterium chimaera. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(19):1-13.
 33. Quintás Viqueira A, Pérez Romero C, Toro Rueda C, Sánchez Calles Ana M, Blázquez González JA, Alejandro Leyva M. Mycobacterium chimaera in heater cooler devices: an experience in a tertiary hospital in Spain. *New Microbes New Infect*. septiembre de 2020;100757.
 34. Urrútia G, Bonfill X. La declaración prisma: Un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la revista Española de salud pública. Vol. 87, *Revista Espanola de Salud Publica*. 2013. p. 99-102.
 35. Higgins J [Ed], Green S [Ed]. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, in Spanish]. Cochrane Collab [Internet]. 2011;(March):1-639. Disponible en: www.cochrane-handbook.org
 36. Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, Schulthess B, Frank M, Tanner FC, et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated Mycobacterium chimaera infections subsequent to open heart surgery. *Eur Heart J* [Internet]. 21 de octubre de 2015 [citado 20 de abril de 2021];36(40):2745-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26188001/>
 37. Hasse B, Hannan MM, Keller PM, Maurer FP, Sommerstein R, Mertz D, et al. International Society of Cardiovascular Infectious Diseases Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Disseminated Mycobacterium chimaera Infection Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass [Internet]. Vol. 104, *Journal of Hospital Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020 [citado 4 de enero de 2021]. p. 214-35. Disponible en: www.sciencedirect.com
 38. Riccardi N, Monticelli J, Antonello RM, Luzzati R, Gabrielli M, Ferrarese M, et al. Mycobacterium chimaera infections: An update [Internet]. Vol. 26, *Journal of Infection and Chemotherapy*. Elsevier B.V.; 2020 [citado 20 de abril de 2021]. p. 199-205. Disponible en: <http://www.jiac-j.com/article/S1341321X19303459/fulltext>
 39. Campins Martí M, Borrás Bermejo B, Armadans Gil L. Infections with Mycobacterium chimaera and open chest surgery. An unresolved problem [Internet]. Vol. 152, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2019 [citado 16 de noviembre de 2020]. p. 317-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509614/>
 40. Kasperbauer SH, Daley CL. Mycobacterium chimaera Infections Related to the Heater-

- Cooler Unit Outbreak: A Guide to Diagnosis and Management. *Clin Infect Dis*. 19 de marzo de 2019;68(7):1244-50.
41. Scriven JE, Scobie A, Verlander NQ, Houston A, Collyns T, Cajic V, et al. *Mycobacterium chimaera* infection following cardiac surgery in the United Kingdom: clinical features and outcome of the first 30 cases. *Clin Microbiol Infect*. 1 de noviembre de 2018;24(11):1164-70.
 42. Dalvi S, Das P. Prosthetic heart valve surgery and potential risk of developing *Mycobacterium chimaera* endocarditis [Internet]. Vol. 18, *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*. Royal College of Physicians; 2018 [citado 16 de noviembre de 2020]. p. 301-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30072553/>
 43. Stewardson AJ, Stuart RL, Cheng AC, Johnson PDR. *Mycobacterium chimaera* and cardiac surgery. *Med J Aust* [Internet]. 20 de febrero de 2017 [citado 16 de noviembre de 2020];206(3):132-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208046/>
 44. Ninh A, Weiner M, Goldberg A. Healthcare-Associated *Mycobacterium chimaera* Infection Subsequent to Heater-Cooler Device Exposure During Cardiac Surgery. Vol. 31, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. W.B. Saunders; 2017. p. 1831-5.

9. ÍNDICES COMPLEMENTARIOS

9.1. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Diagrama de flujo.....	29
---------------------------------	----

9.2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación modificada de Runyon de micobacterias.....	15
--	----

Tabla 2 Extracción de datos.....	31
----------------------------------	----