Infecciones por Micobacterias de Crecimiento Rápido.

Epidemiología, Diagnóstico y Manejo Clínico y Terapéutico

Jaime Esteban
Departamento de Microbiología Clínica
Fundación Jiménez Díaz

- Se definen como las especies de micobacterias que crecen en menos de 7 días en los medios de cultivo*.
- En el momento actual, incluye a más de 50 especies (aproximadamente la mitad del género *Mycobacterium*).
- Los principales patógenos humanos en este grupo son cepas no pigmentadas.

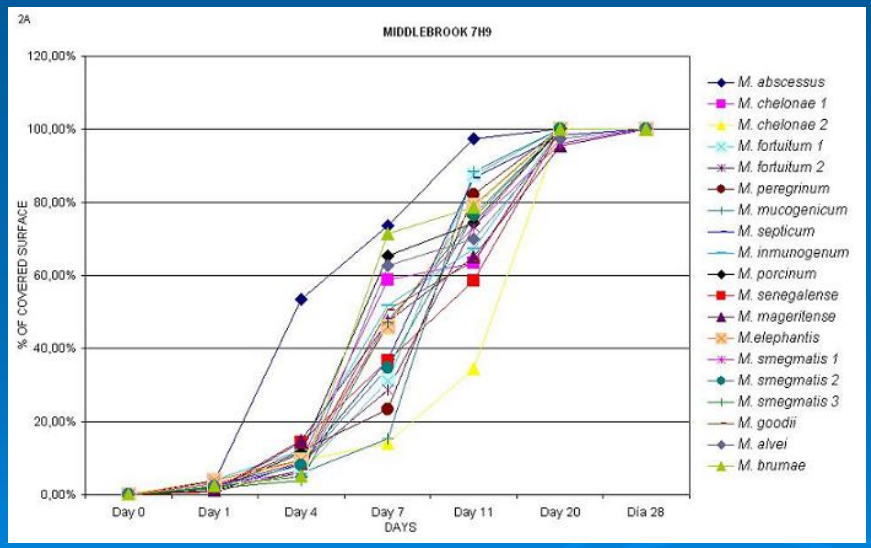
*: Brown-Elliott BA, Wallace RJ. *Mycobacterium*: Clinical and laboratory characteristics of Rapidly Growing Mycobacteria. En Murray PR et al. eds. Manual of Clinical Microbiology. 2007. ASM Press. Washington, D.C.

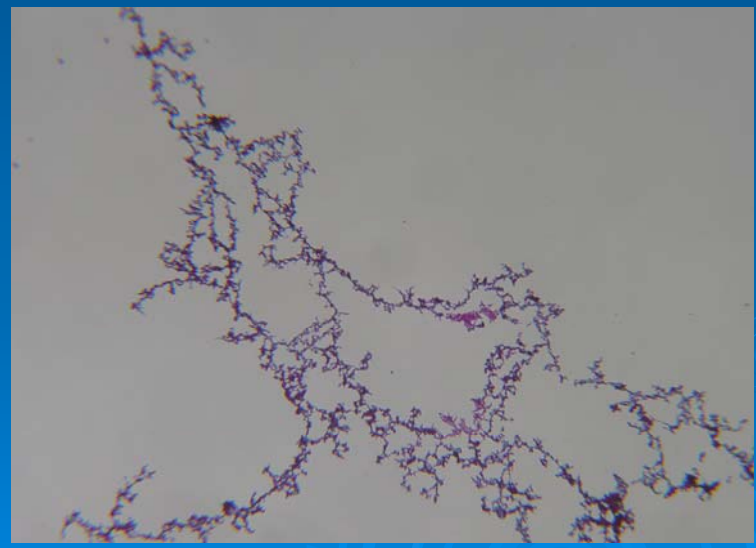
- Son organismos ambientales que se encuentran en sistemas de conducción de aguas*.

*: Vaerewijck MJM, Huys G, Palomino JC, Swings J, Portaels F: Mycobacteria in drinking water distribution systems: ecology and significance for human health. *FEMS Microbiol Rev* 2005, 29:911-934

- En este entorno se encuentran formando parte de biopelículas.
- La formación de biopelículas es, probablemente uno de los factores de patogenicidad de estos organismos.
- Además de este se han descrito otros posibles factores: Capacidad de penetrar y sobrevivir intracelularmente, actividad hemolítica, etc.

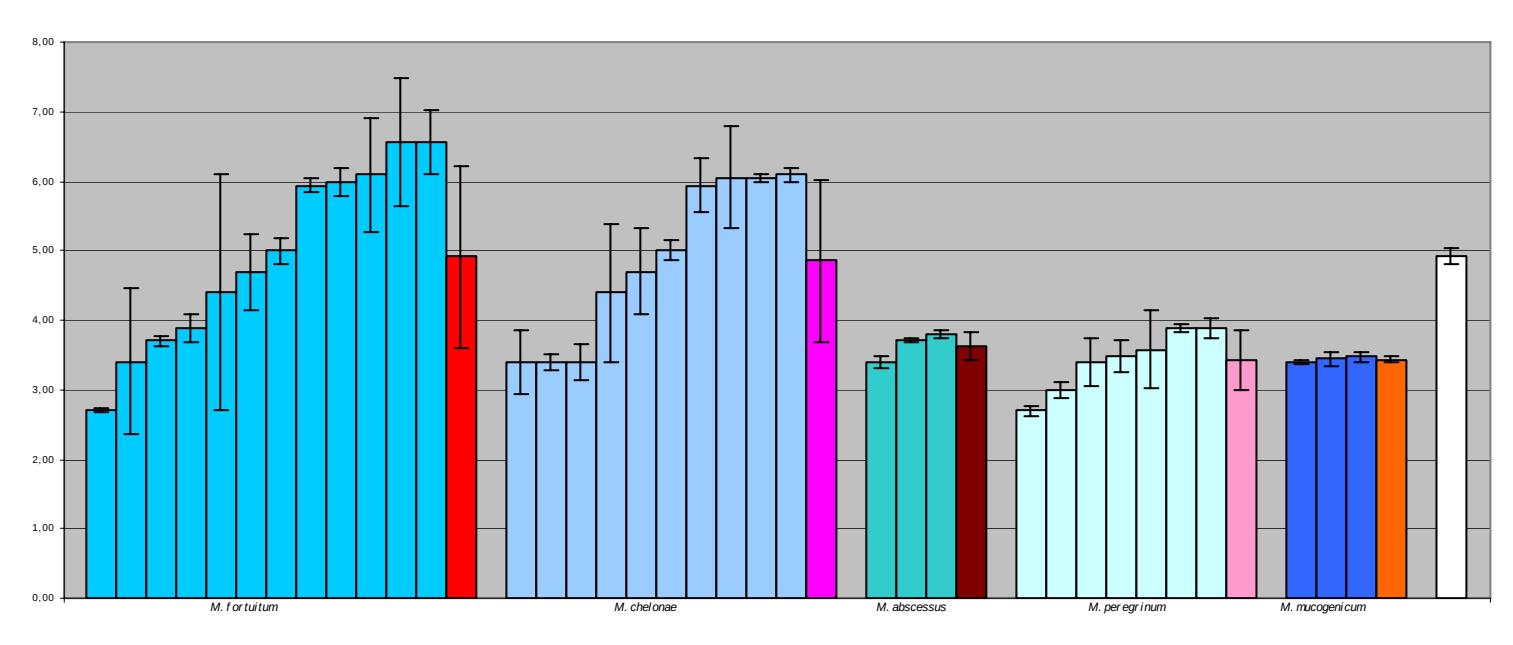
- La capacidad de formar biopelículas está extendida entre las diferentes especies de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido (MNPCR).



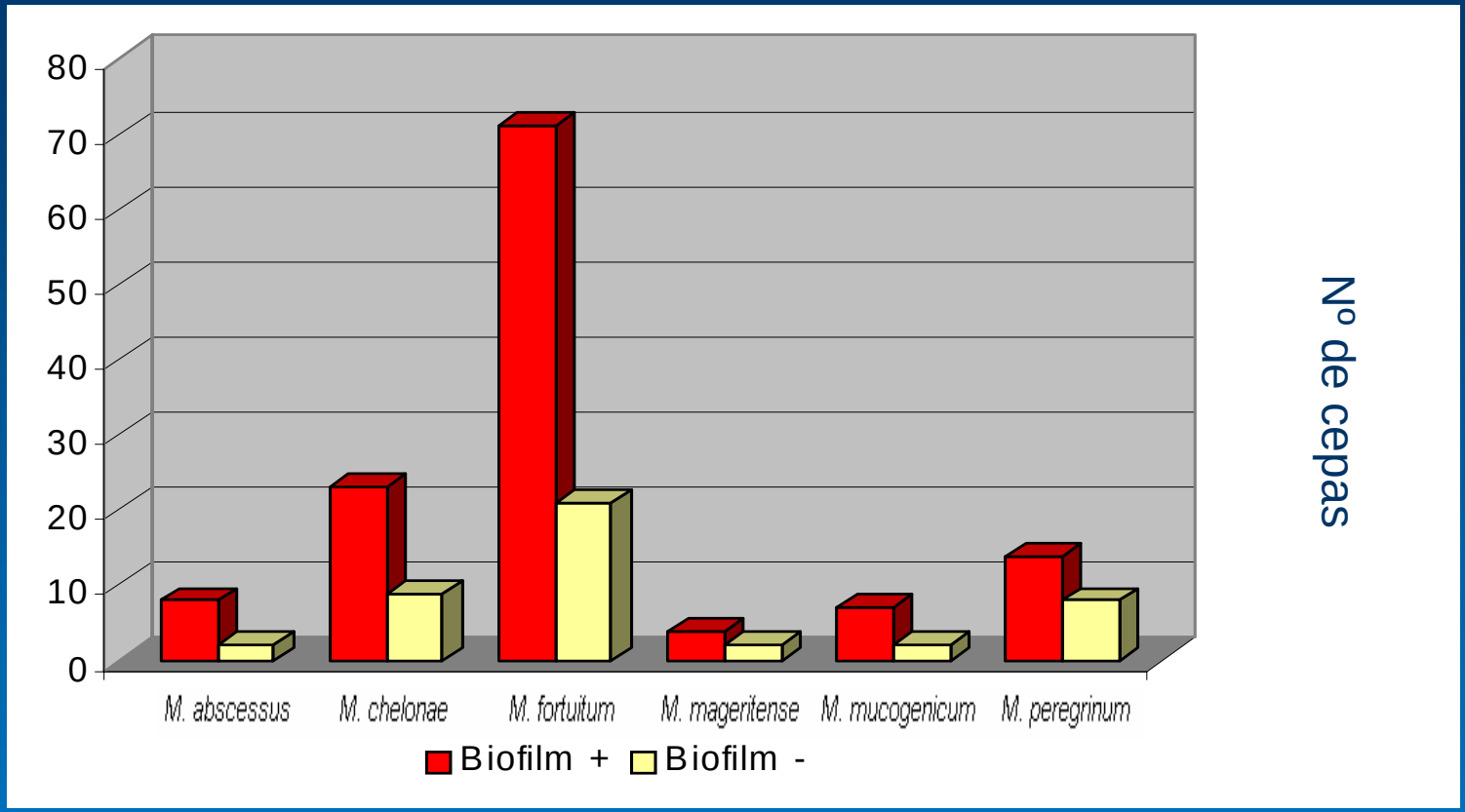


Differences in biofilm development by non-pigmented rapidly growing mycobacteria using different culture media. J. Esteban, N. Zamora, R. Fernandez Roblas, I. Gadea, H. Adames, T.J. Kinnari. 17th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Munich 2007)

- Existen diferencias entre las distintas cepas en relación con:
  - Adherencia a polímeros
  - Formación de biopelículas



Zamora N, Esteban J, Kinnari T, Celdran A, Granizo JJ, Zafra C. In vitro evaluation of the attachment to polypropylene sutures on non-pigmented rapidly growing mycobacteria. Clinical Microbiology and Infection. 2007. 13: 902-907



- En ese sentido, esta capacidad estaría relacionada con el significado clínico.

- Epidemiológicamente los datos que se tienen apoyarían esta teoría.
- Existen pocos estudios amplios que permitan conocer la epidemiología de estos organismos en relación con su significado.
- Sí que se sabe que las MNPCR se encuentran entre las especies aisladas con mayor frecuencia en el laboratorio.

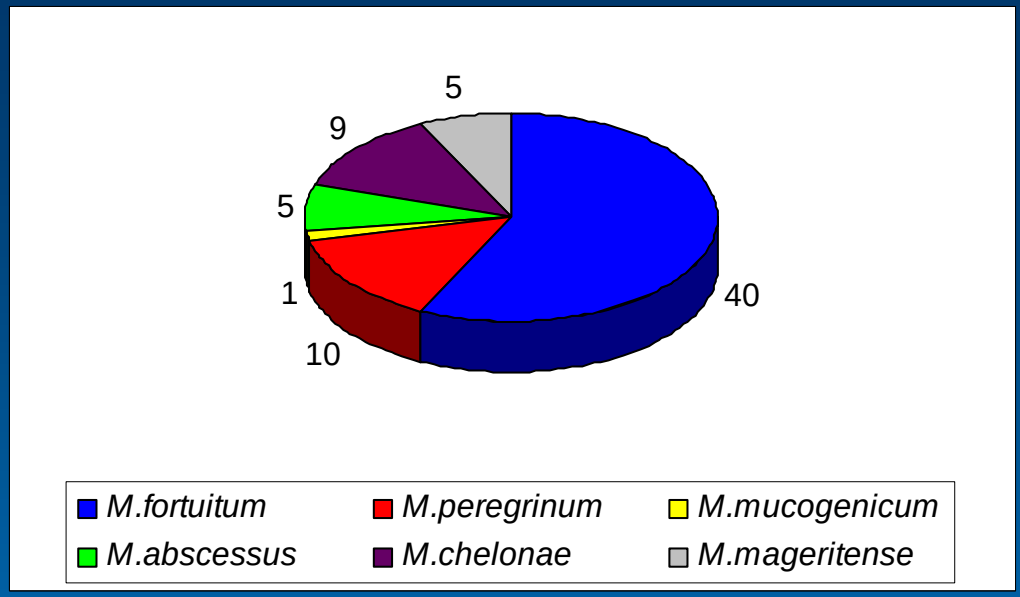
EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA

ESPECIE	1976-1984	1985-1990	1991-1996
M. avium	203	1007	6663
M. gordonae	557	1247	4302
M. xenopi	50	872	4349
M. kansasii	1035	1061	2376
M. fortuitum	147	724	2247
M. chelonae	88	290	1079
M. malmoense	-	102	463
M. scrofulaceum	93	143	300
M. terrae	33	164	303
M. marinum	**-**	**27**	**231**
M. flavescens	13	79	112
M. abscessus	**-**	**10**	**75**
M. simiae	-	7	73
M. nonchromogenicum	1	30	46
M. szulgai	1	7	37
M. aurum	**4**	**21**	**16**
M. triviale	7	12	22
M. genavense	-	-	41
M. gastri	4	9	16
M. celatum	-	-	25

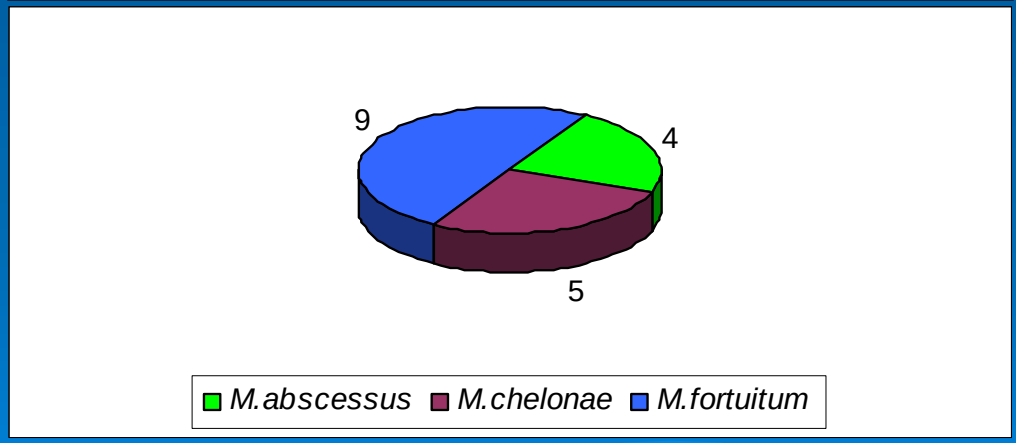
Martín Casabona N et al. Non-tuberculous mycobacteria: patterns of isolation. A multi-country retrospective survey. 2004. INT J TUBERC LUNG DIS 8(10):1186–1193

- Un estudio realizado recientemente en la Comunidad de Madrid ha evaluado diversos aspectos sobre la epidemiología*.
- La incidencia de aislamientos en este estudio es de 1,51 casos/100.000 habitantes (0,39 casos/100.000 en los casos de enfermedad).
- Predominan los aislamientos respiratorios (82,9 %).

*: Esteban J, Martín de Hijas NZ, Fernández AI, Fernández Roblas R, Gadea I, Madrid Study Group of Mycobacteria. Epìdemiology of infections due to Non-pigmented Rapidly Growing Mycobacteria diagnosed in an urban area. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008. Epub ahead of print 7-5-08

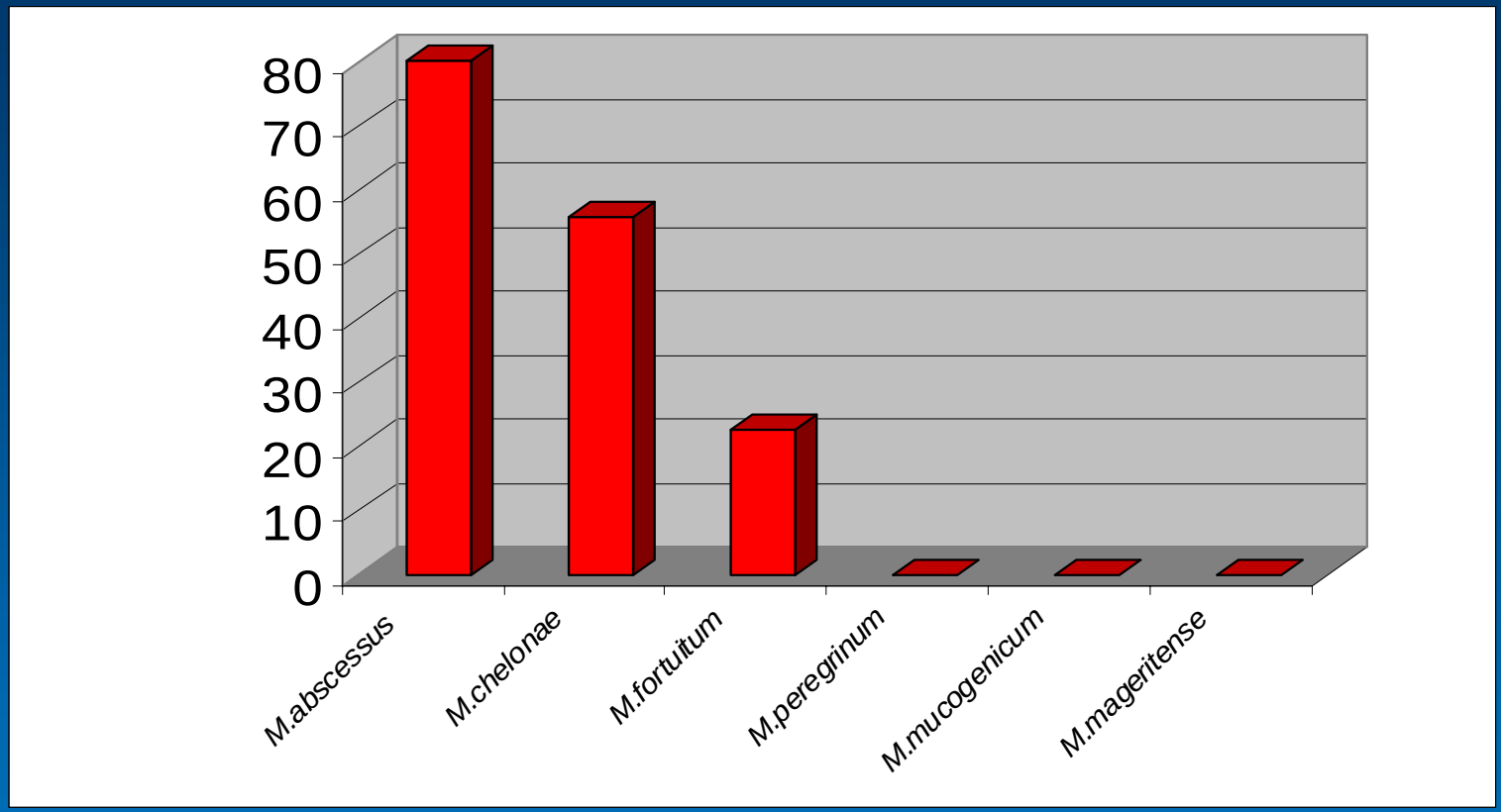


Todos los casos



Casos significativos

***:** Esteban J, Martín de Hijas NZ, Fernández AI, Fernández Roblas R, Gadea I, Madrid Study Group of Mycobacteria. Epìdemiology of infections due to Non-pigmented Rapidly Growing Mycobacteria diagnosed in an urban area. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008. Epub ahead of print 7-5-08

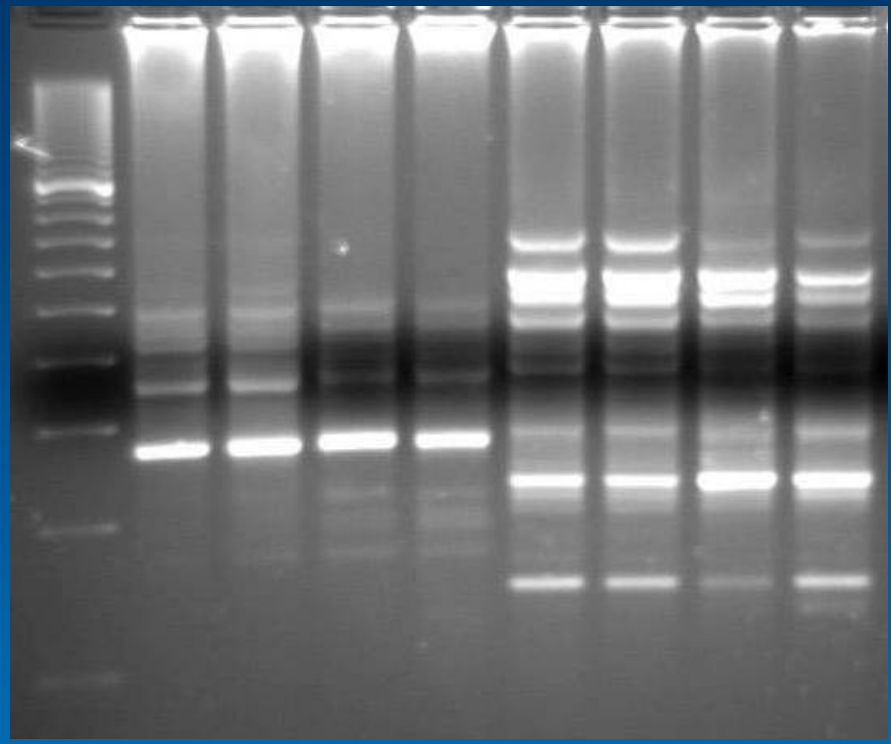


Significado clínico de las distintas especies

***:** Esteban J, Martín de Hijas NZ, Fernández AI, Fernández Roblas R, Gadea I, Madrid Study Group of Mycobacteria. Epìdemiology of infections due to Non-pigmented Rapidly Growing Mycobacteria diagnosed in an urban area. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2008. Epub ahead of print 7-5-08

- Aunque los casos más frecuentes son los aislamientos respiratorios, las cepas con significado clínico más probable proceden de muestras no respiratorias.
- Salvo en el caso de brotes epidémicos con un foco común, no se ha objetivado la transmisión interhumanos salvo muy raras ocasiones (fibrosis quística).
- Existen diferencias geográficas en la distribución de las especies*.

*: Han XY, De I, Jacobson KL (2007) Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases. American Journal of Clinical Pathology 128 (4):612-621.



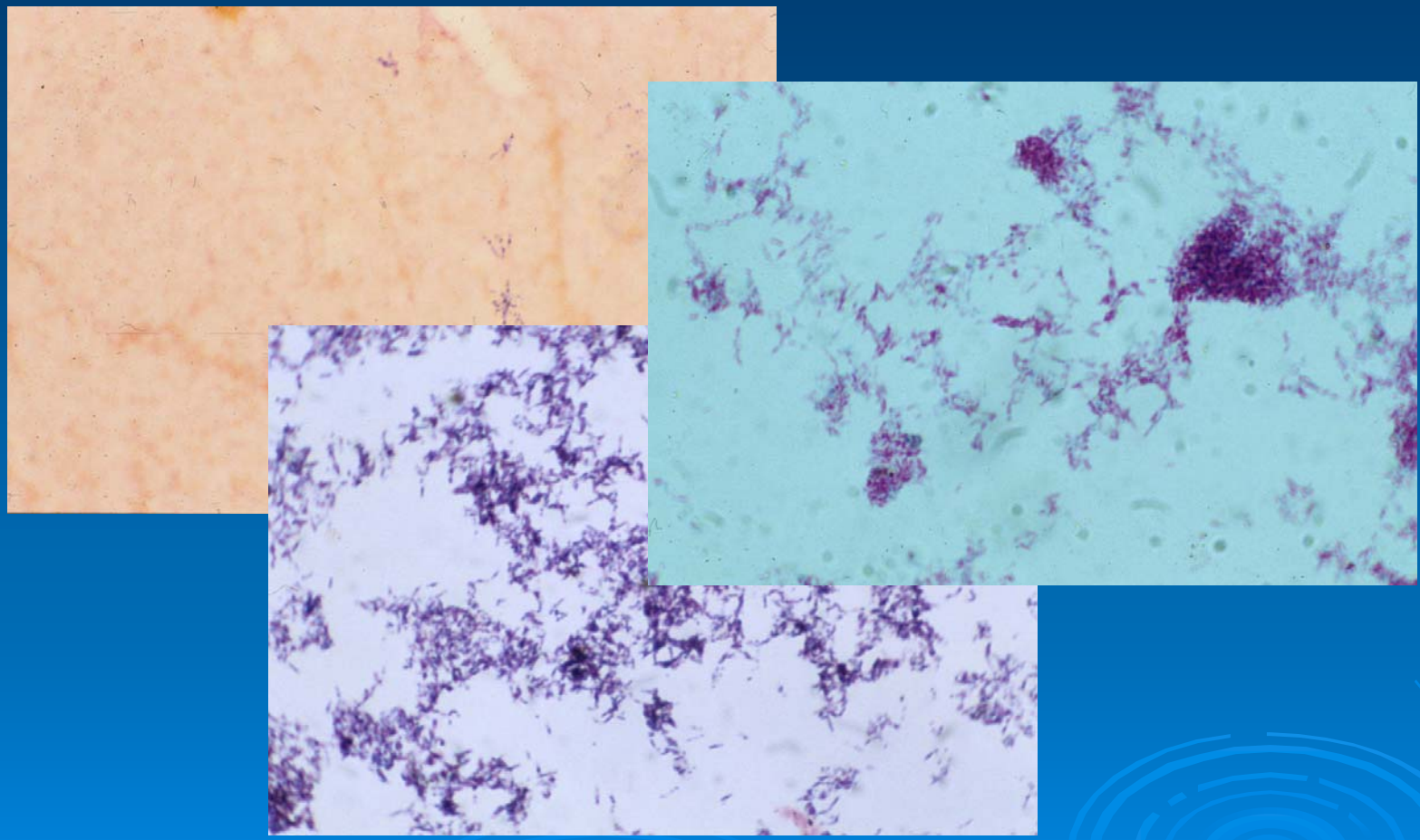
- En la actualidad disponemos de herramientas que nos permiten caracterizar molecularmente las infecciones (PFGE, RAPD, ERIC-PCR).

- Las MNPCR pueden causar un amplísimo espectro de infecciones en humanos.
- Muchas de ellas están relacionadas con la presencia de cuerpos extraños:
  - Catéteres IV o de otro tipo.
  - Válvulas cardiacas.
  - Prótesis osteoarticulares.
  - Prótesis mamarias.
  - Infecciones de herida quirúrgica.

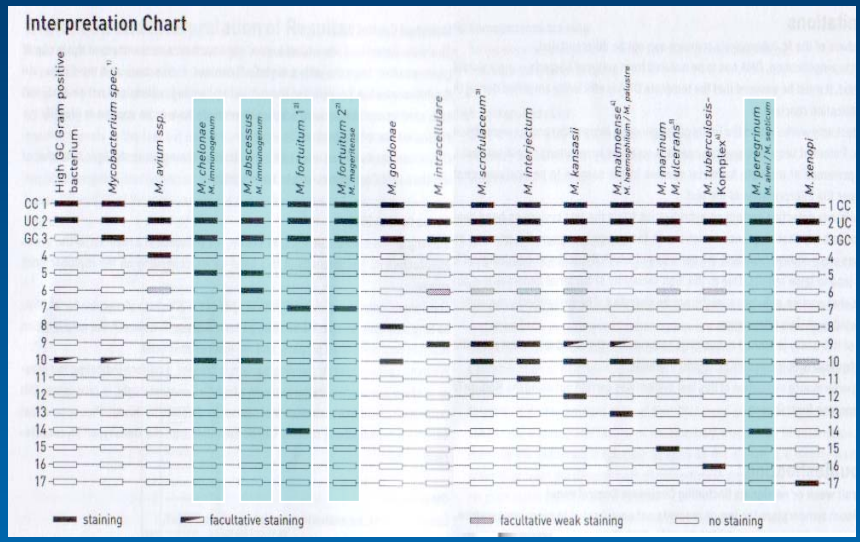
- En otros casos son infecciones crónicas que no responden al tratamiento convencional.

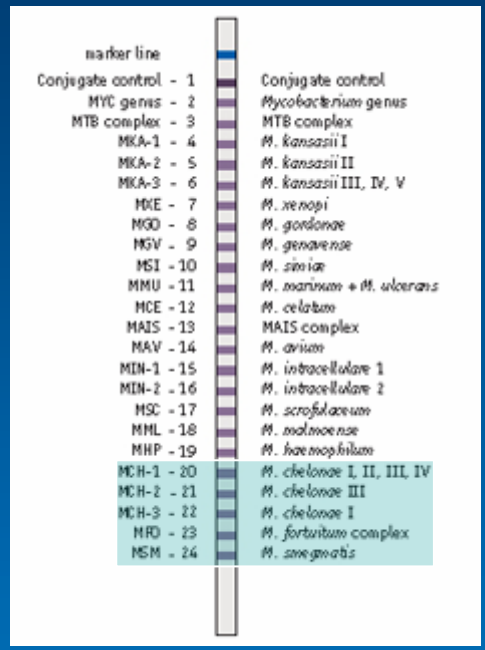
- Las MNPCR pueden crecer en los medios de cultivos convencionales.
- Si se emplean los sistemas comerciales para identificación de bacilos grampositivos, podrían dar lugar a identificaciones erróneas.
- Es imprescindible, por tanto, realizar una tinción ácido-alcohol resistente de estos aislamientos para realizar una identificación correcta de los mismos.

DIAGNÓSTICO



- La identificación basada en pruebas bioquímicas es insuficiente para realizar una identificación correcta de los aislamientos.
- En el momento actual, sólo la identificación molecular permite una identificación correcta de las distintas especies.





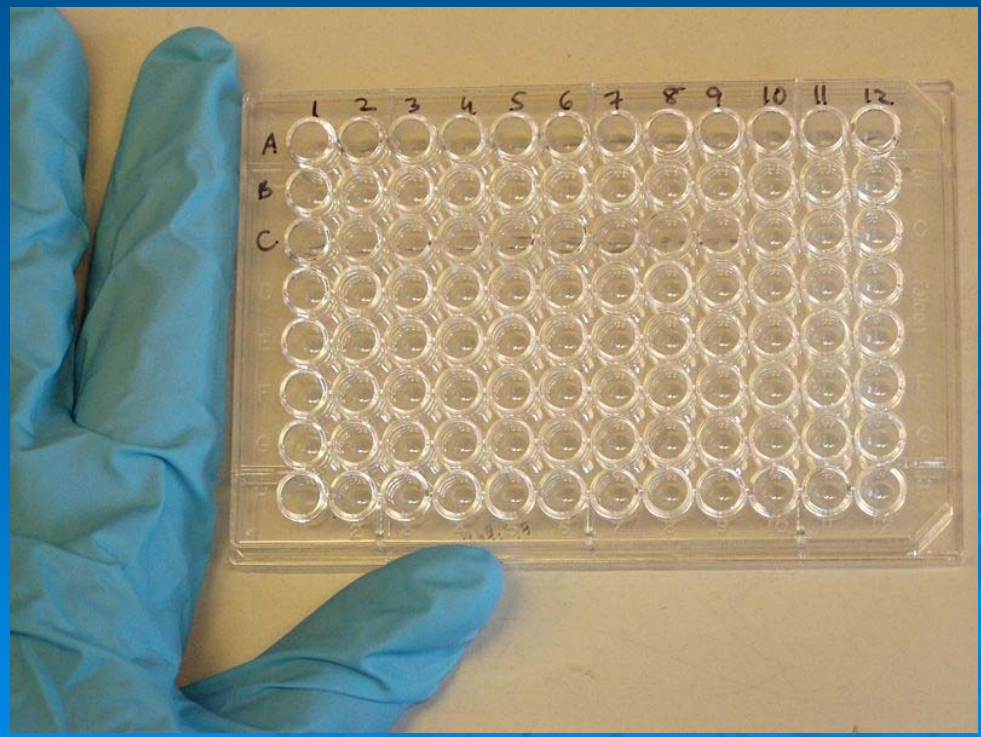
- Existen sistemas comerciales que permiten identificar correctamente las especies más frecuentes.

- La identificación de las especies menos frecuentes requiere de una aproximación más especializada.
- Puede ser necesaria la combinación de PCR-RFLP (PRA) con una amplia batería de pruebas bioquímicas.
- En algunos casos se hace imprescindible la secuenciación.

- Las MNPCR son resistentes a los antituberculosos tradicionales.
- No obstante, son sensibles a numerosos antimicrobianos convencionales.
- En los últimos tiempos, además, el arsenal terapéutico se ha ampliado:
  - Linezolid
  - Tigeciclina
  - Telitromicina

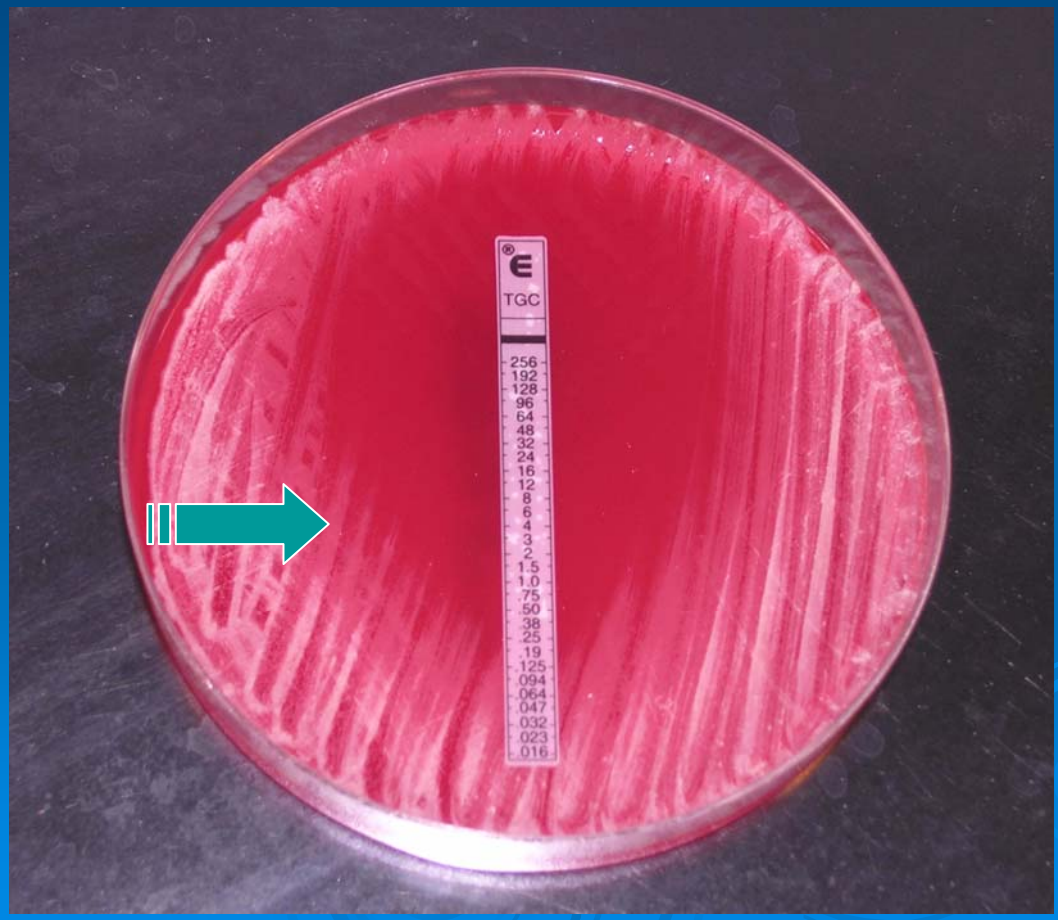
- En el momento actual, la recomendación terapéutica depende de la especie:
  - *Mycobacterium fortuitum*:
    - Quinolonas, tetraciclinas, cotrimoxazol, amicacina
  - *Mycobacterium chelonae*:
    - Macrólidos, amicacina
  - *Mycobacterium abscessus*:
    - Macrólidos, cefoxitina, amicacina

- La técnica de referencia para el estudio de sensibilidad es la microdilución en caldo (CLSI).



- La técnica de referencia es difícil de llevarse a cabo por laboratorios con un número pequeño de aislamientos.
- Se han evaluado técnicas alternativas para su utilización de forma individualizada:
  - Disco-placa
  - E-test

- En ambos casos existen problemas (reproducibilidad, lectura, etc.)



- A pesar de todo, las diferencias de sensibilidad individuales exigen que se estudie cada cepa para ajustar el tratamiento de cada caso.
- Existen, además, otros problemas relacionados con los mecanismos de resistencia que no pueden solucionarse con el antibiograma.

- La resistencia a macrólidos mediada por metilasas es inducible, por lo que en muchos casos las cepas aparecen como sensibles en el estudio de sensibilidad.

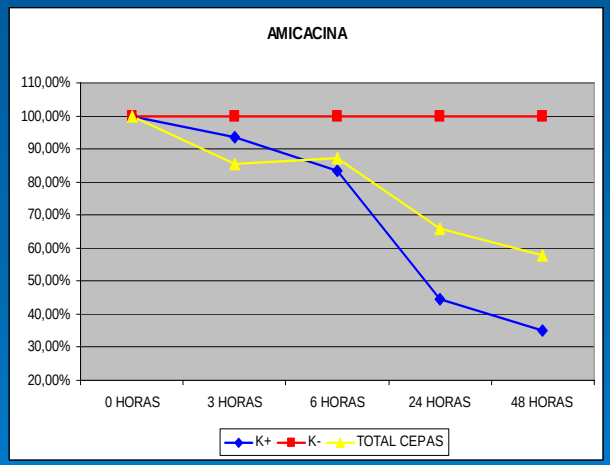
Especie	CMI_{90} E *erm* +	CMI_{90} C *erm* +	CMI_{90} A *erm* +	CMI_{90} E *erm* -	CMI_{90} C *erm* -	CMI_{90} A *erm* -
M.abscessus	>64	32	16	2	≤0.03	2
M. chelonae	>64	32	>64	2	0.12	1
M.fortuitum	>64	16	>64	>64	8	64
M. mageritense	>64	8	16	-	-	-
M. mucogenicum	32	16	>64	0.5	≤0.03	1
M.peregrinum	>64	16	>64	8	0.25	2

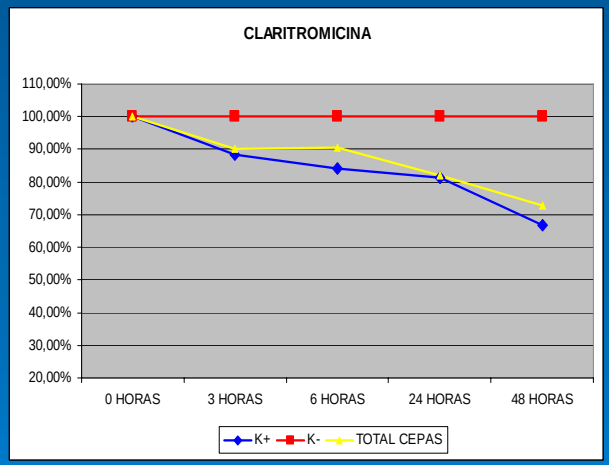
- Este mecanismo ha sido detectado en múltiples especies de MNPCR*.

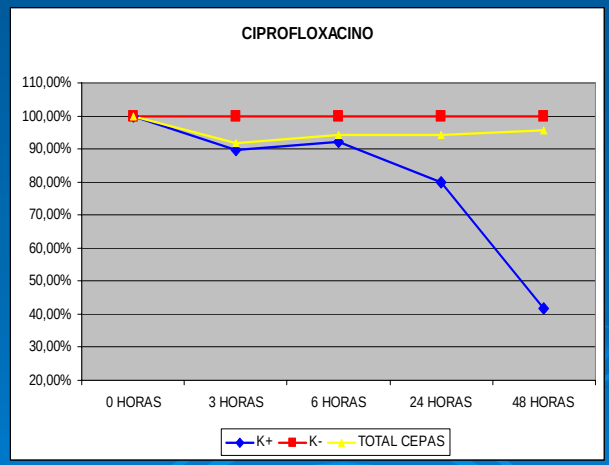
*: Nash, K. A., Andini, N., Zhang, Y. *et al.* (2006). Intrinsic macrolide resistance in rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother* **50,** 3476-3478.

- Detección de genes de resistencia a macrólidos y correlación con la resistencia fenotípica en micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido. Martín de Hijas, N.Z.; García Almeida, D.; Bodas A.; Fernández Roblas, R.; Gadea, I.; Esteban, J.; Grupo de Estudio de Micobacterias de Madrid. XIII Congreso de la SEIMC (Madrid 2008).

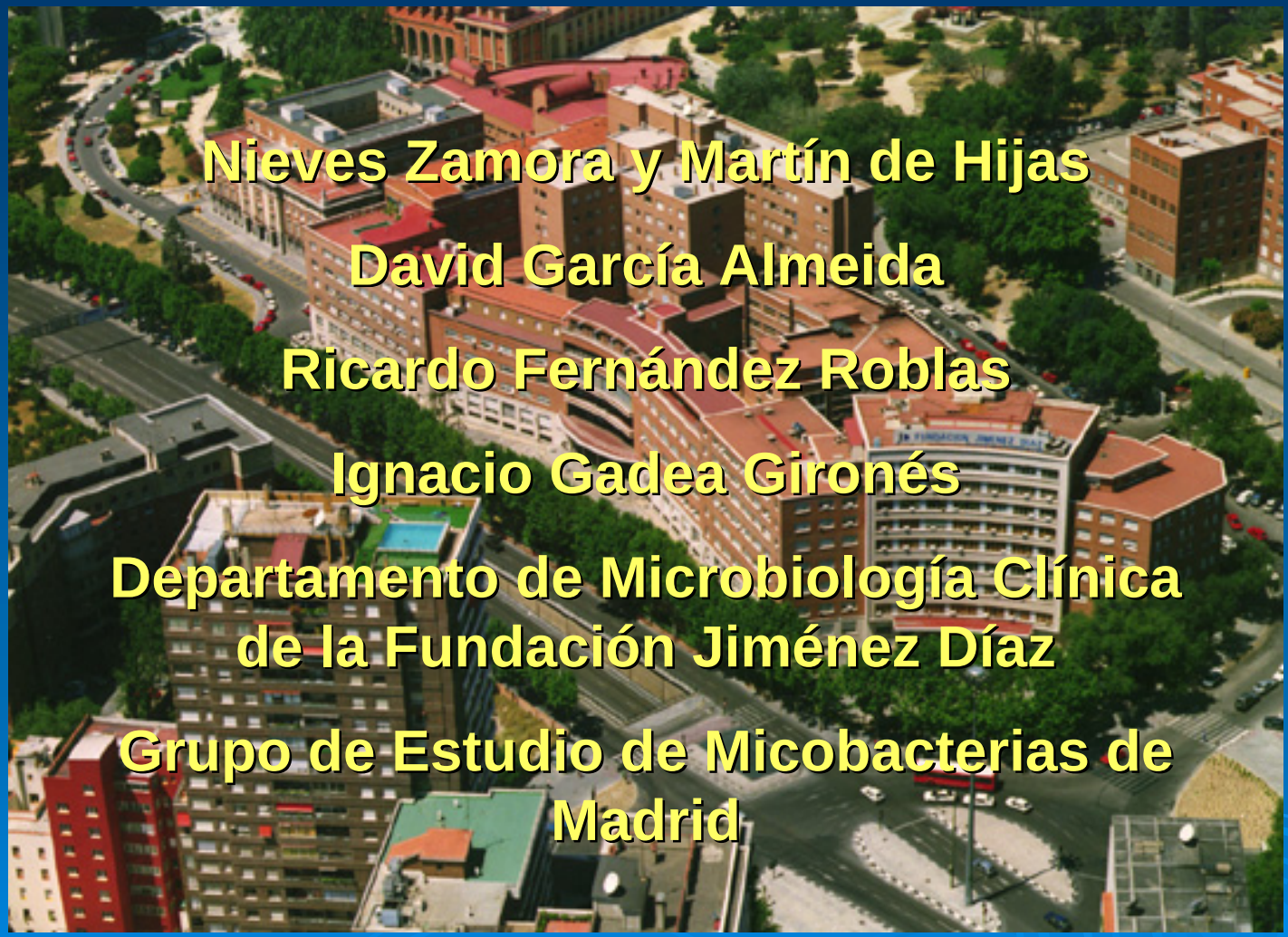
- Además, cuando estas micobacterias se encuentran formando una biopelícula, puede aparecer una resistencia fenotípica inesperada por otros mecanismos:







Estudio *in vitro* sobre la penetración de amicacina, claritromicina y ciprofloxacino en biofilms de *Mycobacterium abscessus*. Martín de Hijas, N.Z.; Gadea I; Celdrán, Á, García Almeida, D; Fernández Roblas R, Bodas A, Esteban J. XIII Congreso de la SEIMC (Madrid, 2008).

- El tratamiento deberá seguir, por tanto, una doble aproximación:
  - Médica:
    - Conocimiento de la sensibilidad individual de cada cepa:
      - Fenotípica.
      - ¿Genotípica?
  - Quirúrgica:
    - Eliminación de cuerpos extraños donde pueda desarrollarse una biopelícula.

MUCHAS GRACIAS