



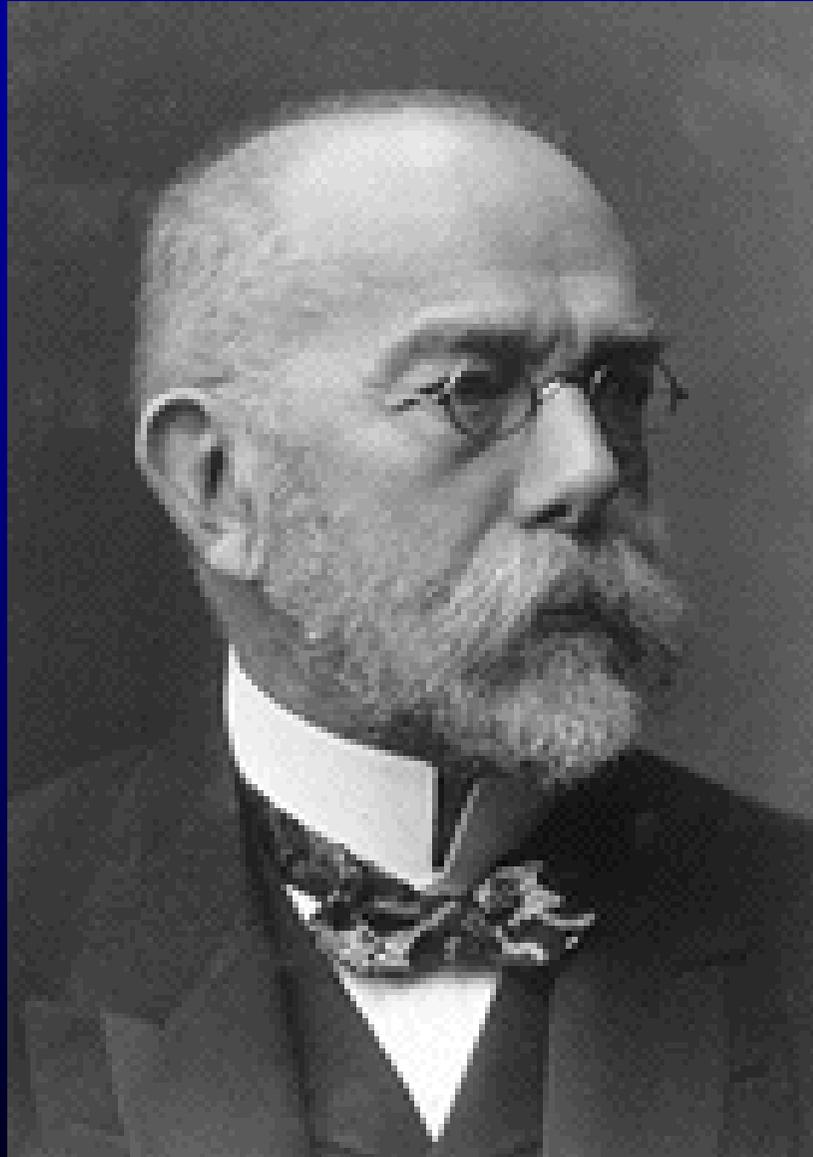
Novedades en Micobacteriología

Dr. Jaime Esteban

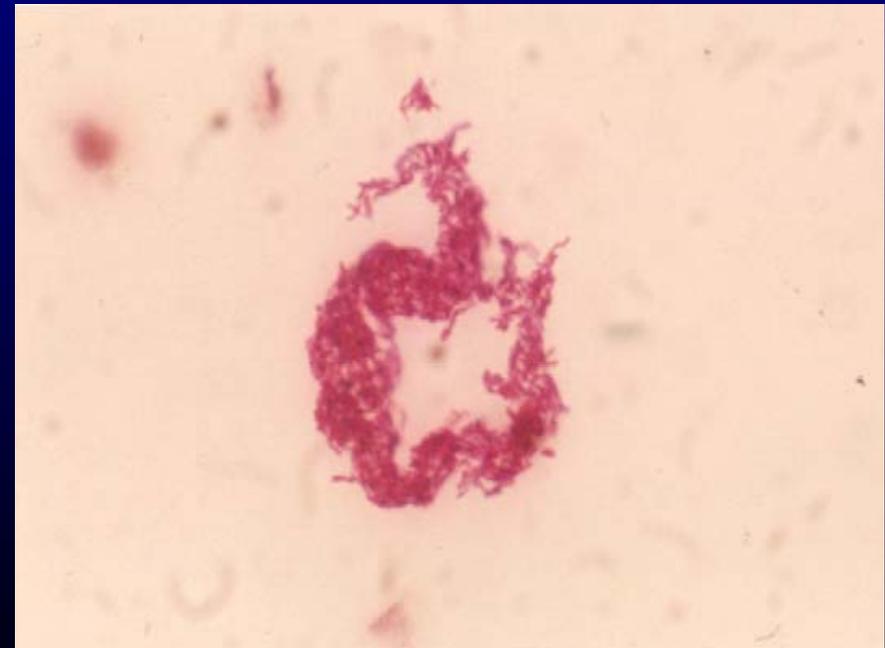
Sección de Micobacterias

Departamento de Microbiología Clínica

Fundación Jiménez Díaz



ROBERT KOCH



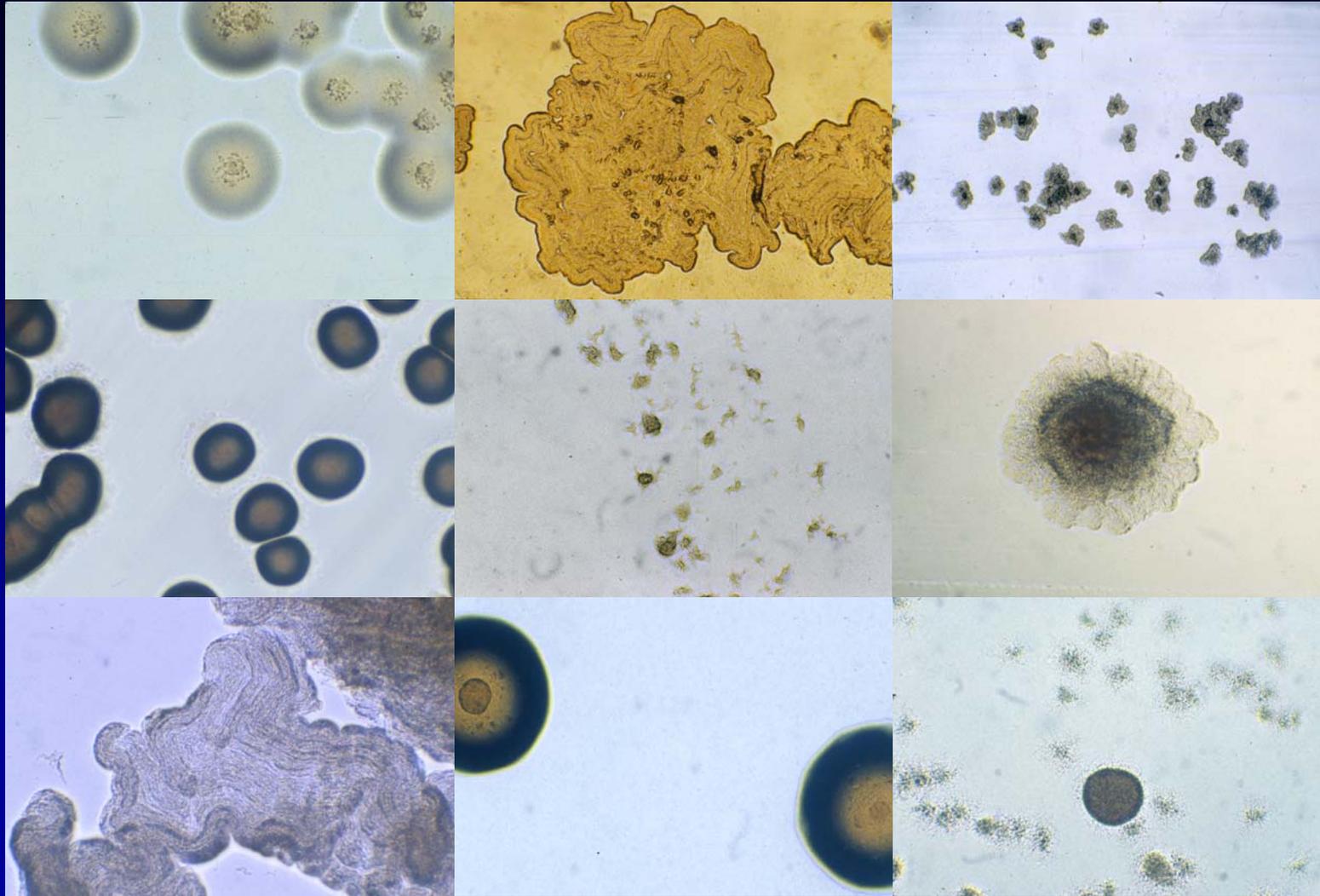


Género *Mycobacterium*

- ✓ Incluye más de 100 especies distintas.
- ✓ Todas ellas son bacilos ácido-alcohol resistentes.
- ✓ La mitad aproximada son micobacterias de crecimiento rápido, y la otra mitad de crecimiento lento.
- ✓ Salvo el complejo *M. tuberculosis* y *M. leprae* todas ellas son bacterias “ambientales”.



Microcolonias de micobacterias en Middlebrook 7H10





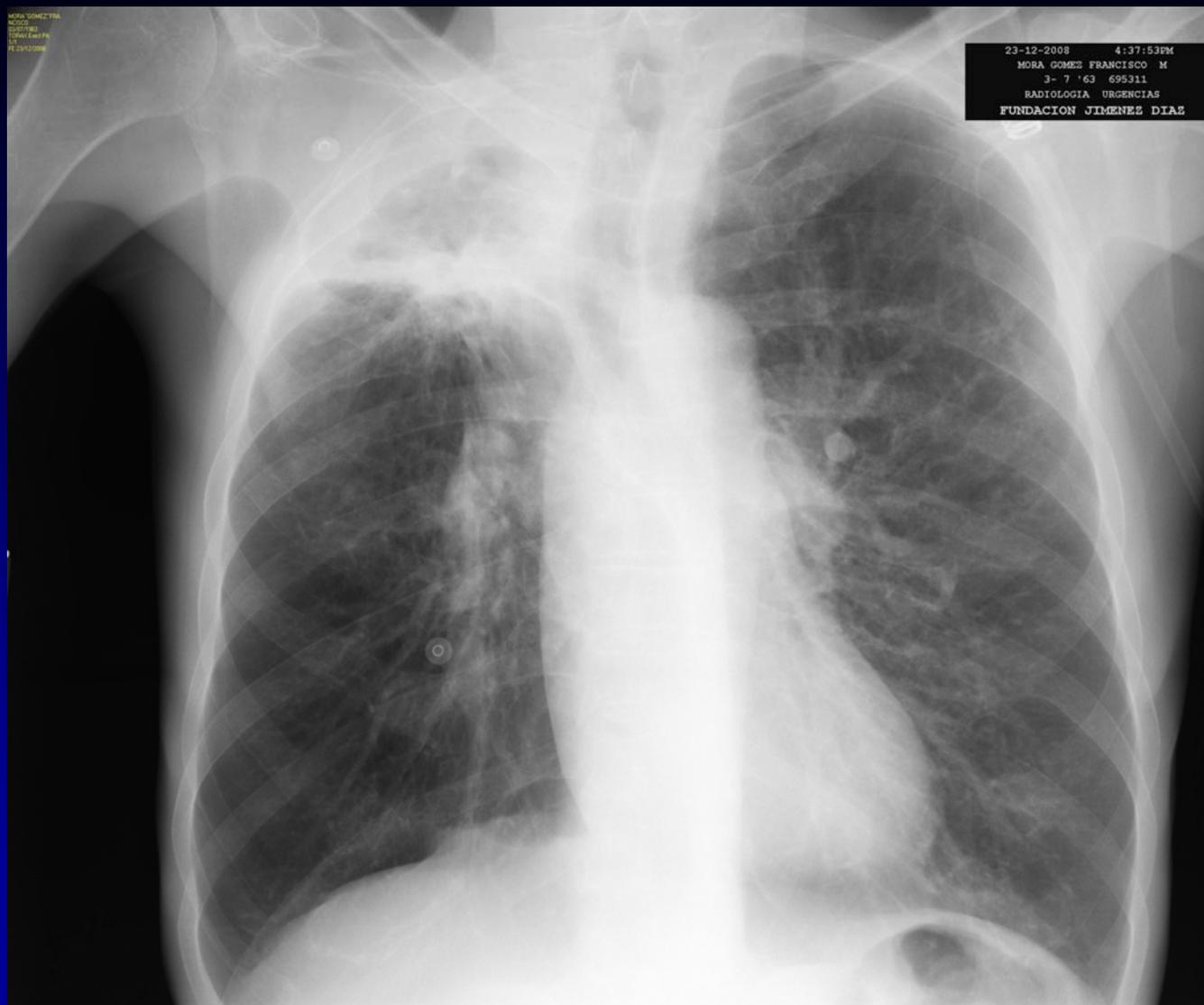
- ✓ Estos organismos viven en nuestro entorno, habiéndose aislado de fuentes ambientales comunes, como son los sistemas de conducción de aguas.
- ✓ Su papel como patógenos humanos se conoce prácticamente desde el mismo momento que el de *M. tuberculosis*.
- ✓ Con motivo de la epidemia de sida, el papel patógeno de estos organismos se vio incrementado.



- ✓ En los últimos años viene reconociéndose cada vez más su papel como patógenos humanos:
 - ✓ Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*.
 - ✓ *Mycobacterium kansasii*.
 - ✓ Micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*).
 - ✓ *Mycobacterium marinum*.
 - ✓ Otros



- ✓ Sin embargo, la razón de por qué causan enfermedad en algunos pacientes y en otros no todavía es desconocida.
- ✓ También se desconoce cual es su importancia real:
 - ✓ Estudios de prevalencia: Escasos y limitados
 - ✓ Estudios de patogenicidad: Pocos y muy dirigidos
- ✓ Pueden causar muy diversos síndromes.
- ✓ La infección más frecuente es la respiratoria para la mayoría de las especies.





Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Disease

Prospective Study of a Distinct Preexisting Syndrome

Richard D. Kim^{1*}, David E. Greenberg^{1*}, Mary E. Ehrmantraut², Shireen V. Guide¹, Li Ding¹, Yvonne Shea³, Margaret R. Brown³, Milica Chernick⁴, Wendy K. Steagall², Connie G. Glasgow², JingPing Lin⁵, Clara Jolley⁶, Lynn Sorbara⁷, Mark Raffeld⁷, Suvimol Hill⁸, Nilo Avila⁸, Vandana Sachdev⁹, Lisa A. Barnhart¹, Victoria L. Anderson¹, Reginald Claypool¹, Dianne M. Hilligoss¹⁰, Mary Garofalo¹⁰, Alan Fitzgerald¹, Sandra Anaya-O'Brien¹⁰, Dirk Darnell¹, Rosamma DeCastro¹, Heather M. Menning¹¹, Stacy M. Ricklefs¹¹, Stephen F. Porcella¹¹, Kenneth N. Olivier¹, Joel Moss², and Steven M. Holland¹

- ✓ El estudio de Kim y cols. busca determinar cuales son los factores del huésped que favorecen el desarrollo de infección respiratoria causada por micobacterias atípicas.
- ✓ Se basa en la existencia de dos síndromes claramente definidos.



Rationale: Pulmonary nontuberculous mycobacterial (PNTM) disease is increasing, but predisposing features have been elusive.

Objectives: To prospectively determine the morphotype, immunophenotype, and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genotype in a large cohort with PNTM.

Methods: We prospectively enrolled 63 patients with PNTM infection, each of whom had computerized tomography, echocardiogram, pulmonary function, and flow cytometry of peripheral blood. *In vitro* cytokine production in response to mitogen, LPS, and cytokines was performed. Anthropometric measurements were compared with National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) age- and ethnicity-matched female control subjects extracted from the NHANES 2001–2002 dataset.

Measurements and Main Results: Patients were 59.9 (± 9.8 yr [SD]) old, and 5.4 (± 7.9 yr) from diagnosis to enrollment. Patients were 95% female, 91% white, and 68% lifetime nonsmokers. A total of 46 were infected with *Mycobacterium avium* complex, *M. xenopi*, or *M. kansasii*; 17 were infected with rapidly growing mycobacteria. Female patients were significantly taller (164.7 vs. 161.0 cm; $P < 0.001$) and thinner (body mass index, 21.1 vs. 28.2; $P < 0.001$) than matched NHANES control subjects, and thinner (body mass index, 21.1 vs. 26.8; $P = 0.002$) than patients with disseminated nontuberculous mycobacterial infection. A total of 51% of patients had scoliosis, 11% pectus excavatum, and 9% mitral valve prolapse, all significantly more than reference populations. Stimulated cytokine production was similar to that of healthy control subjects, including the IFN- γ /IL-12 pathway. CD4⁺, CD8⁺, B, and natural killer cell numbers were normal. A total of 36% of patients had mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene.

Conclusions: Patients with PNTM infection are taller and leaner than control subjects, with high rates of scoliosis, pectus excavatum, mitral valve prolapse, and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations, but without recognized immune defects.

- ✓ Infección respiratoria en pacientes con fibrosis quística.
- ✓ Bronquiectasias nodulares infectadas.



- ✓ Se analizan 63 casos de infección pulmonar por micobacterias atípicas, independientemente de su etiología.
- ✓ Se busca determinar la existencia en los pacientes de algún rasgo que permita diferenciarlos del resto.
- ✓ Para ello, se comparan los datos con otros obtenidos de diversos registros globales.



Las micobacterias causantes fueron:

Organism	Patients (n = 63)
MAC, n (%)	44 (71)
<i>M. avium</i> , n	8
<i>M. intracellulerae</i> , n	18
<i>M. avium</i> and <i>M. intracellulerae</i> , n*	3
X-cluster, n	2
MAC (unspeciated), n	13
Rapid growing mycobacteria, n (%)	17 (24)
<i>M. abscessus</i> , n	16
<i>M. chelonae</i> , n	1
Other mycobacteria, n	
<i>M. kansasii</i>	1
<i>M. xenopi</i>	1

Definition of abbreviation: MAC = Mycobacterium avium complex.

* Both species recovered simultaneously on multiple occasions from sputum.



- ✓ La edad de presentación fue de 59,9 años, siendo la edad media del inicio de los síntomas 50,6 años.
- ✓ La mayoría (95 %) eran mujeres
- ✓ El 68 % no fumadoras.
- ✓ Los síntomas principales eran fatiga (83 %) y tos productiva (78 %).
- ✓ Los casos aparecían en lóbulo medio (90 %) y lóbulo inferior (73 %).



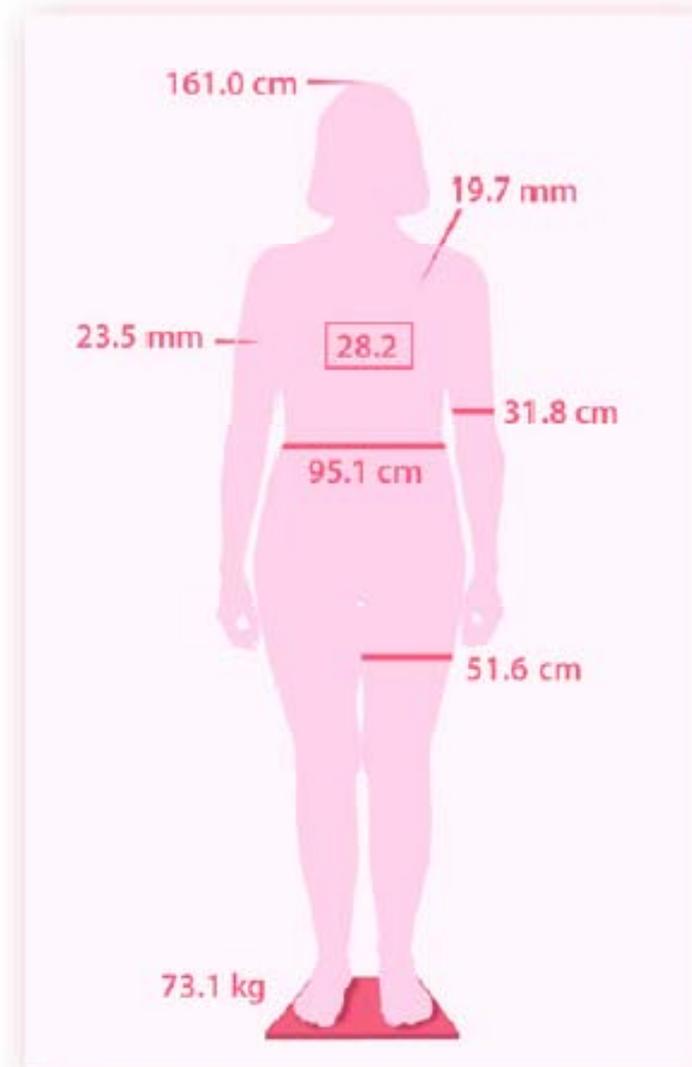
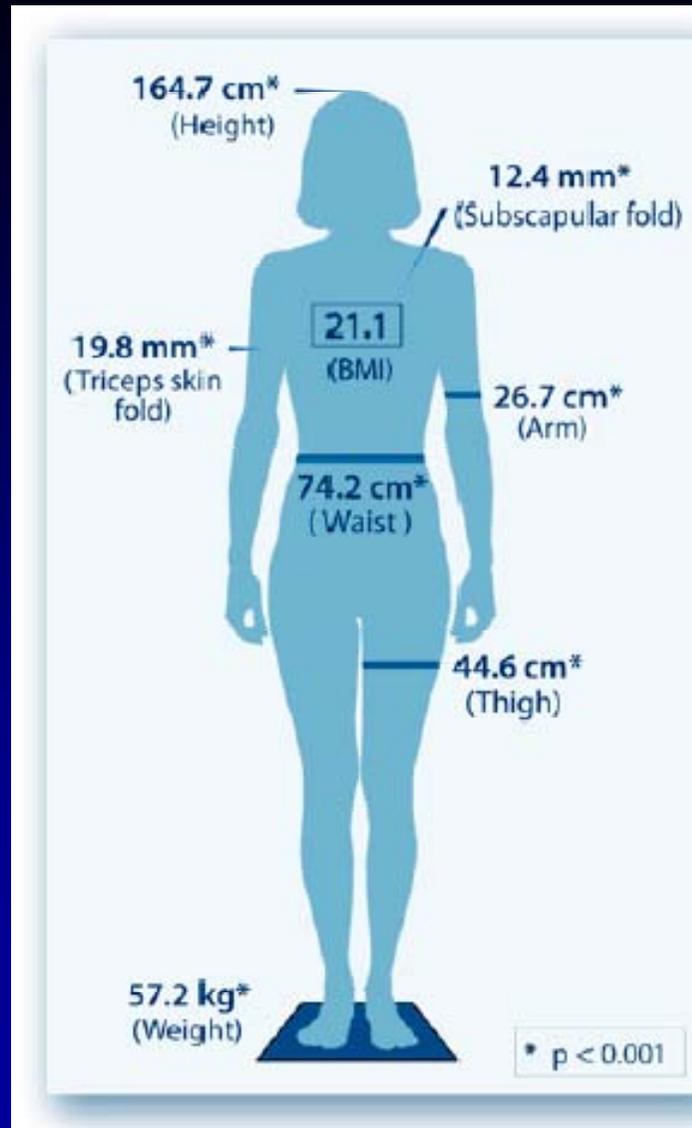
- ✓ No había ningún patrón de exposición a potenciales fuentes ambientales de contagio.
- ✓ La mayoría (71 %) de los pacientes no presentaban antecedentes de enfermedades pulmonares.
- ✓ Los pacientes eran más altos y delgados que la cohorte control ($p < 0,001$ en ambos casos).
- ✓ 51 % padecían escoliosis y 11 % de *pectum excavatum*.
- ✓ 9 % presentaban prolapso de la válvula mitral ($p = 0,004$ comparando con la población).



- ✓ No aparecieron defectos de la producción de IF- γ /IL-12.
- ✓ Los pacientes tenían una cifra de linfocitos ligeramente más baja que la población, pero dentro de parámetros normales.
- ✓ Ningún paciente presentaba enfermedad linfoproliferativa.
- ✓ El 36,5 % presentaba alguna mutación en el gen CFTR de la Fibrosis Quística.



- ✓ El estudio permite definir diversas características de la infección pulmonar, incluyendo el síndrome predominante, la sintomatología, y la existencia de diversas condiciones de riesgo.
- ✓ Permite establecer además un fenotipo de los pacientes: mujer, de más de 50 años, delgada, alta, con trastornos óseos frecuentes y con mutaciones detectables en el gen CFTR en casi la mitad de los casos.





- ✓ Sin embargo, persisten muchas incógnitas:
 - ✓ ¿Fuente de exposición?
 - ✓ ¿Papel de la propia bacteria?
 - ✓ ¿Con todas las especies es igual?
 - ✓ ¿Hay diferencias no detectadas en el estudio?
- ✓ Además, sólo se refiere a patología pulmonar, y no al resto.
- ✓ También se sigue desconociendo cual es la importancia real de esta patología



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 7, 2008

VOL. 359 NO. 6

Comprehensive Treatment of Extensively Drug-Resistant
Tuberculosis

Carole D. Mitnick, Sc.D., Sonya S. Shin, M.D., Kwonjune J. Seung, M.D., Michael L. Rich, M.D.,
Sidney S. Atwood, B.A., Jennifer J. Furin, M.D., Ph.D., Garrett M. Fitzmaurice, Sc.D., Felix A. Alcantara Viru, M.D.,
Sasha C. Appleton, Sc.M., Jaime N. Bayona, M.D., Cesar A. Bonilla, M.D., Katuska Chalco, R.N.,
Sharon Choi, M.S., Molly F. Franke, B.A., Hamish S.F. Fraser, M.B., Ch.B., Dalia Guerra, Rocio M. Hurtado, M.D.,
Darius Jazayeri, M.S., Keith Joseph, M.D., Karim Llaro, R.N., Lorena Mestanza, R.N., Joia S. Mukherjee, M.D.,
Maribel Muñoz, R.N., Eda Palacios, R.N., Epifanio Sanchez, M.D., Alexander Sloutsky, Ph.D.,
and Mercedes C. Becerra, Sc.D.

**Treatment Outcomes and Long-term Survival in Patients
with Extensively Drug-resistant Tuberculosis**

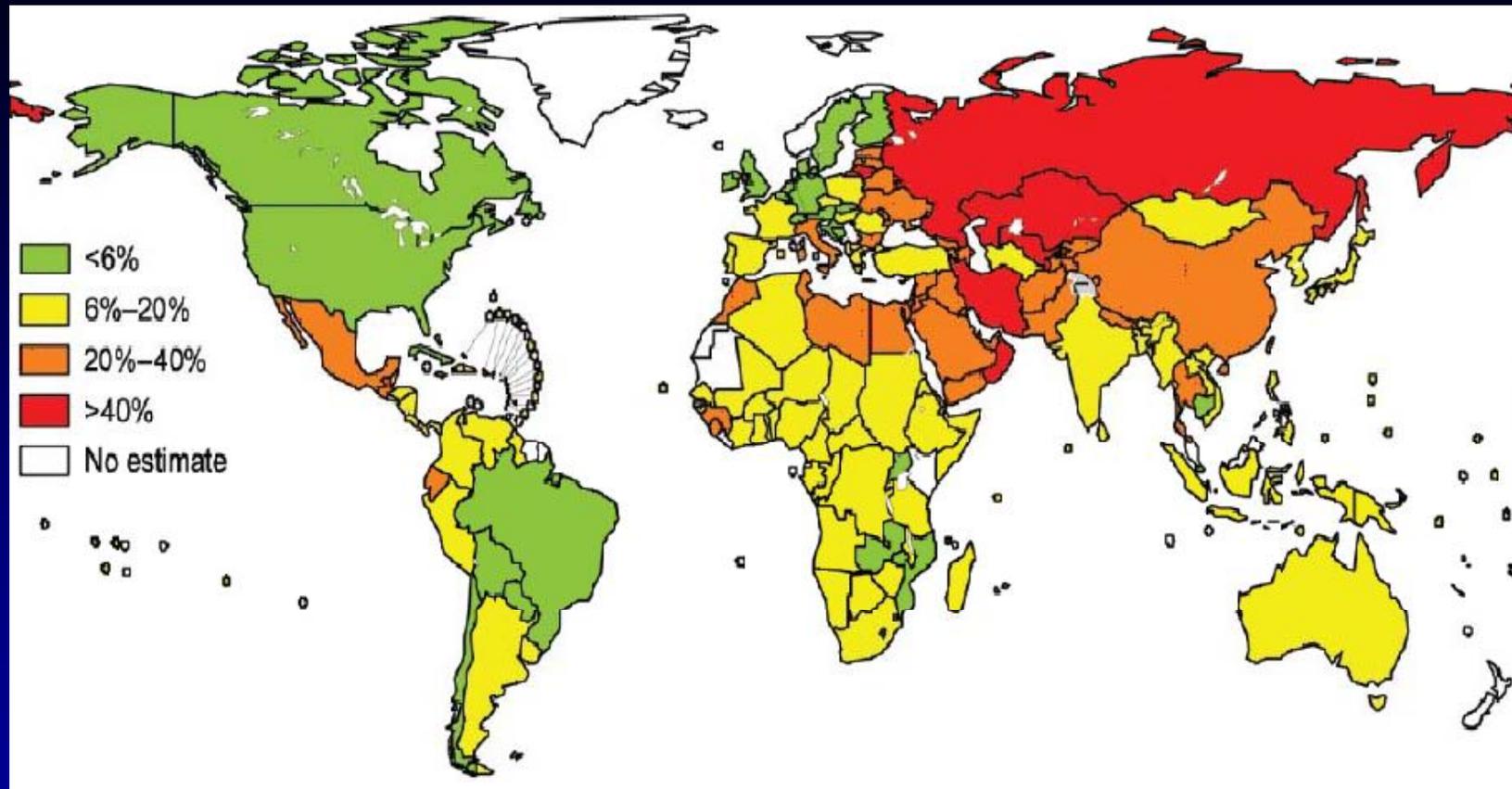
Doh Hyung Kim¹, Hee Jin Kim², Seung-Kyu Park^{3,4}, Suck-Jun Kong⁵, Young Sam Kim⁶, Tae-Hyung Kim⁷,
Eun Kyung Kim⁸, Ki Man Lee⁹, Sung Soon Lee¹⁰, Jae Seuk Park¹, Won-Jung Koh¹¹, Chang-Hoon Lee¹²,
Ji Yeon Kim², and Tae Sun Shim^{4,13}



- ✓ En el momento actual la tuberculosis es una de las principales causas de mortalidad que son tratables eficazmente.
- ✓ El tratamiento correcto permite curar a más del 98 % de los casos.
- ✓ Pero puede haber problemas por parte de la bacterias:
 - ✓ Aparición de resistencias con una elevada frecuencia.



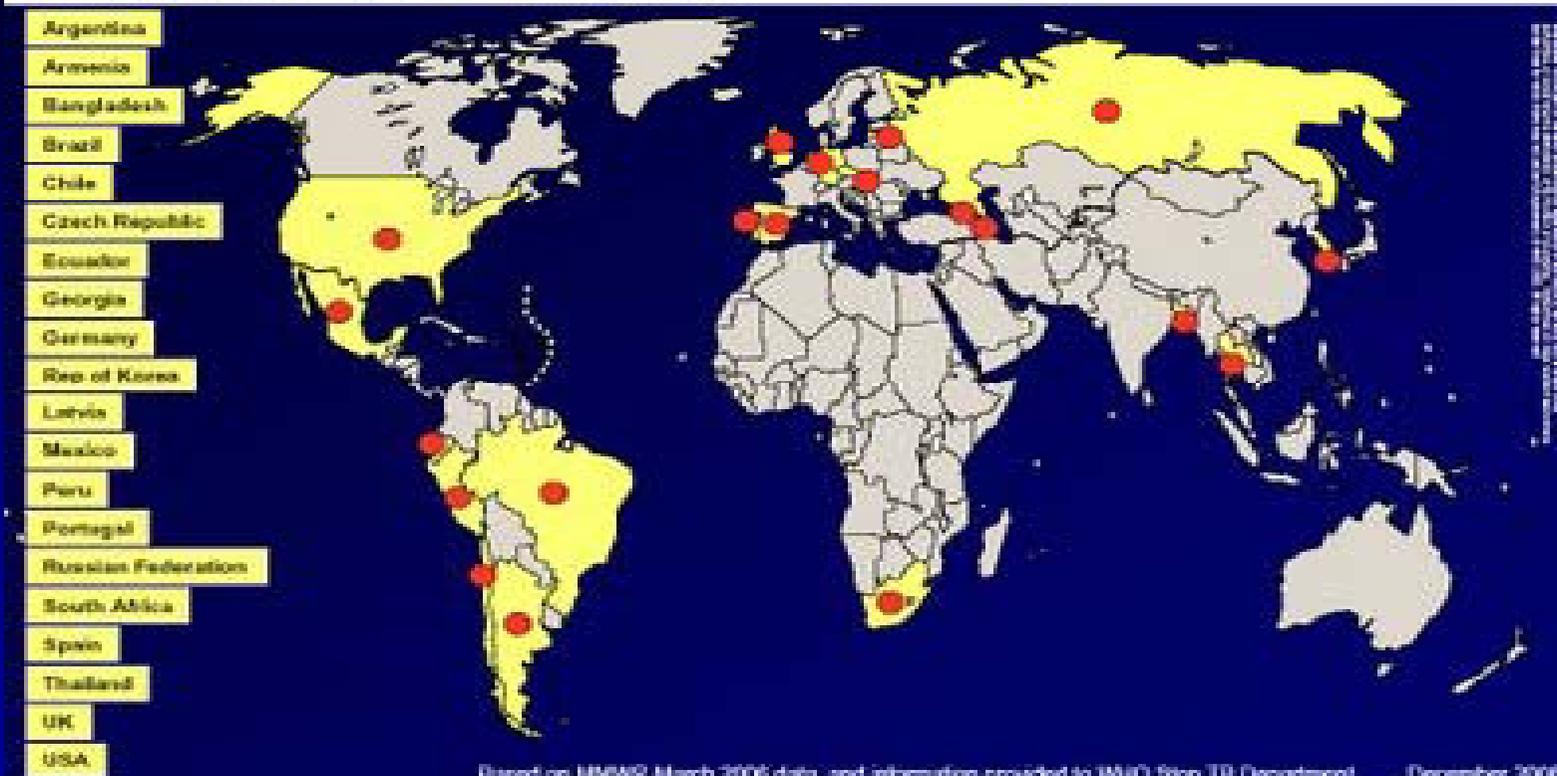
- ✓ Tuberculosis multirresistente (MDR-TB):
 - ✓ La debida a cepas que son resistentes simultáneamente a isoniazida (INH) y rifampicina (RIF) por lo menos.
- ✓ Tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB):
 - ✓ La debida a cepas de MDR-TB que, además, son resistentes a quinolonas y un fármaco inyectable de segunda línea (amicacina, capreomicina)



✓ Porcentaje de casos de MDR-TB



Countries with XDR-TB Confirmed cases to date



✓ Casos descritos de XDR-TB



- ✓ El tratamiento de la tuberculosis se basa en el empleo simultáneo de varios fármacos.
- ✓ Los fármacos fundamentales son INH y, sobre todo, RIF.
- ✓ Las cepas de XDR-TB son resistentes a los fármacos más activos.
- ✓ Potencialmente, pueden ser intratables y devolvernos a la era preantibiótica.



- ✓ Los dos estudios analizan la eficacia del tratamiento de la XDR-TB, pero en contextos diferentes:
 - ✓ Mitnick y cols: Perú, prospectivo, con un eficaz programa DOTS y un protocolo predefinido.
 - ✓ Kim: Corea del Sur, retrospectivo, sin programa específico ni protocolo predefinido.
- ✓ Se analizan en ambos casos los resultados comparando con casos de MDR-TB.



✓ Mitnick:

✓ 48 pacientes con XDR-TB

✓ 603 pacientes con MDR-TB

✓ Kim:

✓ 75 pacientes con XDR-TB

✓ 1407 pacientes con MDR-TB



- ✓ El estudio de Mitnick plantea una aproximación muy agresiva:
 - ✓ Cirugía siempre que sea posible
 - ✓ Tratamiento orientado por el antibiograma con el empleo de al menos 5 fármacos activos durante un mínimo de 18 meses.
 - ✓ Seguimiento muy estrecho de los pacientes para minimizar incumplimientos.
 - ✓ Inclusión de tratamientos coadyuvantes (psicológico, nutricional, etc.).

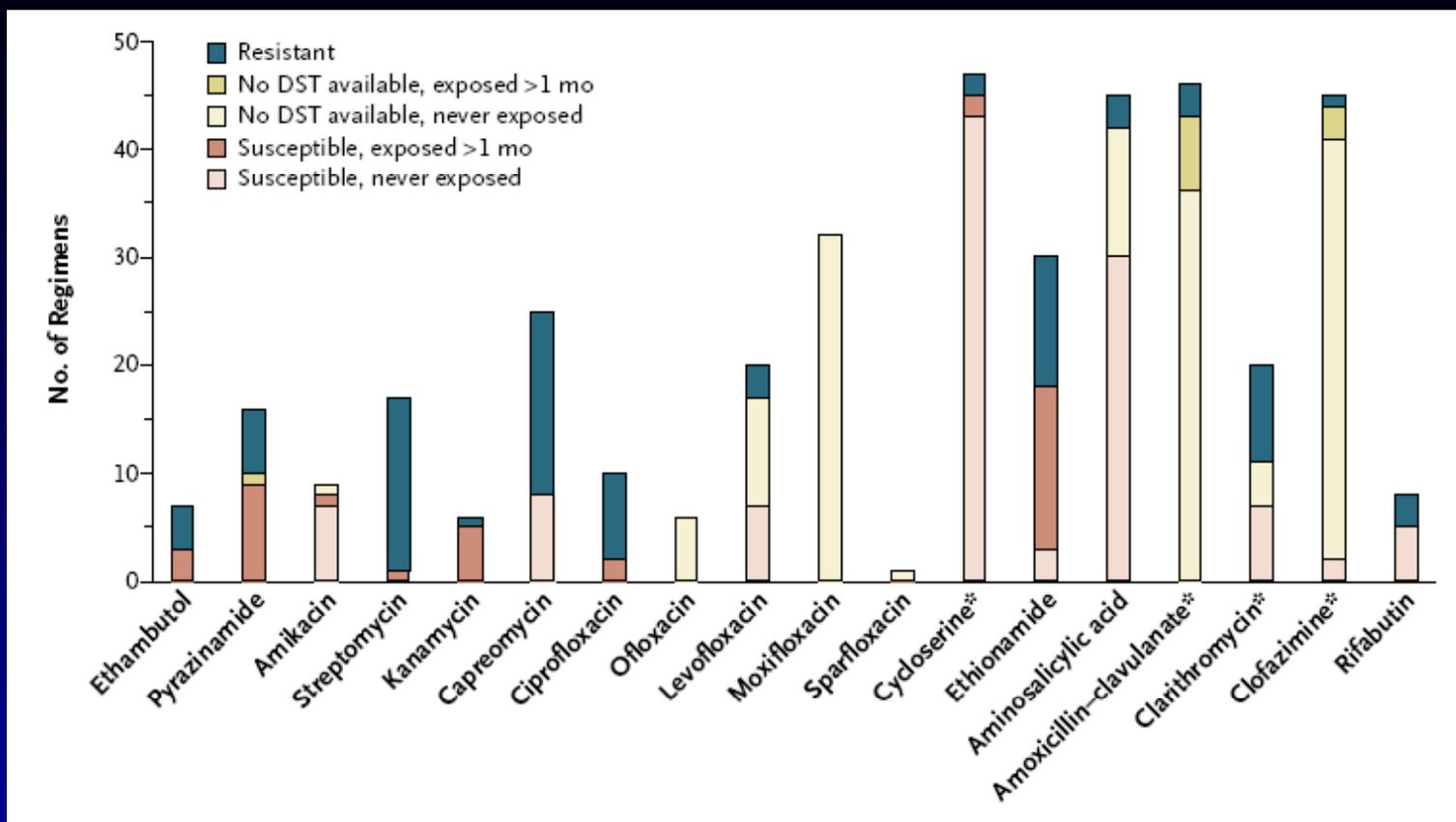


Figure 1. Use of Antituberculosis Agents in 48 Individualized Treatment Regimens for MDR Tuberculosis, Drug-Susceptibility Testing, and Prior Exposure to a Particular Agent.

Some susceptibility testing was performed for these agents. Asterisks indicate that some testing was performed for these agents. However, because of the relative infrequency of testing, as well as the lack of standardization or confirmed clinical relevance of tests for these drugs, clinicians relied less on these results than on those for other drugs.



- ✓ El estudio de Kim es menos agresivo:
 - ✓ Tratamiento dirigido por el antibiograma, pero el número de fármacos activos es menor (3-4)
 - ✓ TDO no realizado sistemáticamente.
 - ✓ No se empleó la cirugía de forma sistemática.
 - ✓ Al ser un estudio retrospectivo, los pacientes fueron tratados esencialmente igual que los casos de MDR-TB.



TABLE 2. DRUG RESISTANCE RATE AT TREATMENT INITIATION

TB Drugs	XDR-TB (n = 75)	Other MDR-TB (n = 1,332)	Total (n = 1,407)	P Value
Isoniazid	75 (100.0)	1,332 (100.0)	1,407 (100.0)	—
Rifampicin	75 (100.0)	1,332 (100.0)	1,407 (100.0)	—
Ethambutol	60 (80.0)	708 (53.2)	768 (54.6)	<0.001
Pyrazinamide	37 (49.3)	445 (33.4)	482 (34.3)	0.005
Streptomycin	48 (64.0)	284 (21.3)	332 (23.6)	<0.001
Kanamycin	72 (96.0)	115 (8.6)	186 (13.3)	<0.001
Ofloxacin	75 (100.0)	159 (11.9)	234 (16.6)	<0.001
Cycloserine*	34 (45.3)	58 (4.4)	92 (6.5)	<0.001
p-Aminosalicylic acid	48 (64.0)	226 (17.0)	274 (19.5)	<0.001
Prothionamide	49 (65.3)	190 (14.3)	239 (17.0)	<0.001
Enviomycin (n = 1,002)*†	14/30 (46.7)	8/972 (0.8)	22/1,002 (2.2)	<0.001
Capreomycin (n = 25)*†	5/6 (83.3)	4/19 (21.1)	9/25 (36.0)	0.012

Definition of abbreviations: MDR = multidrug-resistant; TB = tuberculosis; XDR = extensively drug-resistant.

Values are number (%).

* Statistical comparison of data was performed using Fisher's exact test.

† Enviomycin and capreomycin susceptibility tests were conducted at the laboratory of the Korean Institute of Tuberculosis and one private laboratory.



	Mitnick <i>et al.</i>	Kim <i>et al.</i>
% casos de XDR-TB	7,4 %	5,3 %
% pacientes con cirugía	14,6 %	4 %
Nº fármacos activos	5,3 \pm 1,3	2
% pacientes que completaron el tratamiento	60,4 %	5,3 %
Mortalidad	22,9 %	26,7 %
Tratamiento con éxito	60,4 %	29,3 %
Abandonos del tratamiento	6,2 %	16 %



- ✓ De los dos estudios se puede deducir que:
 - ✓ Un programa agresivo de tratamiento permite una tasa de curaciones de XDR-TB similar a la de MDR-TB.
 - ✓ El número de fármacos activos, la duración del tratamiento y el estricto cumplimiento son muy importantes.
 - ✓ La cirugía para eliminar carga bacilar también es decisiva.
- ✓ La XDR-TB es una enfermedad curable, pero exige una aproximación terapéutica específica, distinta de la de MDR-TB.



Advanced Survey of Tuberculosis Transmission in a Complex Socioepidemiologic Scenario with a High Proportion of Cases in Immigrants

**Miguel Martínez-Lirola,³ Noelia Alonso-Rodríguez,^{1,2} M. Luisa Sánchez,⁶ Marta Herranz,^{1,2} Sandra Andrés,^{1,2}
Teresa Peñafiel,⁶ M. Cruz Rogado,⁴ Teresa Cabezas,⁴ Juan Martínez,⁸ M. Ángeles Lucerna,⁴ Manuel Rodríguez,⁷
Magdalena del Carmen Bonillo,⁵ Emilio Bouza,^{1,2} and Darío García de Viedma^{1,2}**



- ✓ Las nuevas técnicas de epidemiología molecular han permitido incrementar nuestro conocimiento sobre la transmisión de la tuberculosis.
- ✓ Sin embargo, siguen siendo muchas las lagunas existentes cuando se comparan los resultados de laboratorio con los obtenidos mediante la epidemiología convencional.
- ✓ La resolución de esas discrepancias permitiría tomar medidas para minimizar la transmisión de la tuberculosis.



- ✓ El estudio compara los resultados obtenidos de un estudio de epidemiología molecular con los obtenidos mediante un estudio epidemiológico convencional, incluyendo una aproximación novedosa al mismo.
- ✓ Esta aproximación incluye el desarrollo de un software específico, visitas personalizadas por personal entrenado, y un programa de reconocimiento fotográfico.



- ✓ Se identificaron 394 casos de tuberculosis.
- ✓ Los casos en población inmigrante fueron el 53,6 %.
- ✓ Las nacionalidades más frecuentes fueron:
 - ✓ Marruecos (39,8 %)
 - ✓ Rumania (15,6 %)
 - ✓ Senegal (7,6 %)
- ✓ 36,8 % de los casos se agrupaban en *clusters*:
 - ✓ 32,8 % de los inmigrantes
 - ✓ 41,6 % de los autóctonos



- ✓ 28,9 % de los *clusters* eran mixtos (población autóctona e inmigrante).
- ✓ Entre los *clusters* de población inmigrante, el 16 % eran multinacionales.
- ✓ Población inmigrante:
 - ✓ 9,3 % resistentes a isoniazida
 - ✓ 1 % MDR-TB.
- ✓ Población autóctona:
 - ✓ 5,1 % resistentes a isoniazida
 - ✓ 3,2 % MDR-TB.



- ✓ El estudio epidemiológico convencional demostró la existencia de lazos epidemiológicos sólo en 2 de los *clusters* con más de 4 casos
- ✓ El estudio avanzado permitió establecer estos lazos en 10 de los *clusters*, incluyendo 5 de los *clusters* mixtos.
- ✓ Este estudio permitió establecer vías de transmisión poco frecuentes, asociadas en casos a hábitos socioculturales.