

Infecciones causadas por  
*Micobacterias no Tuberculosas*

# Diferencias con Tuberculosis

- Menor poder patógeno, suelen comportarse como oportunistas  
**Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. Thorax 2013 (68): Mortalidad global a los tres años, 34%; caso de M. Xenopi 69%.**
- Reservorio ambiental
- Pueden colonizar: cultivo + no siempre tiene significado clínico
- Mayor resistencia a fármacos.
- Relación con patología pulmonar de base
- No EDO

# Clasificación

- Morfología
- Pigmentación (Runyon)
- Crecimiento

**Técnicas  
moleculares**

Actualmente descritas más de 150 especies de NTM

<http://www.bacterio.net/-allnamesmr.html>

# Micobacterias causantes enfermedad pulmonar

Crecimiento lento

*M. avium*

*M. intracellulare*

*M. kansasii*

*M. malmoense*

*M. simiae*

*M. szulgai*

*M. xenopi*

Crecimiento rápido

*M. abscessus*

*M. chelonae*

*M. fortuitum*

# Patogenia

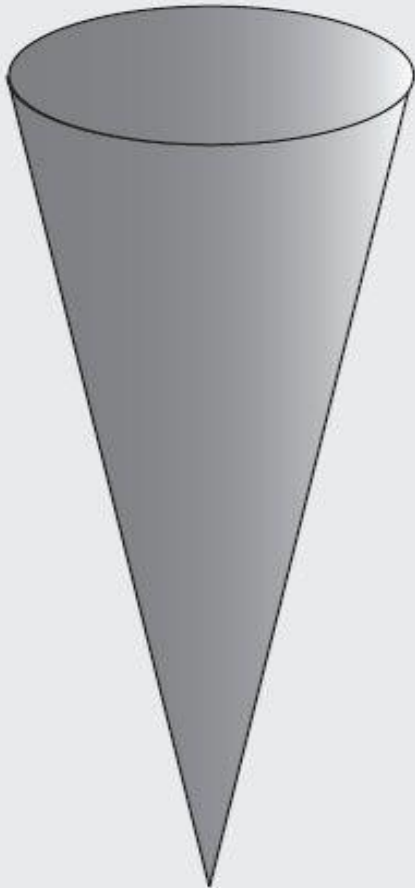
- Origen ambiental. No en todas se conoce el reservorio.
- Resistentes a entornos hostiles.
- Amplia distribución: suelo, animales, alimentos, vegetales,.. Y sobretodo en agua.
- Se transmiten por vía aérea, digestiva, cutánea o por inoculación directa. No persona-persona.
- Requieren factores predisponentes (locales o sistémicos) o exposiciones masivas.
- Un tercio son patógenas

Factores virulencia

Factores del huésped

## Factores virulencia

Always a pathogen



Rarely a pathogen

*Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium kansasii*

*Mycobacterium abscessus*

*Mycobacterium intracellulare*

*Mycobacterium avium*

*Mycobacterium xenopi*

*Mycobacterium fortuitum*

*Mycobacterium terrae*

*Mycobacterium smegmatis*

*Mycobacterium goodii*

## Factores del huésped

- Patología pulmonar crónica:

**EPOC: OR 16,5 (IC95% 12,2-22):**

**OR 29 los tratados con esteroides**

**OR 7,9 los nunca tratados con esteroides.**

**Bronquiectasias: OR 187 (IC95% 24-1417)**

**TB previa: OR 178 (IC95% 55-574)**

**Asma: OR 7,8 (IC 95% 5,2-11)**

**Pneumoconiosis: OR 9,8 (IC95% 2-50)**

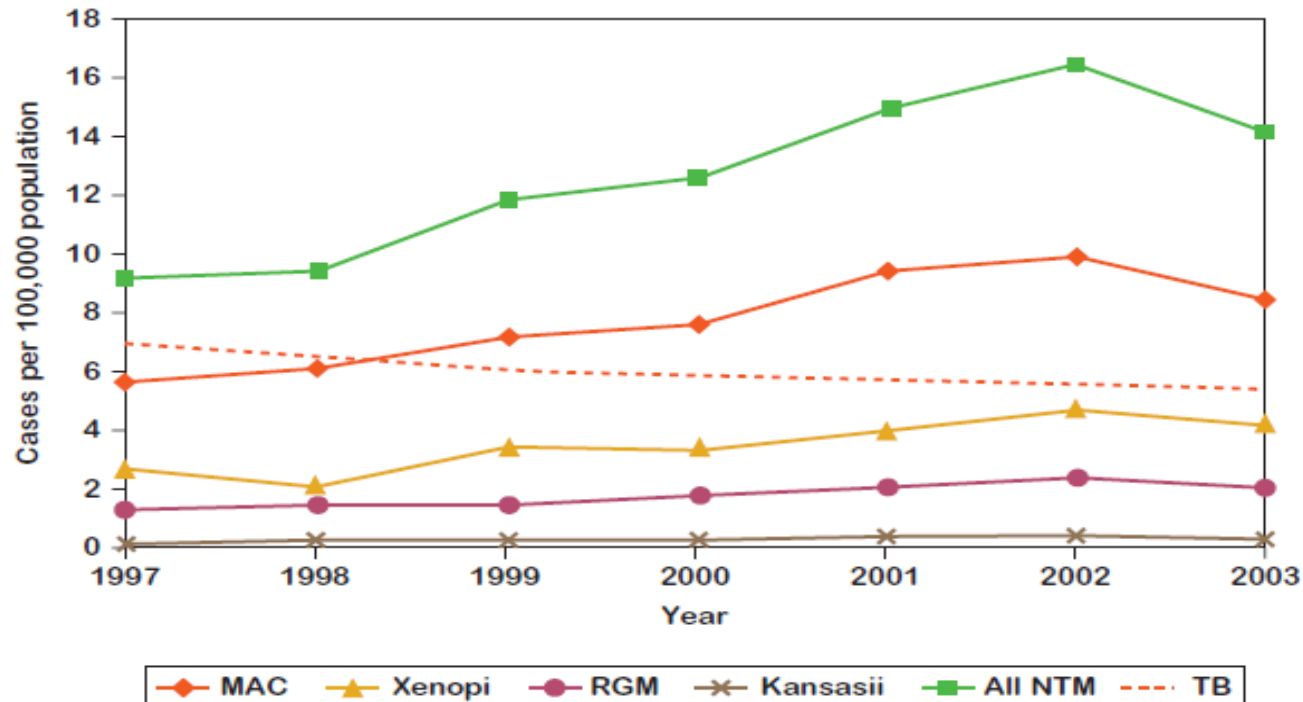
**Fibrosis quística: prevalencia 5-20%**

- Morfotipo: pectus excavatum, prolapso mitral, delgadez, altura, escoliosis.
- HIV: *M. Avium complex*
- Reflujo gastroesofágico (especialmente *M. Abscessus y fortuitum*)
- Alteraciones IFN gamma. AntiTNF. (*M. Avium*)
- Neoplasias
- Trasplantes de órgano sólido

# Incidencia

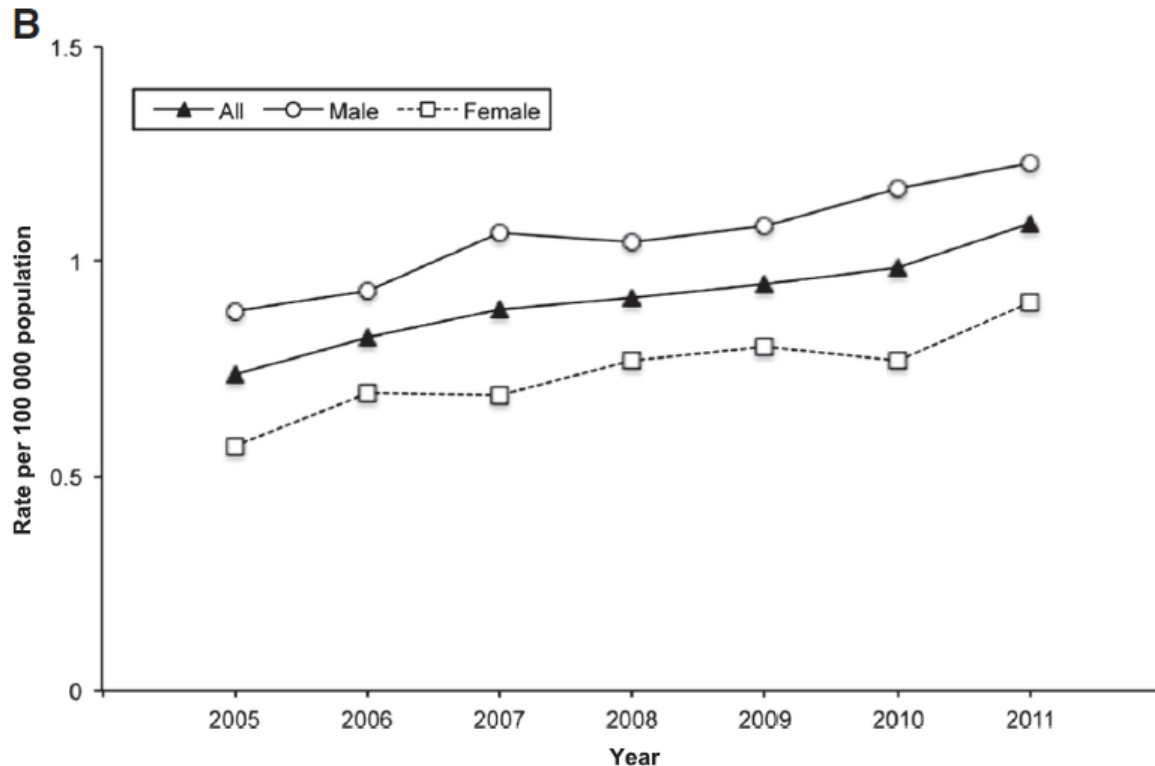
- No se conoce la incidencia. No EDO.  
9 casos por 100000 hab-a (1997); 14 c por 100000 hab-a (2003)
- Amplia variabilidad geográfica.

Nontuberculous mycobacterial (NTM) infections and tuberculosis (TB) case rates in Ontario, 1997–2003





# Europa



**Figure 2** Age-specific and age-adjusted hospitalisation rate. (A) Average annual age-specific hospitalisation rate and (B) annual age-adjusted hospitalisation rate of pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection as any hospital discharge diagnoses, by age group, sex and year.

Burden and trends of hospitalisations associated with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections in Germany, 2005–2011

# Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union

**Table 2 Species distribution of non-tuberculous mycobacteria isolated in 10 European Union countries**

Species*	Country										Total
	Croatia (2008- 2010)	Denmark (2011)	Estonia (2004- 2011)	Finland (1995- 2011)	Germany (2011)	Greece (2005- 2011)	Italy (2001- 2010)	Luxembourg (2009- 2011)	Netherlands (2006- 2011)	Slovenia (2000- 2010)	
<i>M. avium</i>	33	86	308	1,568	176	101	350	23	1,274	349	4,268
<i>M. goodnae</i>	377	9	96	1,286	176	31	253	26	623	365	3,242
<i>M. xenopi</i>	122	7	12		13	9	687	13	77	615	1,555
<i>M. intracellulare</i>	23	15	52	636	272	49	104	3	359	156	1,669
<i>M. fortuitum</i>	98	2	65	521	68	66	144		239	150	1,353
<i>M. kansasii</i>	8	5	11	53	58	22	39	6	283	181	666
<i>M. chelonae</i>	31	3	20	179	56	37	55	4	173	32	590
<i>M. abscessus</i>	25	10	17	94	37	17	111	11	228	24	574
<i>M. malmoense</i>		12	14	184	10	7	11	6	108	22	374
<i>M. lentiflavum</i>	6		5	246	4	6	45		5		317
<i>M. marinum</i>		7	3	50	29	5	15	4	115	6	234
<i>M. terrae</i>	52			151			16		6		225
<i>M. peregrinum</i>	9	3	15	81		20	33	1	6		168
<i>M. simiae</i>		3		69	5		21	3	64		165

## 171. ESTUDIO DE LOS AISLAMIENTOS DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS Y SU SIGNIFICADO CLÍNICO (PERÍODO 2000-2013)

A. Garrido, S. Salvo, J. Gil, I. Sanjoaquín, E. Sánchez y A. Vitoria

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

- 315 aislamientos; 297 muestras respiratorias.
- *M. Fortuitum* (1039; *M. Avium complex* (76), *M. Kansasii* (41)
- De los 252 pacientes con aislamientos en muestras respiratorias solo 7,9% cumplían criterios ATS.

## 186. REVISIÓN DE AISLAMIENTOS DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE PONTEVEDRA DURANTE UN PERÍODO DE 5 AÑOS

133 MNT; 316 TB

9,78% se consideraron patógenas

	Total	Colonización	Infección
MAI complex	96	90 (93,75%)	6 (6,25%)
MAI	58	53 (91,38%)	5 (8,62%)
<i>M. avium</i>	15	15 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>M. intracellulare</i>	23	22 (95,65%)	1 (4,35%)
<i>M. chelonae</i>	12	11 (91,67%)	1 (8,33%)
<i>M. fortuitum</i>	6	6 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>M. abscessus</i>	7	3 (42,86%)	4 (57,14%)
<i>M. lentiflavum</i>	5	4 (80,00%)	1 (20,00%)
<i>M. scrofulaceum</i>	1	0 (0,00%)	1 (100,0%)
<i>M. kansasii</i>	1	1 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>M. malmoense</i>	1	1 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>M. marinum</i>	1	1 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>Mycobacterium non chromogenicum</i>	1	1 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>M. peregrinum</i>	1	1 (100,0%)	0 (0,00%)
<i>M. triviale</i>	1	1 (100,0%)	0 (0,00%)
	133	120 (90,22%)	13 (9,78%)

**235. MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS AISLADAS EN UN HOSPITAL DE MALLORCA DURANTE UN PERIODO DE 10 AÑOS**

A. Hernández Milián, A.C. Teslev, M. Pérez Seco, M. García Gasalla, A. Payeras Cifre, I. Mir Viladrich, L.V. Arquinio Estremadoyo y C. Cifuentes Luna

- 109 aislamientos de 106 pacientes.
- En el mismo periodo 536 *M. Tuberculosis*.
- MNT suponen 16% de todas las micobacterias aisladas.
- Mayoritariamente origen pulmonar (90 pacientes)
- 76% presentan comorbilidades:
  - + 49% patología pulmonar
  - + 34% neoplasia
  - + 12% HIV
- Se trataron 19 pacientes (17%)
- 1 muerte relacionada

MNT	Tipo muestra
	Espuito
<i>M. gordonae</i>	26
<i>M. avium complex</i>	12
<i>M. kumamotoense</i>	2
<i>M. peregrinum</i>	1
<i>M. esmegmatis</i>	1
<i>M. arupense</i>	1
<i>M. szulgai</i>	1
<i>M. bovis</i>	0
Micobacterias p	3
<i>M. chelonae</i>	2
<i>M. xenopi</i>	3
<i>M. malmoense</i>	1
<i>M. celatum</i>	1
<i>M. abscessus</i>	1
<i>M. fortuitum</i>	5
<i>M. kansasii</i>	1
Total	61

Muestras respiratorias: 5,5% cumplen criterios ATS; posible 53% y colonización 40%

**ESTUDIO MICROBIOLÓGICO DE LAS MICOBACTERIAS  
NO TUBERCULOSAS DESDE 2004 A 2007 EN UN  
HOSPITAL TERCIARIO DE LA COMUNIDAD BALEAR**

C.I. Marinescu<sup>1</sup>, A. Medio<sup>1</sup>, J. Vegué<sup>2</sup>, M.A. Delgado<sup>1</sup>, J.L. Pérez<sup>1</sup>  
y A. Ramírez<sup>1</sup>

139 MNT de 78 pacientes

57 muestras respiratorias

Suponen 15% de las muestras  
de Micobacterias

41% criterios de probable  
infección.

<i>M. Avium</i>	13
<i>M. Gordonae</i>	11
<i>M. Fortuitum</i>	6
<i>M. Chelonai-Abs.</i>	8
<i>M. Intracellulare</i>	4
<i>M. xenoppi</i>	3
<i>M. Friederick.</i>	3
<i>M. Marinum</i>	2
<i>M. Szulgai</i>	2

MNT de crecimiento lento	MNT de crecimiento rápido
<i>M. avium</i> complex	<i>M. abscessus</i> <sup>c</sup>
<i>M. avium</i>	<i>M. chelonae</i>
<i>M. intracellulare</i>	Grupo <i>M. fortuitum</i>
<i>M. kansasii</i> <sup>a</sup>	<i>M. fortuitum</i>
<i>M. malmoense</i> <sup>a</sup>	<i>M. peregrinum</i>
<i>M. xenopi</i>	<i>M. fortuitum</i> biovar
<i>M. szulgai</i> <sup>a</sup>	<i>M. mucogenicum</i>
<i>M. scrofulaceum</i>	<i>M. immunogenum</i>
<i>M. haemophilum</i>	<i>M. smegmatis</i>
<i>M. simiae</i>	<i>M. wolinskyi</i>
<i>M. celatum</i>	<i>M. goodii</i>
Complejo <i>M. terrae</i>	
<i>M. gordonae</i>	
Otras: <i>M. branderi</i> , <i>M. triplex</i> , <i>M. heckeshornense</i> , <i>M. lentiflavum</i> , <i>M. intermedium</i> , <i>M. tusciae</i> <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>Especies frecuentemente asociadas a mayor patogenicidad.

<sup>b</sup>*M. tusciae* causante de infección respiratoria en pacientes con fibrosis quística.

<sup>c</sup>*M. abscessus* considerado actualmente como patógeno pulmonar emergente.

# MNT en patología pulmonar

- Para un correcto diagnóstico deben cumplirse aspectos clínicos, radiológicos y microbiológicos.
- Guías ATS/IDSA especialmente en casos de *MAC*, *M. Abscessus* y *M. Kansasii*.
- No evidencia para otras MNT.
- Forma clínica parecida a Tuberculosis, evolución crónica, progresiva con tenencia a cavitación.
- Otra forma clínica (MAC): Sd. Lady Windermere
- Factores predisponentes locales (EPOC, bronquiectasias, neoplasia) y generales (enolismo, hepatopatía, neoplasias, diabetes)

# Criterios ATS/IDSA

## Criterios clínicos (ambos)

Síntomas pulmonares, cavitación o nódulos en Radiología simple o bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos en TACAR.

Exclusión de otros diagnósticos (p. ej. Tuberculosis).

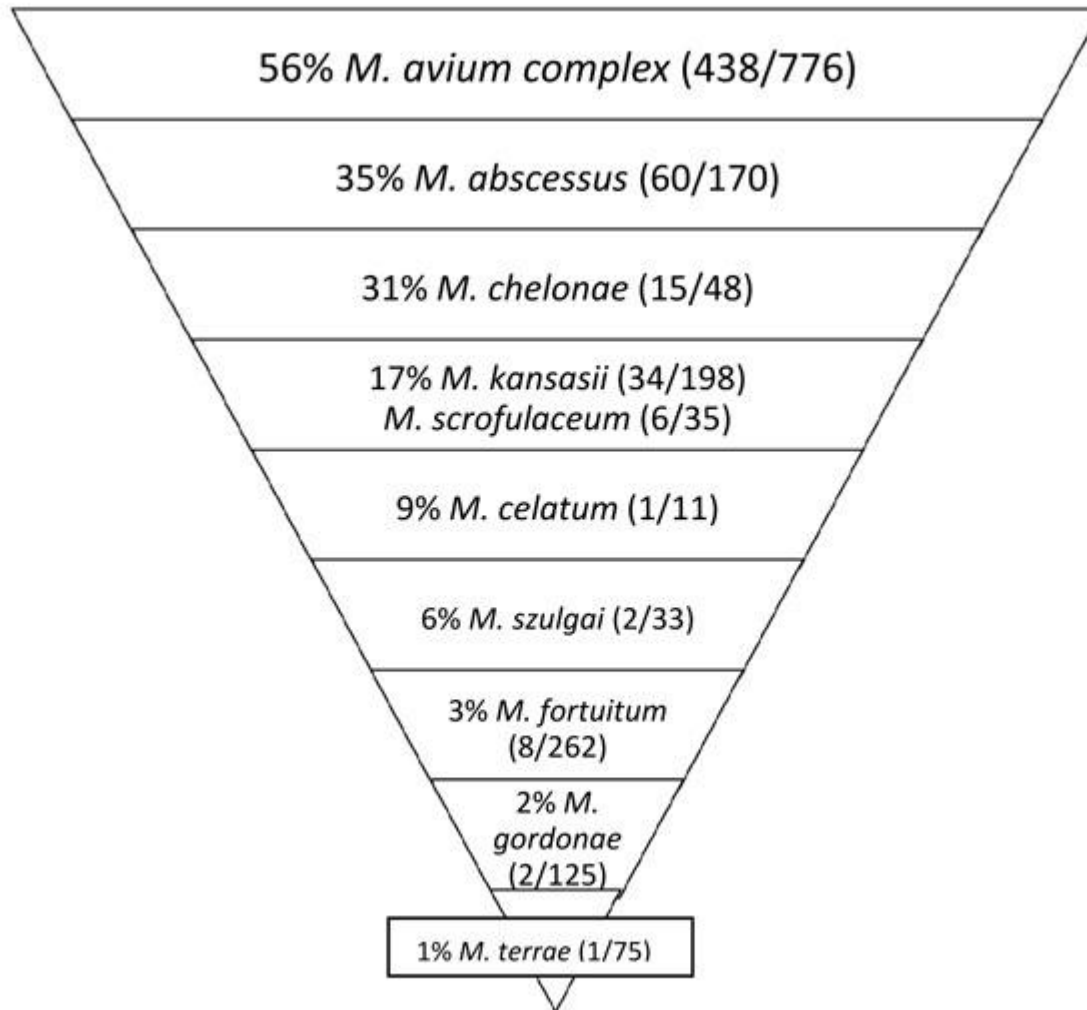
## Criterios microbiológicos (solo necesario uno)

Cultivos positivos de al menos dos muestras separadas de esputo.

Cultivo positivo de al menos un BAL

Biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar con hallazgos histológicos propios (granulomas o BAAR +) y cultivo positivo para MNT; o biopsia característica de enfermedad micobacteriana y uno o más esputos, o BAL con cultivo positivo.





**Nontuberculous Mycobacteria in Respiratory Tract Infections, Eastern Asia.**

# Patrones enfermedad

## **Pneumonitis por Hipersensibilidad**

En relación a exposición aerosoles (duchas, spa,...)

Forma aguda o subaguda

Tos, disnea y fiebre

Mejorías tras la retirada de la exposición

Rx: infiltrados intersticiales, patrón vidrio delustrado

## **Tuberculosis like**

*MAC, K. Kansasii, M. crecimiento rápido, M. Szulgai, M. Malmoense, M. xenopi*

Alta prevalencia EPOC, tabaquismo y TB previa

Fiebre y hemoptisis poco frecuentes

Rx: afectación apical, cavitaciones

## **Nodular bronquiectasias**

MAC, M. Abscessus

Fenotipo: mujeres, mediana edad no fumadoras.

Tos crónica, poco productiva, sin síntomas sistémicos, sin hemoptisis

Cavitaciones en enfermedad evolucionada

Rx: nódulos, infiltrados Tree-in-bud, bronquiectasias

# MAC (*Mycobacterium avium complex*)

- MNT de crecimiento lento, no pigmentadas.
- Reservorio ambiental en agua dulce y salada, suelo, polvo, plantas, animales.... Es resistente al cloro, y a temperaturas relativamente elevadas.
- Distribución mundial.
- Aumento casos en relación a HIV.
- Globalmente es la mayor causa de enfermedad pulmonar por MNT.
- Diversas formas clínicas.

# MAC formas clínicas

- Grupo 1:

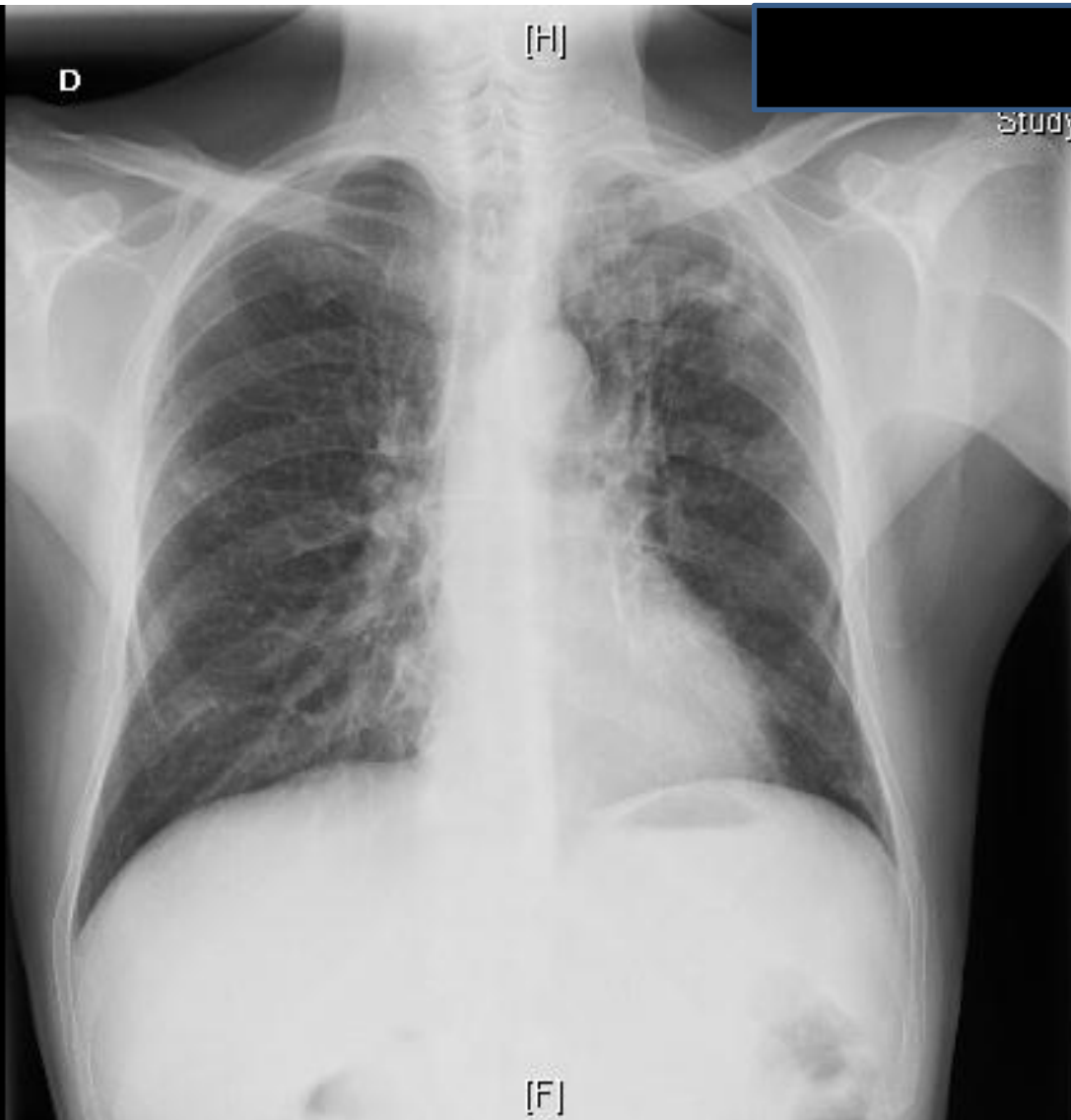
Pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, fumadores, EPOC, TB previa con cavitaciones residuales, FQ ...

Edad avanzada, varones

Lesiones difusas o localizadas a nivel apical, cavitadas.

Clínica similar a TB: tos productiva, crónica, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna,... menos frecuente hemoptisis.

Se:6776  
Im:1



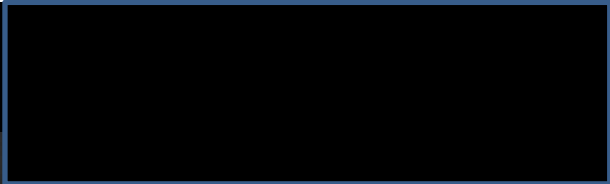
Study Time: 16:11:14  
MRN: 2835793

C8192  
W16384

Se:2

Im:56

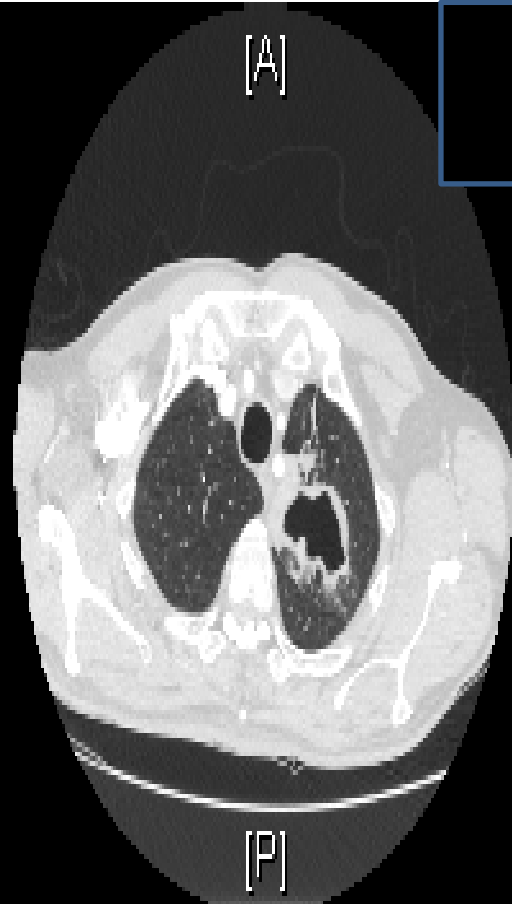
[A]



Study Time:10:46:32

MRN:2835793

[R]



[L]

1.25 mm STD

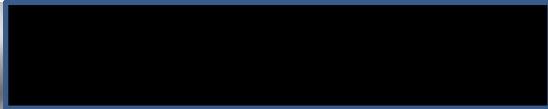
[P]

C-498

W1465

Se:1232  
Im:1

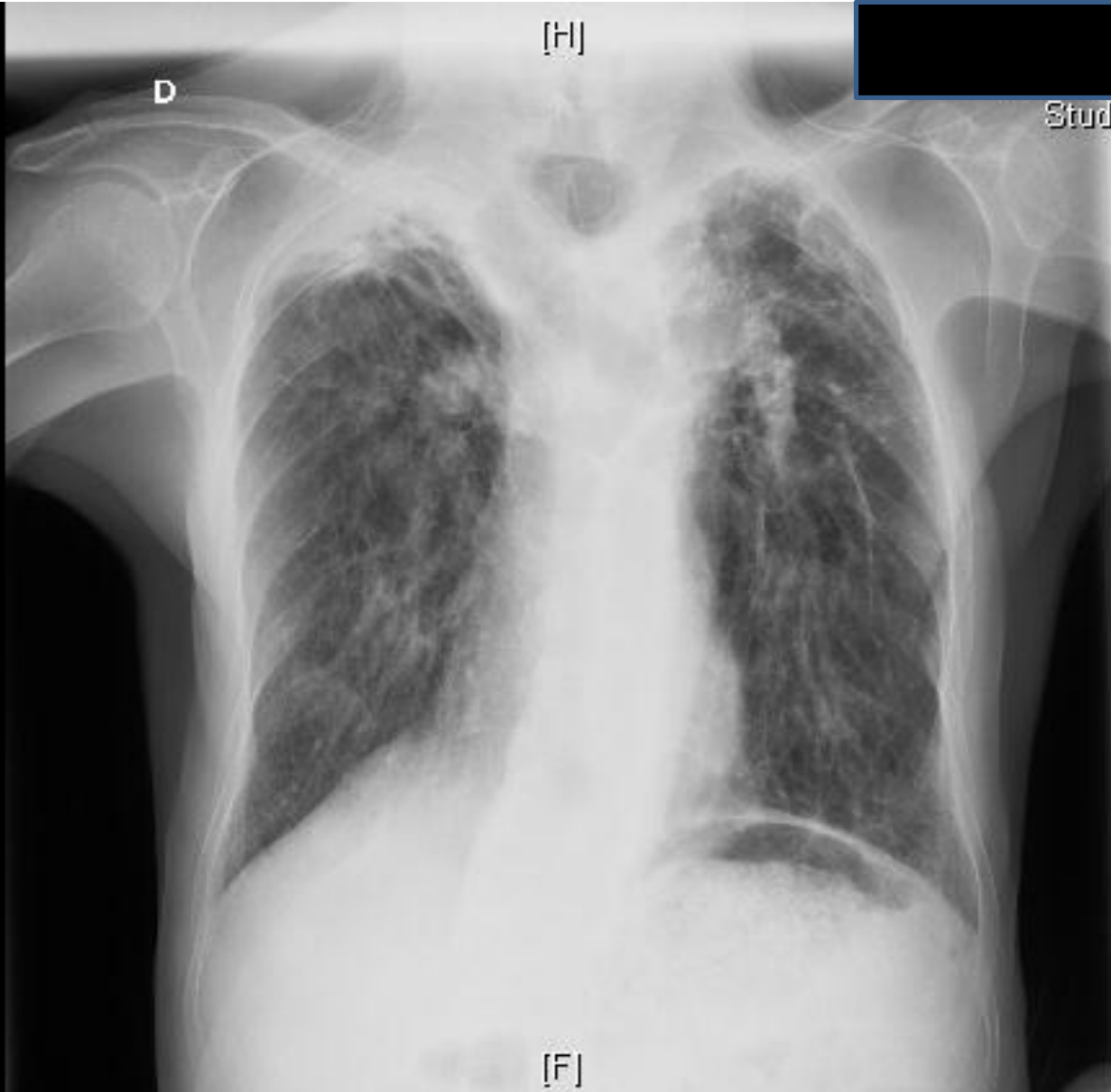
[H]



Study Time:9:58:34  
MRN:2803358

D

[R]



[L]

[F]

C8192  
W16384

# MAC formas clínicas

- Grupo 2: Sd. Lady Windermere.

Predominantemente en mujeres, sin evidencias previas de enfermedad pulmonar.

Asociación con pectus excavatum, prolapso mitral.

Clínicamente tos leve, poco productiva. Si sintomatología sistémica.

Radiológicamente pequeños infiltrados principalmente localizados en Lóbulo medio o língula. Bronquiectasias.



	Pre-existing lung disease	No pre-existing lung disease (Lady Windermere syndrome)	Hot tub lung
Age-range	60-80 years	55-75 years	Average age 36 years
Sex	Male predominance	Female predominance	Slight female predominance
Presentation	Insidious, may be confused with worsening of pre-existing lung disease. Severe clinical presentation is associated with sputum-smear positivity	Chronic, evolving over months to years	Subacute, usually over weeks to months
Radiographic appearance	Bilateral disease, usually cavitary or fibrocavitary	Nodular infiltrates with cylindrical bronchiectasis	Diffuse interstitial or nodular infiltrates
Clinical course and outcome	Recurring or relapsing with poor treatment response. Better results with treatment of underlying disease plus bronchial hygiene	Chronic with recurrence or relapse: better results with bronchial hygiene and antibiotics	Full recovery after removal from source alone. Therapy with antibiotics and/or with steroids

**Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients**

# Mac tratamiento

	Tratamiento inicial enfermedad nodular o bronquiectasias	T. Inicial enfermedad cavitada	Enfermedad severa, avanzada o previamente tratada
Macrólidos	Claritromicina 1000 3 veces/s o Azitromicina 500 3 dosis/s.	Claritomicina 500-1000 mgs/d o azitromicina 250-300 mgs/d	Claritomicina 500-1000 mgs/día o azitromicina 250-300 mgs/día
Etambutol	25 mg/Kg 3 /semana	15 mg/Kg día	15 mgs/Kg día
Rifampicina	Rifampicina 600 mgs 3 veces /sem.	Rifampicina 600 mgs día	Rifabutina 150-300 mgs/día o Rifampicina 600 mgs día
Aminoglicósido	No	Estreptomicina, amikacina, o no.	Estreptomicina o amikacina

- Duración: 12 meses de cultivos negativos.
- Negativización de cultivos habitualmente entre 3-6 meses
- Aminoglicosidos durante los primeros 2-3 meses

# *M. Kansasii*

- Micobacteria de crecimiento lento, fotocromatógena.
- Distribución mundial. Reservorio en agua, suelo, animales,...
- La segunda que más frecuentemente provoca enfermedad pulmonar.
- Varios subtipos; el I el más aislado en muestras clínicas.
- Método de transmisión por aerosoles.
- Factores rpedisponentes: alcoholismo, enfermedades pulmonares y neoplasias.
- Presentación clínica inespecífica, similar a TB, con sintomatología sistémica.
- Radiológicamente lo más frecuente son lesiones cavitadas apicales; nunca afectación lóbulos inferiores y derrame pleural.

Raramente se aísla de muestras respiratorias en ausencia de enfermedad pulmonar

## *M. Kansasii*: tratamiento

Rifampicina	10 mgs/Kg día
Isoniazida	5 mgs/kg día (supl. Piridoxina)
Etambutol	15 mgs/Kg día

Duración: 12 meses tras cultivos negativos. Habitualmente 18 meses.

Casos resistentes a Rifampicina: pauta con tres fármacos in vitro sensibles: claritromicina, moxifloxacino, etambutol, sulfametoxazol o estreptomina.

# *M. Abscessus- chelonae*

- Se considera en la actualidad patógeno emergente en afectación pulmonar.
- Distribución mundial. Reservorio:
- Factores predisponentes incluyen acalasia, fibrosis quística y neoplasias, aunque habitualmente se aísla en pacientes sin FR.
- Radiología: Bronquiectasias, lesiones fibronodulares, cavitaciones en solo 15%. Suelen ser multilobares.

## ***Context:***

1. At present, there is no reliable or dependable antibiotic regimen, even based on *in vitro* susceptibilities and including parenteral agents, to produce cure for *M. abscessus* lung disease.

## ***Recommendations:***

1. The only predictably curative therapy of limited (focal) *M. abscessus* lung disease is surgical resection of involved lung combined with multidrug chemotherapy (A, II).
2. Periodic administration of multidrug therapy, including a macrolide and one or more parenteral agents (amikacin, cefoxitin, or imipenem) or a combination of parenteral agents over several months may help control symptoms and progression of *M. abscessus* lung disease (C, III).

- Resistente a Tuberculostáticos de primera línea.
- Resistente a tetraciclinas
- Recomendación: macrólidos, más aminoglicósidos más cefoxitina o carbapenems.
- Tratamiento quirúrgico en enfermedad localizada
- Raramente cultivos negativos a largo plazo

**Table 2.** Concomitant antibiotic therapy received during the study by  $\geq 6\%$  of all patients

Antibiotic class	Lung infection, n (%); N=36	Extrapulmonary infection, n (%); N= 16	Total, n (%); N=52
Macrolides, lincosamides and streptogramins	27 (75.0)	11 (68.8)	38 (73.1)
azithromycin	7 (19.4)	4 (25.0)	11 (21.2)
clarithromycin	24 (66.7)	7 (43.8)	31 (59.6)
Aminoglycosides	21 (58.3)	8 (50.0)	29 (55.8)
amikacin	20 (55.6)	6 (37.5)	26 (50.0)
tobramycin	2 (5.6)	2 (12.5)	4 (7.7)
Non-penicillin $\beta$ -lactams	15 (41.7)	4 (25.0)	19 (36.5)
cefoxitin	10 (27.8)	4 (25.0)	14 (26.9)
imipenem	4 (11.1)	1 (6.3)	5 (9.6)
meropenem	3 (8.3)	1 (6.3)	4 (7.7)
Quinolones	8 (22.2)	1 (6.3)	9 (17.3)
ciprofloxacin	4 (11.1)	1 (6.3)	5 (9.6)
moxifloxacin	4 (11.1)	1 (6.3)	5 (9.6)
Sulphonamides and trimethoprim	4 (11.1)	2 (12.5)	6 (11.5)
trimethoprim/sulfamethoxazole	4 (11.1)	2 (12.5)	6 (11.5)
Drugs for treatment of tuberculosis	5 (13.9)	1 (6.3)	6 (11.5)
ethambutol	4 (11.1)	1 (6.3)	5 (9.6)
Other antibacterials	18 (50.0)	5 (31.3)	23 (44.2)
linezolid	16 (44.4)	5 (31.3)	21 (40.4)

	Pathogenicity	Epidemiology	Pre-existing lung disease	Radiographic findings	Methods for laboratory identification	Treatment (duration)	Outcome
<i>M malmoense</i>	+++	Middle-aged men	Yes	Upper lobe infiltrates	Line probe assay HPLC	Rifampicin, ethambutol (24 months)	Fair
<i>M xenopi</i>	+	Elderly men	Yes	Upper lobe cavitations and nodules	Line probe assay HPLC	Clarithromycin, rifampicin, ethambutol, streptomycin (18 months)	Poor
<i>M szulgai</i>	+++	Elderly men	Yes	Upper lobe cavitations	Line probe assay HPLC	Rifampicin, isoniazid, ethambutol, streptomycin (18 months)	Good
<i>M simiae</i>	+	Elderly men	Yes	Upper lobe cavitations and nodules	Line probe assay Gene sequencing	Clarithromycin, moxifloxacin, co-trimoxazole (18 months)	Poor
<i>M celatum</i>	+	Elderly patients	Yes	Upper lobe cavitations and nodules	Line probe assay HPLC	Undefined	Poor

### Pulmonary infections associated with non-tuberculous mycobacteria in immunocompetent patients

# Conclusiones

- MNT variados grados de virulencia, sin conocerse bien ni los asociados al propio microorganismo ni a los factores dependientes del huésped
- Ubicuas en el ambiente, sin demostrarse transmisión persona a persona.
- Aumento de incidencia
- Afectación pulmonar con varios patrones de presentación
- Diagnóstico requiere de aspectos clínicos, radiológicos, microbiológicos y exclusión de otros procesos.
- DST in vitro: no bien establecida su correlación con respuesta clínica.
- Tratamiento con múltiples fármacos y duraciones prolongadas.
- Macrólidos son la base del tratamiento farmacológico.