



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infecciones por micobacterias

Tratamiento de las infecciones producidas por micobacterias no tuberculosas



Jaime Esteban^{a,*} y Enrique Navas^b

^a Departamento de Microbiología Clínica, IIS-Fundación Jiménez Díaz, UAM, Madrid, España

^b Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de septiembre de 2017

Aceptado el 12 de octubre de 2017

On-line el 6 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Micobacterias no tuberculosas

Tratamiento

Significado clínico

Keywords:

Nontuberculous mycobacteria

Treatment

Clinical significance

R E S U M E N

Las micobacterias no tuberculosas forman un grupo heterogéneo de microorganismos que en numerosas ocasiones son causa de infección en humanos, si bien también pueden considerarse en ocasiones como contaminantes o colonizadores. El manejo de estas infecciones debe necesariamente tener en cuenta la especie aislada y su sensibilidad in vitro (aunque no en todas ellas), así como las características del propio paciente, ya que estos tratamientos suelen ser prolongados y, necesariamente, deben ser llevados a cabo por expertos en el manejo de estas infecciones. Clásicamente divididas en micobacterias de crecimiento lento y micobacterias de crecimiento rápido, los esquemas de tratamiento y los antibióticos empleados son diferentes en ambos casos. Además, en determinadas circunstancias este tratamiento deberá necesariamente ir unido a otras medidas (retirada de cuerpos extraños, cirugía) con el objetivo de tener las máximas posibilidades de conseguir la curación del paciente.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Treatment of infections caused by nontuberculous mycobacteria

A B S T R A C T

Nontuberculous mycobacteria are a heterogeneous group of microorganisms that can often cause human infection, although they may also be considered to be contaminants or colonisers on occasions. The management of these infections must necessarily take into account the identification of isolated species and their in vitro susceptibility testing (although not for all of them), as well as the characteristics of the patient, because these treatments are usually prolonged and must be carried out by experts in the management of these infections. Classically divided into slowly growing mycobacteria and rapidly growing mycobacteria, the treatment regimens and the antibiotics used are different for both groups. In addition, in certain circumstances, this treatment must necessarily be linked to other measures (removal of foreign bodies, surgery) in order to maximise the likelihood of curing the patient.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Introducción

El género *Mycobacterium* está formado en el momento actual por más de 150 especies distintas¹⁻². El grupo de micobacterias diferentes de *Mycobacterium tuberculosis complex* (*M. bovis*, *M. africanum*,

M. microti, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. suricattae* y *M. mungi*) y de las micobacterias que causan la lepra (*M. leprae* y *M. lepromatosis*) se denominan globalmente micobacterias atípicas, ambientales o no tuberculosas (MNT); son microorganismos ampliamente distribuidos en el medio ambiente, con distribución no uniforme y variaciones regionales que están posiblemente relacionadas con factores ambientales poco conocidos.

Las MNT se han clasificado tradicionalmente por sus características fenotípicas, diferenciando dos grandes grupos: micobacterias

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jestebanmoreno@gmail.com (J. Esteban).

de crecimiento lento y micobacterias de crecimiento rápido. En la actualidad las técnicas de biología molecular, con su mayor capacidad discriminadora, son la base de la clasificación taxonómica y del tipado epidemiológico de las MNT, y su desarrollo explica que en los últimos años se hayan reclasificado y añadido un gran número de especies y subespecies de micobacterias.

A diferencia de *M. tuberculosis* y *M. leprae*, la relación de las MNT con la patología humana es ocasional y oportunista; de hecho, la mayoría de las especies nunca han sido descritas como patógenos humanos, y solo un grupo relativamente pequeño de ellas aparecen como patógenos humanos frecuentes, en su mayor parte en pacientes con factores predisponentes, puesto que la capacidad de producir enfermedad de estas micobacterias depende no solo de factores de patogenicidad intrínsecos de las distintas especies, sino de factores del huésped, tales como la integridad del sistema inmune o la presencia de factores locorregionales (incisión quirúrgica, patología tisular previa, cuerpo extraño, etc.)³. El aumento en el número de pacientes con este tipo de factores de riesgo, como la coinfección por VIH; la mayor supervivencia de los pacientes oncohematológicos y receptores de trasplantes, o con otras patologías crónicas como la EPOC y la fibrosis quística, así como el creciente uso de dispositivos biomédicos, explican el incremento en el número de estas infecciones detectado en los últimos años.

Dentro del amplio grupo de posibles síndromes, denominados micobacteriosis, destacan las infecciones respiratorias, con frecuencia pero no siempre relacionadas con patología pulmonar previa (fibrosis quística, EPOC, bronquiectasias, etc.), así como las infecciones diseminadas (habitualmente asociadas a inmunodepresión), infecciones de piel y partes blandas, incluyendo linfadenitis e infecciones del lecho quirúrgico asociadas o no a implantes de biomateriales.

Las infecciones diseminadas se asocian habitualmente a inmunosupresión, y se describen sobre todo en pacientes con infección por VIH, pacientes oncohematológicos, receptores de trasplante y pacientes tratados con fármacos biológicos anti-TNF- α ; la inmunidad natural frente a las micobacterias depende de la vía interferón-gamma - interleucina 12, responsable de conectar monocitos, macrófagos y células dendríticas con los linfocitos T y NK (*natural-killers*), estando bien descritas infecciones localizadas y/o diseminadas por MNT tanto en inmunodeficiencias congénitas debidas a mutaciones de receptores o ligandos de esta vía como en inmunodeficiencias tardías asociadas al desarrollo de anticuerpos anti-interferón gamma⁴.

El diagnóstico microbiológico de las micobacteriosis no es muy diferente del de la tuberculosis, desde el punto de vista microbiológico; la mayoría de las MNT crecen en los medios de cultivo habituales para micobacterias incubados a 35-37 °C; sin embargo, para los cultivos de muestras cutáneas y osteoarticulares se utilizan además temperaturas de incubación de 28-30 °C, donde crecen mejor algunas especies, como *M. abscessus*, *M. ulcerans* o *M. marinum*. Algunas especies, como *M. xenopi*, crecen mejor a 45 °C, y otras requieren medios suplementados (*M. genavense* y *M. haemophilum*) o prolongar el tiempo de incubación (*M. ulcerans*, *M. genavense*, *M. malmoense*).

Aunque de momento no disponemos de técnicas de diagnóstico directo rápido, la sensibilidad de las distintas técnicas de cultivo es excelente para la mayoría de las MNT más relevantes en la práctica clínica, y se dispone además de técnicas de identificación rápidas y precisas, así como de metodología estandarizada para el estudio de la sensibilidad antimicrobiana⁵.

Sin embargo, el principal problema que se plantea en la práctica clínica es el de establecer el significado de un aislamiento de estos organismos en muestras clínicas no habitualmente estériles, dado que las MNT pueden ser patógenos, pero también contaminantes o colonizadores. La identificación es muy importante, pues especies como *M. gordonae*, *M. terrae* o *M. lentiflavum* son con frecuencia

contaminantes del agua y son causa excepcional de enfermedad pulmonar, mientras que *M. kansasii* o *M. szulgai* son patógenos en la mayoría de los casos.

El manejo de estos pacientes es habitualmente complejo y puede requerir no solo tratamientos antibióticos prolongados (diferentes en función de la micobacteria aislada), sino la retirada de los dispositivos afectados o incluso el empleo de cirugía para eliminar el foco de infección en algunos casos.

Biopelículas y sus implicaciones terapéuticas

Un aspecto de especial relevancia en el tratamiento de los pacientes con infección por MNT es la implicación en muchas de estas infecciones (en particular las pulmonares y las asociadas a materiales) del desarrollo de biopelículas. Estas estructuras son un mecanismo de resistencia antimicrobiana de gran importancia en todos los microorganismos, incluyendo las micobacterias. Se ha demostrado que diversas especies son capaces de desarrollar estas estructuras⁶⁻⁷, y que este desarrollo supone un aumento en la resistencia antimicrobiana, con elevaciones de la CMI superiores a 1.000 veces, e incluso mayores, cuando la micobacteria se encuentra en forma sésil⁸. Este aumento en la resistencia se debe posiblemente a numerosos factores, habiéndose estudiado la capacidad de penetración del antibiótico (con escaso efecto) y el estado metabólico de la bacteria, que parece ser el mecanismo esencial, aunque no se pueden descartar otros, como la existencia de *persisters* o la activación de genes de resistencia⁹.

Las implicaciones de estos hechos son de gran importancia. En las infecciones asociadas a biomateriales el desarrollo de la biopelícula en superficies inertes no vascularizadas impediría su erradicación mediante el empleo exclusivo de antibióticos, con lo que es imprescindible la retirada del cuerpo extraño si se busca la curación del paciente. En el caso de las infecciones respiratorias, se ha descrito recientemente la implicación de las biopelículas en casos clínicos, con lo que los problemas serían similares al caso anterior¹⁰. En estas infecciones, sin embargo, no existe cuerpo extraño que retirar, lo que lleva a la necesidad de ajustar los tratamientos buscando la mayor eficacia frente a biopelículas, así como a la posibilidad de incluir en el esquema terapéutico la eliminación quirúrgica de los tejidos afectados, si es técnicamente posible.

La búsqueda de nuevas estrategias para el tratamiento de infecciones causadas por biopelículas es un campo en desarrollo, si bien sus resultados todavía no son aplicables en la práctica clínica. No obstante, es posible que en un futuro cercano existan pautas de tratamiento específicamente dirigidas contra las biopelículas que puedan asociarse con los tratamientos antibióticos convencionales para mejorar el pronóstico de los pacientes¹¹.

Micobacterias de crecimiento lento

Mycobacterium avium complex

El complejo *Mycobacterium avium* (MAC) es un grupo heterogéneo de micobacterias que comprendía clásicamente dos especies: *M. intracellulare* y *M. avium* con sus tres subespecies: *M. avium* subsp. *avium*, *M. avium* subsp. *paratuberculosis* y *M. avium* subsp. *silvaticum*. Recientemente se han reconocido nuevas especies, como *M. chimaera* —implicado en infecciones adquiridas tras cirugía cardiovascular por contaminación y aerosolización de agua—, *M. colombiense*, *M. vulneris*, *M. marseillense*, *M. bouchedurhonense*, *M. yongonense*, *M. arosiense*, *M. indicus pranii* y *M. timonense*¹²

MAC es la causa más frecuente de infección pulmonar por MNT. Algunos casos afectan a pacientes con enfermedad pulmonar crónica (EPOC, enfisema, asma, bronquiectasias, tuberculosis precedente, etc.) o con reflujo gastroesofágico, pero puede aparecer de

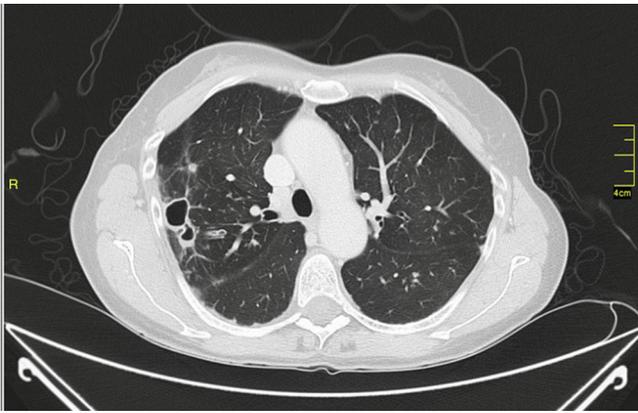


Figura 1. Enfermedad cavitaria por *Mycobacterium avium* (TAC).

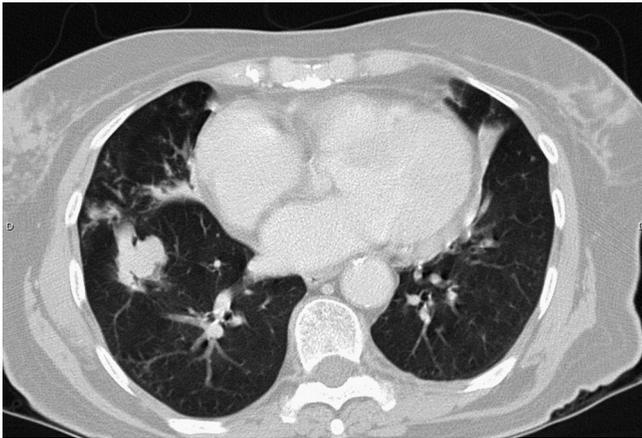


Figura 2. Enfermedad nodular por *Mycobacterium avium* (TAC).

novo, en pacientes sin enfermedad pulmonar preexistente ni inmunodeficiencia reconocida; una parte de estos casos afecta a mujeres no fumadoras, de constitución delgada, con afectación pulmonar crónica en forma de bronquiectasias localizadas, lo que en la literatura se ha denominado síndrome de Lady Windermere. En algunos de estos casos se detectan alteraciones genéticas que afectan a la inmunidad, a la función ciliar o a heterocigotos de mutaciones del gen CFTR implicado en la fibrosis quística.

La infección pulmonar por MAC y en general por el grupo de MNT se ha clasificado en formas fibrocavitarias o multibacilares, con patrón destructivo semejante a la tuberculosis pulmonar cavitada clásica, con tinción habitualmente positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, y formas nodulares-bronquiectásicas, paucibacilares y más indolentes que plantean dudas de diagnóstico diferencial de enfermedad pulmonar lentamente progresiva frente a colonización respiratoria transitoria de la vía aérea por MNT (figs. 1 y 2).

MAC es además la principal causa de linfadenitis en los niños de menos de 5 años, por delante de *M. scrofulaceum* en los países desarrollados¹³, y en los pacientes con sida y otras inmunodeficiencias es causa de afectación extrapulmonar y diseminada.

La introducción de los macrólidos (claritromicina y azitromicina) ha supuesto un gran avance en el tratamiento de la infección por MAC, mejorando las tasas de respuesta respecto a los regímenes clásicos basados en rifampicina, isoniazida y etambutol tanto en la infección pulmonar como en la enfermedad diseminada asociada a la infección por VIH. La combinación de un macrólido con etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina) es la base del tratamiento de la infección por MAC; las fluoroquinolonas, la amikacina y la

clofazimina son también activas *in vitro*, si bien la respuesta clínica y la resistencia *in vitro* solo se correlacionan bien con los macrólidos, en los que una CMI elevada a claritromicina (CMI ≥ 32 $\mu\text{g/ml}$) se asocia claramente a fracaso terapéutico. Hay experiencia preliminar con el uso de amikacina inhalada, especialmente en casos avanzados y refractarios al tratamiento convencional, con cierto beneficio clínico y microbiológico. El uso de quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino), en asociación a las pautas basadas en macrólidos, es de dudosa eficacia y aumenta el riesgo de arritmias por prolongación del QT.

Aunque existe cierta controversia sobre la dosificación y elección del macrólido, claritromicina 1.000 mg/día (15 mg/kg si < 50 kg) y azitromicina 250 mg/día o 500 mg tres veces por semana parecen igualmente eficaces¹⁴. Lo mismo ocurre con la rifamicina, siendo rifampicina 600 mg/día o rifabutina 150-300 mg/día probablemente equivalentes.

Infección diseminada en pacientes con sida

La infección diseminada por MAC afecta a pacientes con recuentos de CD4 inferiores a 50 células/ μl ; el tratamiento de elección es la combinación de claritromicina 500 mg cada 12 h y etambutol 15 mg/kg/día.

Azitromicina se ha empleado en sustitución de claritromicina por su mejor tolerancia digestiva y mejor perfil de interacciones farmacocinéticas, mostrando una eficacia no inferior a claritromicina.

El papel de rifampicina o rifabutina en el tratamiento de inicio en combinación de claritromicina-etambutol no está bien definido, y ambos plantean problemas de interacción con los fármacos antirretrovirales. Amikacina se plantea en casos graves y en retratamientos. En un ensayo clínico en infección diseminada por MAC¹⁵, añadir clofazimina a la pauta estándar de claritromicina-etambutol se asoció a un aumento de la mortalidad sin mejorar la respuesta clínica ni microbiológica.

El tratamiento de la infección diseminada por MAC se debe mantener durante un mínimo de 12 meses, pudiendo ser suspendido en pacientes con tratamiento antirretroviral eficaz que alcanzan durante más de 3-6 meses supresión virológica y recuentos de CD4 por encima de 100 células/ μl .

Infección pulmonar por Mycobacterium avium complex

El tratamiento inicial de la infección pulmonar por MAC debe incluir una combinación de macrólido, etambutol y una rifamicina.

Las guías de la ATS del año 2007¹⁶ recomiendan preferentemente el uso de rifampicina sobre rifabutina, diferenciando los regímenes según se trate de formas fibrocavitarias multibacilares o nodulares-bronquiectásicas. En las primeras, más graves, la recomendación incluye utilizar dosis diaria de fármacos orales y asociar aminoglucósido (amikacina o estreptomina), mientras que en las formas nodulares paucibacilares se podrían utilizar los fármacos tres veces por semana y prescindir del aminoglucósido. La duración del tratamiento debe ser de 18-24 meses, y un mínimo de 12 meses desde la negativización de los cultivos. La curación microbiológica ocurre en no más del 50-60% de los casos, con recidivas con aislados que muestran resistencia a macrólidos, que se interpretan a menudo por tipado molecular como reinfecciones debidas a nuevos clones¹⁷.

Linfadenitis por Mycobacterium avium complex

La linfadenitis cervical infantil por MNT se presenta en niños de 1 a 4 años y se debe a MAC, y con menos frecuencia a *M. scrofulaceum* y *M. haemophilum*. Puede resolverse espontáneamente, o bien producir fistulas cutáneas. Los mejores resultados se obtienen con la escisión quirúrgica de los ganglios afectados, sin que esté bien definido si es necesario añadir tratamiento farmacológico con las pautas habituales (macrólidos, etambutol, rifamicinas)¹³.

Mycobacterium kansasii

M. kansasii es una micobacteria fotocromógena que produce infecciones pulmonares con patrón fibrocavitario similar a la tuberculosis, y con menos frecuencia infecciones focales o diseminadas en pacientes con infección por VIH o con otras causas de inmunodepresión.

M. kansasii es sensible *in vitro* a las rifamicinas, isoniazida, macrólidos, etambutol, quinolonas, estreptomycin, linezolid y cotrimoxazol. La actividad *in vitro* de isoniazida frente a *M. kansasii* es menor que frente a *M. tuberculosis*, con rangos de CMI de 0,5 a 5 µg/ml, es decir, a menudo por encima de las concentraciones críticas que se utilizan para *M. tuberculosis* (0,2 y 1 µg/ml). A pesar de ello, los tratamientos basados en rifampicina-isoniazida y etambutol son a menudo eficaces, siendo la resistencia primaria a rifampicina la explicación de la mayoría de los fracasos terapéuticos. De hecho, se recomienda realizar el estudio de sensibilidad a rifampicina en los aislamientos primarios de *M. kansasii* y ampliar el estudio de sensibilidad a otros fármacos si la CMI supera 1 µg/ml.

La pauta más utilizada ha sido rifampicina-isoniazida-etambutol durante un mínimo de 12 meses desde cultivo negativo. Puede opcionalmente utilizarse un cuarto fármaco en la fase inicial en enfermedad extensa, o hasta confirmar la sensibilidad a rifampicina (estreptomycin, claritromicina o quinolona). Algunos autores proponen sustituir isoniazida por claritromicina en la pauta empírica inicial¹⁸.

Otras micobacterias de crecimiento lento

Mycobacterium xenopi

M. xenopi es responsable de enfermedad pulmonar fibrocavitaria o nodular y de enfermedad diseminada en inmunodeprimidos, al igual que MAC.

Puede ser contaminante (se han descrito pseudoepidemias por contaminación del agua de lavado de broncoscopias). Los estudios de sensibilidad son difíciles de interpretar por su lento crecimiento, aunque se considera como habitualmente sensible a rifampicina, etambutol, claritromicina y a concentraciones altas de isoniazida. Se recomienda tratar con combinaciones de estos fármacos durante 18-24 meses, y un mínimo de 12 meses desde cultivo negativo en enfermedad pulmonar¹⁹.

Mycobacterium malmoense

Es responsable de infección pulmonar, linfadenitis y tenosinovitis. Se trata con esquemas similares a los utilizados frente a MAC, pues con las dificultades e interpretación de los estudios de sensibilidad *in vitro*, se considera sensible a rifampicina, etambutol y claritromicina²⁰.

Mycobacterium szulgai

Es responsable de infecciones pulmonares con patrón fibrocavitario, especialmente en pacientes con patología pulmonar previa predisponente, y en inmunodeprimidos, de infecciones diseminadas y extrapulmonares.

Es habitualmente sensible a rifampicina, isoniazida, etambutol, quinolonas y macrólidos. Se recomienda un tratamiento con al menos tres fármacos activos durante un mínimo de 12 meses desde cultivo negativo en enfermedad pulmonar²¹.

Mycobacterium ulcerans

M. ulcerans es responsable de la úlcera de Buruli, una enfermedad muy prevalente en el trópico y de consecuencias devastadoras si no se diagnostica y se trata adecuadamente. El cultivo primario de las lesiones cutáneas es poco sensible; *M. ulcerans* crece lentamente, precisando medios suplementados, incubación a bajas

temperaturas (28-33 °C) e incubación prolongada. Se ha considerado una enfermedad de tratamiento básicamente quirúrgico, basado en desbridamientos amplios e injertos. Sin embargo, varios estudios sugieren mejores resultados asociando precozmente tratamiento farmacológico con pautas que combinen rifampicina, claritromicina y estreptomycin²².

Micobacterias de crecimiento rápido

Dentro del género *Mycobacterium*, las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) suponen aproximadamente la mitad de las especies descritas²³; la mayoría de ellas son micobacterias ambientales que nunca han sido descritas como causa de enfermedad. Sin embargo, algunas especies sí han sido descritas como patógenos humanos, especialmente el grupo formado por diversas especies no pigmentadas (tabla 1). Además de estas especies, existen casos ocasionales de infecciones causadas por otras micobacterias de crecimiento rápido²³⁻²⁴, si bien la mayoría de ellos son excepcionales.

Cuadros clínicos

El espectro de infecciones causadas por MCR es enormemente amplio e incluye numerosos síndromes clínicos^{5,23,25,26}. Sin embargo, entre ellos hay tres grupos especialmente relevantes: las infecciones respiratorias, las infecciones de piel y partes blandas, y las infecciones asociadas a biomateriales. Cada una de ellas plantea problemas terapéuticos específicos.

Las infecciones respiratorias causadas por MCR son habitualmente cuadros crónicos asociados a la presencia de enfermedades pulmonares preexistentes, tales como la fibrosis quística. Pueden ser cuadros que afecten a cavidades pulmonares preexistentes (bullas, lesiones cicatriciales de infecciones previas, especialmente tuberculosis) en los cuales la micobacteria inicialmente colonizará la lesión y posteriormente dará lugar a una invasión de los tejidos, o bien puede aparecer como infección de bronquiectasias, similares a los cuadros causados por micobacterias de crecimiento lento. Un aspecto de especial relevancia en este caso es la identificación de la especie causante, puesto que el significado del aislamiento en muestras clínicas no es el mismo en todas ellas²⁷. Además, como

Tabla 1

Especies de micobacterias de crecimiento rápido de importancia en patología humana

Micobacterias no pigmentadas	Micobacterias pigmentadas
<i>Mycobacterium abscessus</i>	<i>Mycobacterium bacteremicum</i>
Subsp. <i>abscessus</i>	<i>Mycobacterium celeriflavum</i>
Subsp. <i>massiliense</i>	<i>Mycobacterium cosmeticum</i>
Subsp. <i>bolletii</i>	<i>Mycobacterium iranicum</i>
	<i>Mycobacterium neoaurum</i>
<i>Mycobacterium chelonae</i>	<i>Mycobacterium marinum</i> ^b
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium porcinum</i>	
Grupo <i>Mycobacterium fortuitum</i>	
<i>Mycobacterium boenickei</i>	
<i>Mycobacterium houstonense</i>	
<i>Mycobacterium peregrinum</i>	
<i>Mycobacterium senegalense</i>	
<i>Mycobacterium septicum</i>	
<i>Mycobacterium immunogenum</i>	
<i>Mycobacterium mageritense</i>	
<i>Mycobacterium wolinskyi</i>	
<i>Mycobacterium canariense</i> ^a	
Grupo <i>Mycobacterium mucogenicum</i>	
<i>Mycobacterium franklinii</i>	
Grupo <i>Mycobacterium smegmatis</i>	
<i>Mycobacterium smegmatis</i> ^a	
<i>Mycobacterium goodii</i> ^a	

^a Pigmentación tardía

^b En ocasiones descrito como de crecimiento lento. Modificado de Wallace et al.¹⁷.

veremos más adelante, la sensibilidad antimicrobiana también es variable, por lo que es muy importante este aspecto. En estos cuadros es de especial relevancia la especie *M. abscessus*, ya que esta micobacteria da lugar a infecciones respiratorias cuya complejidad terapéutica ha hecho que se consideren extremadamente difíciles de curar. Además, se ha evidenciado la presencia de clones de especial patogenicidad capaces de extenderse incluso por varios países²⁸, lo que hace aún más importante el conocimiento de múltiples aspectos (epidemiología, enfermedades subyacentes, especie e incluso subespecie responsable del cuadro, etc.) a la hora de plantear el tratamiento más adecuado.

En el caso de las infecciones de piel y partes blandas²⁹, muchas de ellas se asocian con procedimientos cosméticos tales como mesoterapia, depilación o tatuajes, dando lugar a cuadros crónicos que, si bien no suelen suponer un riesgo vital para el paciente, sí producen complicaciones estéticas de importancia incluso tras la curación de los cuadros clínicos.

Las infecciones asociadas a biomateriales han adquirido una especial relevancia a lo largo de los últimos años, y estas micobacterias dan lugar a muy diversos cuadros clínicos dentro de este grupo, tales como infecciones de prótesis osteoarticulares, infección asociada a catéteres intravasculares, endocarditis de válvula protésica, etc.²³. Todos estos cuadros clínicos presentan como característica común la necesidad, en el momento actual, de la retirada del material infectado como condición indispensable para la curación del paciente, dado que la micobacteria suele estar en dicho material formando una biopelícula en la superficie del mismo, con las dificultades terapéuticas que supone y que se comentarán más adelante.

Sensibilidad antimicrobiana

Una característica especial de las MCR (especialmente de las cepas no pigmentadas) es su sensibilidad antimicrobiana, muy diferente a la de las cepas de crecimiento lento. En general, la

Tabla 2
Tratamiento inicial de infecciones por micobacterias no tuberculosas (individualizar en caso de fracaso, retratamiento y resistencia a fármacos)

Micobacteria	Tratamiento	Comentario
<i>M. avium complex</i>		
Pulmonar nodular/bronquiectásica	Rifampicina/Rifabutina Etambutol Claritro/Azitromicina	18-24 meses; 12 meses desde cultivo negativo Posibilidad de dosis tres días por semana
Pulmonar fibrocavitaria	Rifampicina/rifabutina Etambutol Claritro/Azitromicina (Estreptomina/Amikacina)	18-24 meses; 12 meses desde cultivo negativo Dosis diaria Aminoglucósido opcional en enfermedad grave-extensa
Infección diseminada	Claritro/Azitromicina Etambutol (Estreptomina/Amikacina)	Mínimo 12 meses y hasta 3 meses con CD4 > 50/μl y carga viral indetectable Aminoglucósido opcional en enfermedad grave-extensa
<i>M. kansasii</i>	Rifampicina Etambutol Claritro/Azitromicina (Levo/Moxifloxacino) (Estreptomina)	12 meses desde cultivo negativo en enfermedad pulmonar Descartar resistencia a rifampicina Estreptomina opcional Puede sustituirse el macrólido por quinolona
<i>M. xenopi</i>	Rifampicina Isoniazida Etambutol Claritro/Azitromicina (Estrepto/Amikacina)	18-24 meses. 12 meses desde cultivo negativo en enfermedad pulmonar Estrepto/amikacina opcional según severidad
<i>M. szulgai</i>	Rifampicina/rifabutina Etambutol Claritro/Azitromicina (Levo/Moxifloxacino)	12 meses desde cultivo negativo en enfermedad pulmonar
<i>M. malmoense</i>	Rifampicina Isoniazida Etambutol Claritro/Azitromicina (Levo/Moxifloxacino)	18-24 meses; 12 meses desde cultivo negativo en enfermedad pulmonar
<i>M. marinum</i>	Claritro/Azitromicina Etambutol (Rifampicina)	4-6 meses (2 meses desde resolución de las lesiones cutáneas)
<i>M. ulcerans</i>	Rifampicina 6 meses Claritromicina 6 meses Estreptomina 2 meses	Rifampicina-claritromicina 6 meses + estreptomina los dos primeros + escisión quirúrgica
<i>M. abscessus</i>	Cefoxitina o Imipenem Amikacina Claritromicina (si es S) Tigeciclina/Doxiciclina	Debe ajustarse según antibiograma para cada cepa de forma individualizada En infección pulmonar: mínimo 12 meses desde cultivo negativo
<i>M. chelonae</i>	Claritromicina 6 meses Amikacina 6 meses	Debe ajustarse según antibiograma para cada cepa de forma individualizada
<i>M. fortuitum</i>	Quinolona (Ciprofloxacino, Moxifloxacino) Amikacina 6 meses	Debe ajustarse según antibiograma para cada cepa de forma individualizada
Otras micobacterias de crecimiento rápido	Usar dos antibióticos sensibles <i>in vitro</i>	Debe ajustarse según antibiograma para cada cepa de forma individualizada

Dosis:

Rifampicina 600 mg/día; Rifabutina 150-300 mg.

Isoniazida 300-600 mg/día.

Etambutol 15 mg/kg/día.

Claritromicina 500 mg cada 12 h; Azitromicina 250 mg/día o 500 mg/tres veces por semana.

Estreptomina-Amikacina 10-15 mg/kg/día o tres veces por semana.

Levofloxacino 500 mg/día o moxifloxacino 400 mg/día.

gran mayoría de especies de MCR no pigmentadas son resistentes a los antituberculosos habituales (isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomycin), siendo sensibles a otros antibióticos empleados habitualmente en el tratamiento de diversas infecciones bacterianas, tales como macrólidos, quinolonas, cotrimoxazol, tetraciclinas, aminoglucósidos, linezolid, algunos betalactámicos (cefotaxima, imipenem) o tigeciclina^{9,30}. Recientemente se ha publicado una estandarización de los estudios de sensibilidad para estos organismos, recogida en el protocolo de la SEIMC publicado en 2017, donde se establece la microdilución como la técnica de referencia para estos estudios de sensibilidad³⁰. Un dato de especial relevancia es que puede existir una importante variación de los patrones de sensibilidad, no solo entre las distintas especies, sino entre cepas de la misma especie, por lo que se recomienda la realización de estudios de sensibilidad individualizados en aquellos aislados que se consideren significativos.

En general, la mayoría de cepas y especies son sensibles a amikacina y presentan CMI bajas a tigeciclina (si bien no se ha establecido un punto de corte específico para este antibiótico). *M. abscessus* y *M. chelonae* suelen ser las especies más resistentes, siendo de utilidad en estos casos los macrólidos (salvo cepas poseedoras de metilasas inducibles), cefotaxima y aminoglucósidos (especialmente tobramicina para *M. chelonae*). Las especies del complejo *M. fortuitum* suelen ser sensibles a quinolonas, aminoglucósidos, cotrimoxazol y linezolid, mientras que suelen ser resistentes a macrólidos en muchos casos. Otras especies (como *M. peregrinum*, *M. mucogenicum* o *M. mageritense*) suelen ser sensibles a numerosos antibióticos^{5,9,23,30,31}.

Recomendaciones de tratamiento

Las recomendaciones actuales de tratamiento de estas infecciones dependen del cuadro clínico y de la micobacteria aislada (tabla 2).

Las infecciones de piel y partes blandas con poca expresión clínica suelen ser paucibacilares, con lo que podrían tratarse con éxito con monoterapia, empleando un antimicrobiano activo frente a la cepa aislada. Habitualmente se emplea un macrólido (claritromicina habitualmente) en las cepas del complejo *M. abscessus-chelonae* si la micobacteria es sensible y no hay metilasas inducibles, y una quinolona en las cepas del complejo *M. fortuitum*^{9,23,29}. Como alternativas pueden emplearse cefotaxima, amikacina, cotrimoxazol o tetraciclinas, siempre que la cepa sea sensible *in vitro*. Aunque linezolid o tigeciclina suelen ser activos, la experiencia clínica es mucho más reducida. Un inconveniente de algunos de estos antibióticos es la necesidad de administración parenteral, lo que obligaría a ingresos prolongados, ya que la duración de los tratamientos se recomienda que no sea inferior a 4–6 meses, pudiendo incorporarse un segundo antibiótico parenteral en las primeras semanas si el caso fuese más grave^{9,23,29}.

Si la carga bacilar es importante (abscesos de gran tamaño, por ejemplo) es necesario un tratamiento combinado para evitar el desarrollo de resistencias por mutaciones en el cromosoma. Estas mutaciones han sido descritas en *M. chelonae* y monoterapia con claritromicina, en los que una mutación en el gen 23S rDNA confiere a las cepas resistencia de alto nivel frente a este antibiótico²³. En estos casos, las limitaciones posológicas son las mismas que en el caso anterior, si bien se ha descrito la posibilidad de emplear amikacina en pautas de tratamiento alternas (3–4 días a la semana) con el objetivo de facilitar el tratamiento extrahospitalario de estos pacientes. En estos casos puede ser deseable, e incluso necesario, el drenaje quirúrgico de los abscesos de mayor tamaño para reducir la carga bacilar.

El manejo de la infección respiratoria causada por MCR supone un auténtico reto en el momento actual. La mayoría de estas infecciones están causadas por *M. abscessus* (subespecies *abscessus* y *massiliense*), y en estos casos las opciones terapéuticas son muy reducidas, en particular en lo que se refiere a la posibilidad de administrar un tratamiento oral, sobre todo en los casos causados por cepas con el gen *erm*(41) funcional y, por tanto, resistentes a macrólidos. En estos casos se recomienda el empleo de 2–3 fármacos sensibles *in vitro*, inicialmente por vía parenteral, tales como cefotaxima, amikacina, tigeciclina o imipenem, y un tratamiento combinado oral de continuación, si es posible, con claritromicina si el aislado es sensible, durante un mínimo de 12 meses desde la negativización de los cultivos de muestras respiratorias. Sin embargo, las limitaciones posológicas y de toxicidad de los fármacos, así como la dificultad de erradicar la micobacteria del tejido pulmonar si ha formado una biopelícula, hace que se haya considerado que la completa curación clínico-microbiológica de estos pacientes es a menudo imposible³², buscándose en estos casos un alivio de los síntomas y una limitación de los daños pulmonares causados por la infección mediante la realización de ciclos sucesivos de tratamiento²³. Sin embargo, en aquellos casos en que la cepa es sensible a macrólidos, la inclusión de estos fármacos supone un cambio radical en el pronóstico de estos pacientes, ya que sí es factible conseguir la curación³³. En el caso de las otras especies, el tratamiento seguirá los mismos principios (empleo de 2–3 fármacos a los que la micobacteria sea sensible, al menos 12 meses desde cultivo negativo).

En cuanto al manejo de las infecciones asociadas a biomateriales, en estos pacientes es esencial la retirada del material infectado para poder conseguir la curación de estos pacientes. En el caso de las bacteriemias asociadas a catéteres intravasculares³⁴ o las infecciones asociadas a implantes mamarios²³ puede no ser especialmente difícil, pero en otras infecciones, tales como las infecciones protésicas articulares³⁵ o la endocarditis sobre válvula protésica²⁶, es mucho más complejo. En estos casos se debe también emplear un tratamiento combinado basado en el estudio individualizado de la sensibilidad del aislado de cada caso concreto. El tratamiento, además, deberá durar un mínimo de 6 meses, especialmente en las infecciones graves. Hay que tener en cuenta que, a pesar del optimo pronóstico de alguna de ellas (como la endocarditis), se han descrito casos de curación, incluso sin retirada de la prótesis infectada, por *M. fortuitum*^{36–37}. Probablemente la especie causante sea también de gran importancia a la hora de plantear el pronóstico del paciente.

Mycobacterium marinum

Esta micobacteria ha sido descrita tanto como crecedor rápido como crecedor lento, ya que esta característica depende de la temperatura de incubación. La enfermedad causada es conocida como granuloma de las piscinas o de los acuarios, y se trata de una lesión granulomatosa habitualmente única que suele tener el antecedente epidemiológico de contacto con agua de dichas procedencias³⁸.

En el caso de *M. marinum* no se recomienda la realización sistemática de pruebas de sensibilidad, dado que en muchas ocasiones la exéresis quirúrgica de la lesión es curativa. No obstante, suele ser sensible a algunos antituberculosos convencionales, como rifampicina o etambutol (ambos empleados clínicamente con buenos resultados), así como a tetraciclinas, cotrimoxazol o claritromicina^{38–39}. Habitualmente se plantea un tratamiento empírico con etambutol asociado a claritromicina y, en ocasiones, a rifampicina, durante al menos 2 meses desde la curación clínica (en total unos 3–6 meses). No se recomienda la monoterapia, especialmente con quinolonas, por el riesgo de desarrollar mutantes resistentes con el consiguiente fracaso terapéutico²⁹.

Conclusiones

El espectro de infecciones causadas por las micobacterias no tuberculosas es muy amplio y el número de estas es, además, creciente, dado el incremento en el número de pacientes susceptibles. Aunque el tratamiento de estas infecciones no está tan evaluado como en el caso de *M. tuberculosis*, sí se dispone de evidencia suficiente para realizarlo en base al conocimiento existente en la literatura y a los avances en las técnicas microbiológicas. Sin embargo, la base del manejo de estos pacientes es una correcta interpretación de los aislamientos para diferenciar auténticas infecciones de las colonizaciones o contaminaciones. Una vez establecido el diagnóstico de infección, el tratamiento del paciente deberá ser ajustado a la localización de la misma y a la micobacteria causante. Estos tratamientos pueden ser muy prolongados, y en algunos casos pueden dar lugar a malos resultados fruto de las características particulares de estas enfermedades. Es por ello fundamental que el manejo de estos pacientes sea realizado por equipos multidisciplinares expertos en este tipo de infecciones para conseguir los mejores resultados posibles para los pacientes.

Conflicto de intereses

Ninguno en relación con el presente manuscrito.

Bibliografía

- Tortoli E. The new mycobacteria: An update. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;48:159–78.
- Tortoli E. Microbiological features and clinical relevance of new species of the genus *Mycobacterium*. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:727–52.
- Lake MA, Ambrose LR, Lipman MC, Lowe DM. "Why me, why now?" Using clinical immunology and epidemiology to explain who gets nontuberculous mycobacterial infection. *BMC Med.* 2016;14:54.
- Wu UI, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:968–80.
- Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25:545–82.
- Rose SJ, Bermudez LE. *Mycobacterium avium* biofilm attenuates mononuclear phagocyte function by triggering hyperstimulation and apoptosis during early infection. *Infect Immun.* 2014;82:405–12.
- Martin-de-Hijas NZ, Garcia-Almeida D, Ayala G, Fernandez-Roblas R, Gadea I, Celdran A, et al. Biofilm development by clinical strains of non-pigmented rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15:931–6.
- Munoz-Egea MC, Garcia-Pedrazuela M, Esteban J. [In vitro susceptibility of rapidly growing mycobacteria biofilms against different antimicrobials]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:136–7.
- Esteban J, Garcia-Pedrazuela M, Munoz-Egea MC, Alcaide F. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:967–86.
- Fennelly KP, Ojano-Dirain C, Yang Q, Liu L, Lu L, Progulske-Fox A, et al. Biofilm formation by *Mycobacterium abscessus* in a lung cavity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:692–3.
- Munoz-Egea MC, Garcia-Pedrazuela M, Mahillo-Fernandez I, Esteban J. Effect of antibiotics and antibiofilm agents in the ultrastructure and development of biofilms developed by nonpigmented rapidly growing mycobacteria. *Microb Drug Resist.* 2016;22:1–6.
- Boyle DP, Zembower TR, Reddy S, Qi C. Comparison of clinical features, virulence, and relapse among *Mycobacterium avium* complex species. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191:1310–7.
- Zimmermann P, Tebruegge M, Curtis N, Ritz N. The management of nontuberculous cervicofacial lymphadenitis in children: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2015;71:9–18.
- Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, Phillely JV, Killingley J, Wilson RW, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest.* 2014;146:276–82.
- Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, Fessel WJ, Ruskin J, Lahart C, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS.* 1997;11:311–7.
- 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. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367–416.
- Wallace RJ Jr, Zhang Y, Brown-Elliott BA, Yakrus MA, Wilson RW, Mann L, et al. Repeat positive cultures in *Mycobacterium intracellulare* lung disease after macrolide therapy represent new infections in patients with nodular bronchiectasis. *J Infect Dis.* 2002;186:266–73.
- Shitrit D, Peled N, Bishara J, Priess R, Pitlik S, Samra Z, et al. Clinical and radiological features of *Mycobacterium kansasii* infection and *Mycobacterium simiae* infection. *Respir Med.* 2008;102:1598–603.
- Phillely JV, Griffith DE. Treatment of slowly growing mycobacteria. *Clin Chest Med.* 2015;36:79–90.
- Hoefsloot W, Boeree MJ, van Ingen J, Bendien S, Magis C, de Lange W, et al. The rising incidence and clinical relevance of *Mycobacterium malmoense*: A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:987–93.
- Tortoli E, Besozzi G, Lacchini C, Penati V, Simonetti MT, Emler S. Pulmonary infection due to *Mycobacterium szulgai*, case report and review of the literature. *Eur Respir J.* 1998;11:975–7.
- Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, Awuah PC, Abass KM, Tuah W, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: A randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:664–72.
- Brown-Elliott BA, Phillely JV. Rapidly growing mycobacteria. *Microbiol Spectr.* 2017;5, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0027-2016>.
- Esteban J, Fernandez Roblas R, Soriano F. [Rapidly growing mycobacteria in human pathology]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18:279–86.
- Wallace RJ Jr. The clinical presentation, diagnosis, and therapy of cutaneous and pulmonary infections due to the rapidly growing mycobacteria, *M. fortuitum* and *M. chelonae*. *Clin Chest Med.* 1989;10:419–29.
- Wallace RJ Jr, Swenson JM, Silcox VA, Good RC, Tschen JA, Stone MS. Spectrum of disease due to rapidly growing mycobacteria. *Rev Infect Dis.* 1983;5:657–79.
- Esteban J, Martin-de-Hijas NZ, Fernandez AI, Fernandez-Roblas R, Gadea I, Madrid Study Group of Mycobacteria. Epidemiology of infections due to non-pigmented rapidly growing mycobacteria diagnosed in an urban area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:951–7.
- Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science.* 2016;354:751–7.
- Alcaide F, Esteban J. [Cutaneous and soft skin infections due to nontuberculous mycobacteria]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28 Suppl 1:46–50.
- Alcaide F, Esteban J, Gonzalez-Martin J, Palacios JJ. [Methods for determining the antimicrobial susceptibility of mycobacteria]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017;35:529–35.
- Esteban J, Ortiz-Perez A. Current treatment of atypical mycobacteriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:2787–99.
- Choi H, Kim SY, Kim DH, Huh HJ, Ki CS, Lee NY, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with acquired macrolide-resistant *Mycobacterium abscessus* lung disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61, <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01146-17>.
- Candido PH, Nunes Lde S, Marques EA, Folescu TW, Coelho FS, De Moura VC, et al. Multidrug-resistant nontuberculous mycobacteria isolated from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2990–7.
- El Helou G, Viola GM, Hachem R, Han XY, Raad II. Rapidly growing mycobacterial bloodstream infections. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:166–74.
- Eid AJ, Berbari EF, Sia IG, Wengenack NL, Osmon DR, Razonable RR. Prosthetic joint infection due to rapidly growing mycobacteria: Report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2007;45:687–94.
- Gnanenthiran SR, Liu EYT, Wilson M, Chung T, Gottlieb T. Prosthetic valve infective endocarditis with *Mycobacterium fortuitum*: Antibiotics alone can be curative. *Heart Lung Circ.* 2017;26:e86–9.
- Vail G, Kohler R, Steiner F, Donepudi R. Successful treatment of *Mycobacterium fortuitum* prosthetic valve endocarditis: Case report. *Clin Infect Dis.* 2000;30:629–30.
- Aubry A, Mougari F, Reibel F, Cambau E. *Mycobacterium marinum*. *Microbiol Spectr.* 2017;5, <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.TNMI7-0038-2016>.
- Aubry A, Jarlier V, Escolano S, Truffot-Pernot C, Cambau E. Antibiotic susceptibility pattern of *Mycobacterium marinum*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:3133–6.