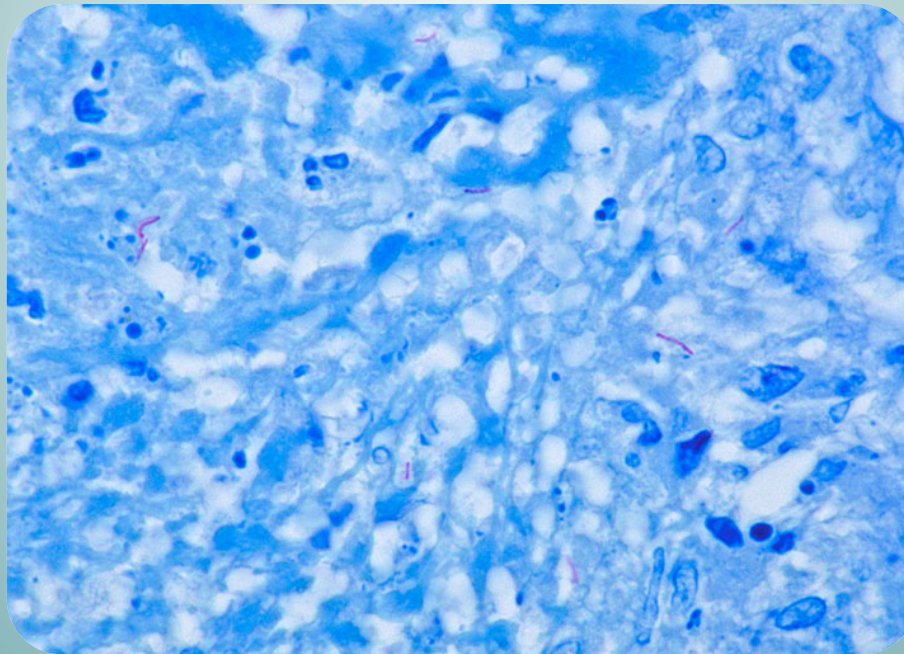
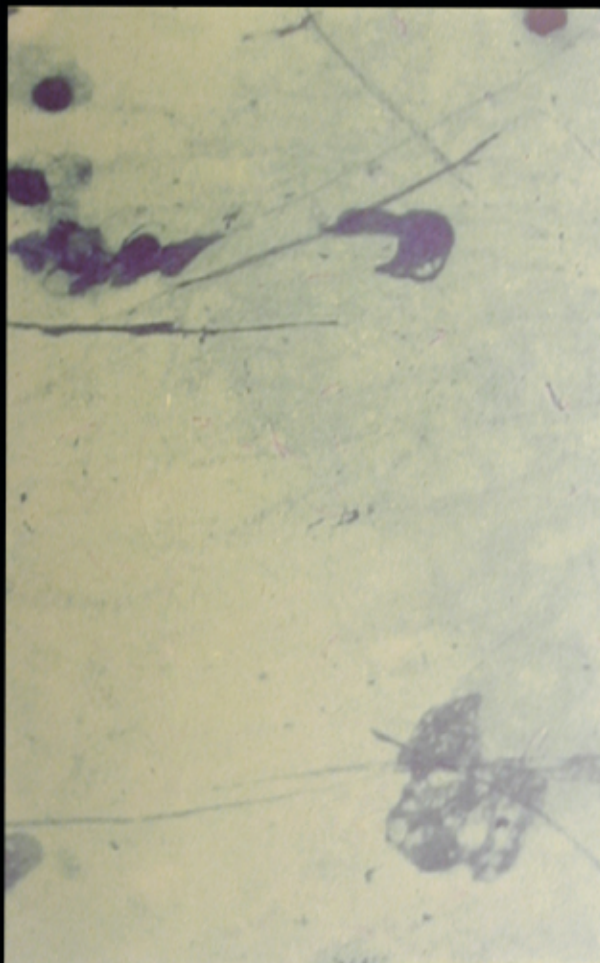


Enfermedades Infecciosas

Tema 17. Infecciones por *Mycobacterium*





Mycobacterium tuberculosis

Coloración de *Ziehl-Neelsen*

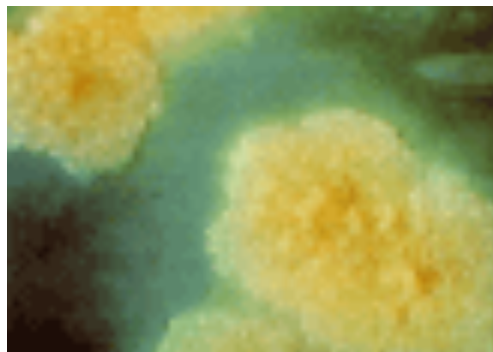


Tuberculosis

- 1865, Villemin demostró su contagiosidad.
- 1882 Robert Koch descubrió el agente productor, el bacilo tuberculoso.
- Fabricó la primera tuberculina a partir de extractos bacilares.
- 1908 y 1921, Calmette y Guérin elaboraron la vacuna antituberculosa activa.



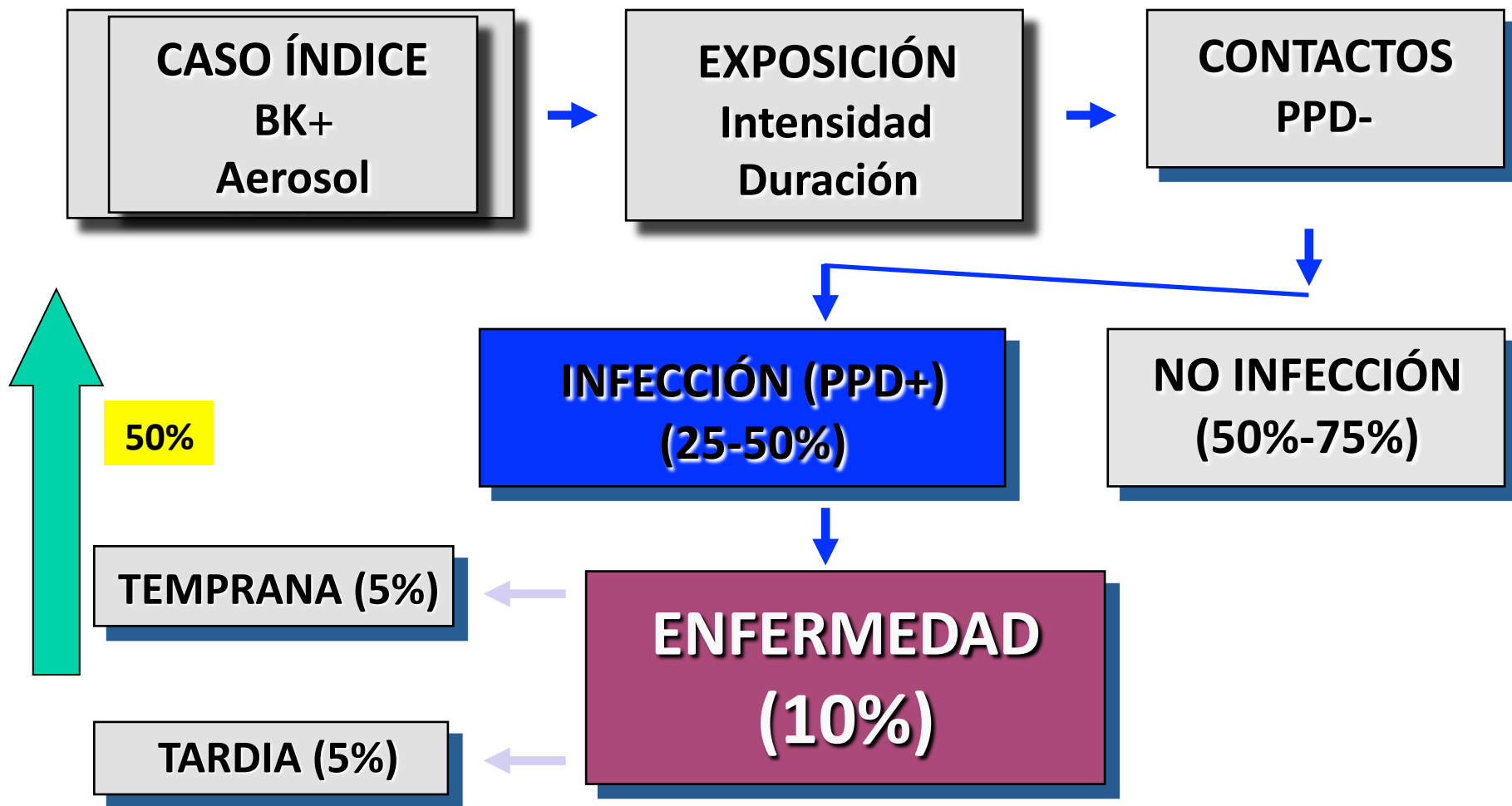
Tuberculosis. Definición



«Enfermedad Infecciosa producida por ***Mycobacterium Tuberculosis*** y, excepcionalmente por ***M. Bovis***, que se caracteriza por la formación de granulomas en los tejidos y que puede afectar a cualquier órgano».

- **Reservorio:** hombre.
- **Fuente de contagio:** enfermo con tuberculosis pulmonar.
- **Mecanismo de transmisión:** vía aérea, digestiva, inoculación.

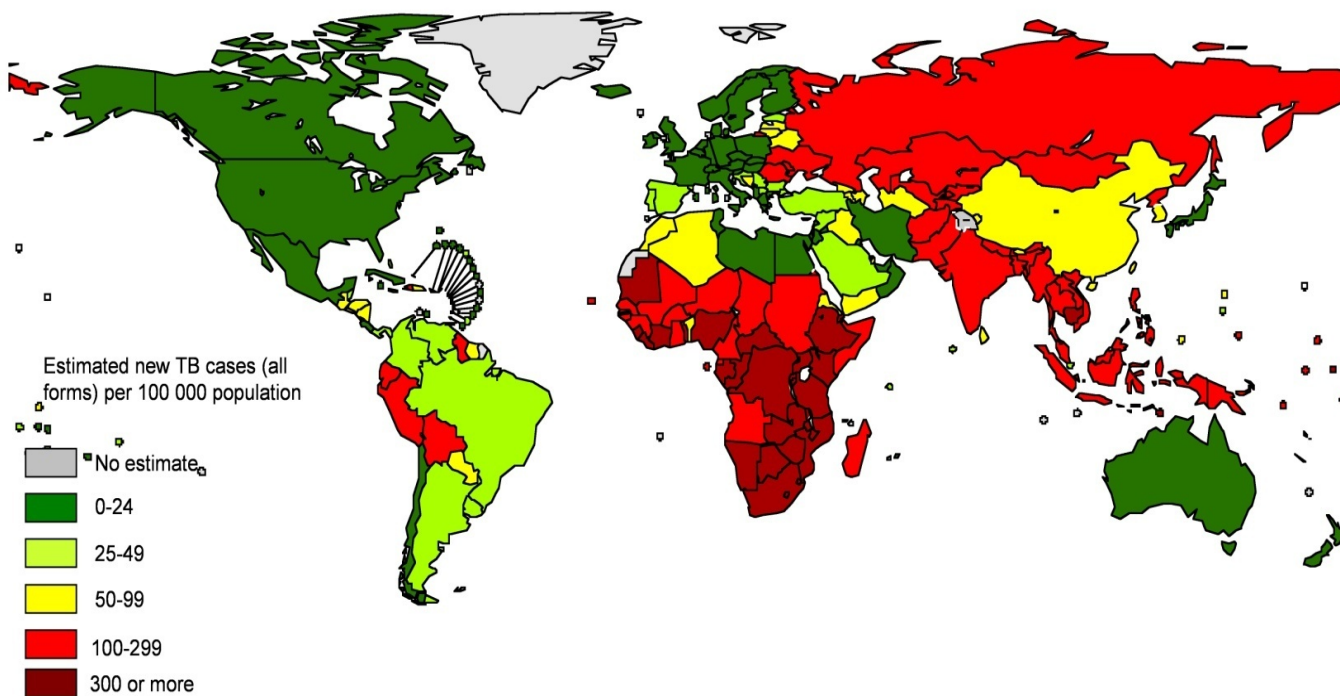
Círculo epidemiológico de la tuberculosis



Tuberculosis. Incidencia, prevalencia y mortalidad

- Prevalencia de la infección: un tercio de la población mundial (1.500 millones).
- Prevalencia de la enfermedad: 30 millones.
- Incidencia de la infección: desconocida. En **España**: 30 casos/100.000 hab.
- Incidencia de la enfermedad: 10 millones de casos nuevos de enfermedad/año.
- **Mortalidad**: 3 millones de personas/año.

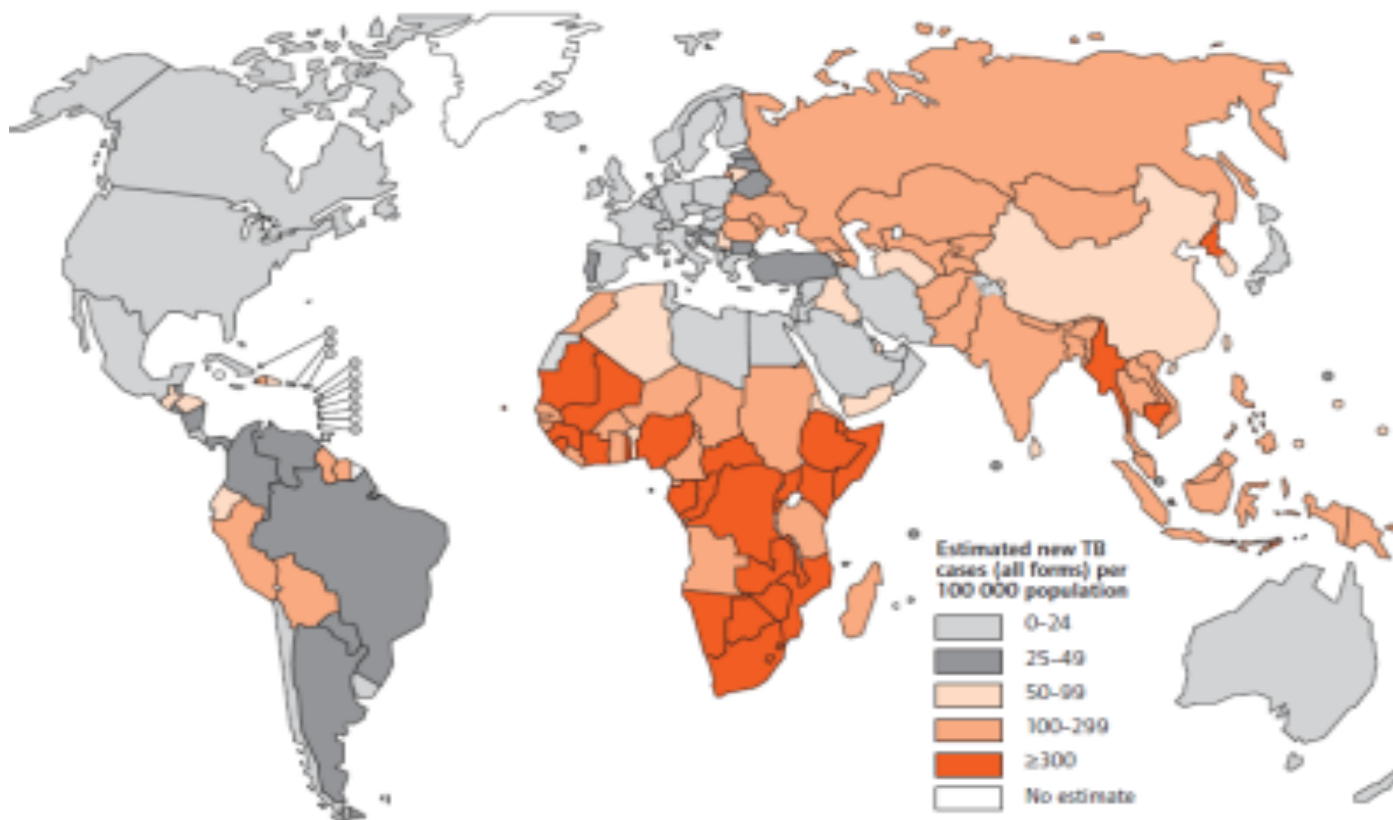
Mapa de incidencia de la tuberculosis 2006 (OMS)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
© WHO 2006. All rights reserved



Mapa de incidencia de la tuberculosis 2008 (OMS)



Tuberculosis. Etiología

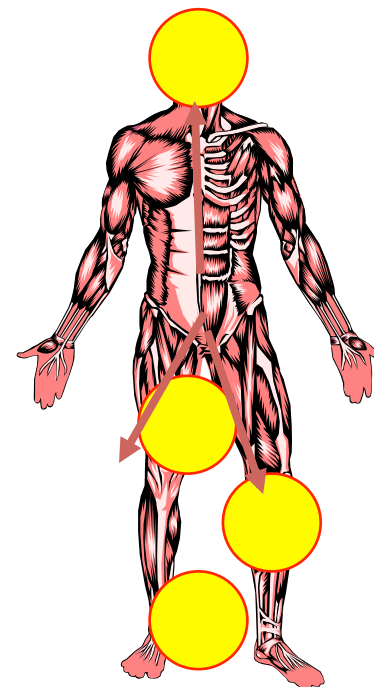
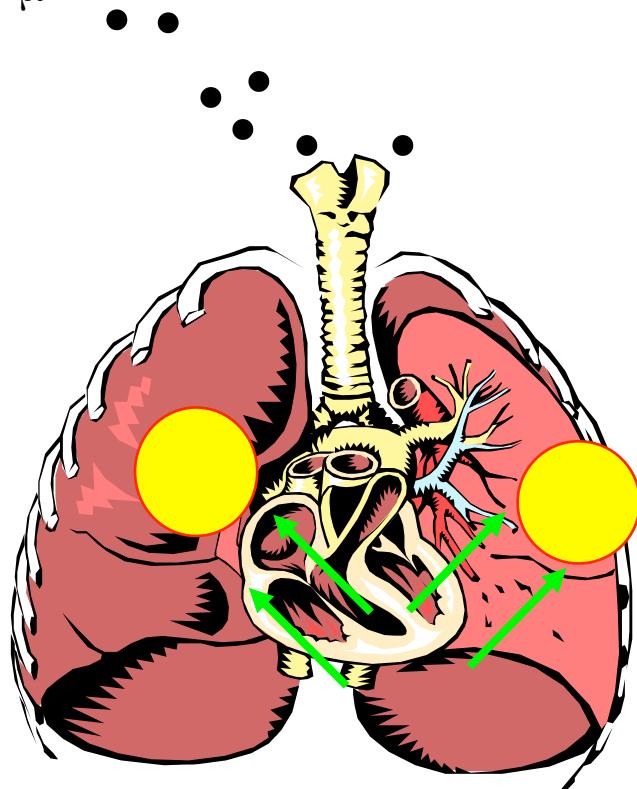
- ***M. Tuberculosis***: bacilo inmóvil, no esporulado, aerobio.
(R. Koch, 1882).
- Pared celular, muy rica en lípidos, que dificulta su tinción y decoloración con una solución ácido-alcohólica (tinción de Ziehl-Neelsen y de la auramina).
- **Cultivo**: medios sólidos a base de huevo coagulado (Löwenstein-Jensen), otros.
- Crecimiento muy lento. Varias semanas.

Tuberculosis. Fisiopatología

- **Contagio:** inhalación, ingestión, inoculación cutánea.
- **Diseminación broncógena**, o por vía linfática o hematógena por todo el organismo.
- **Capacidad de persistencia intracelular.**
- Modificación Sistema inmune (**Mantoux**).
- Reactivación posterior

Tuberculosis. Fisiopatología

2-5 μ



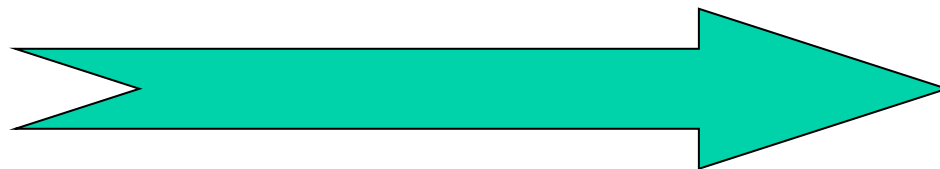
Anatomía patológica

- **Granuloma caseificante.** Centro necrótico avascular, alejado del sistema inmune, persistencia.
- Empalizada de células epitelioides.
- El caseum puede licuarse: **cavitación** bacilífera con 10^9 - 10^{11} bacilos/g tejido.
 - Forma de progresión clínica frecuente.
 - Altamente contagioso.

Manifestaciones clínicas

- Inespecíficas, AAA, sudoración nocturna.

Formas Clínicas



1. Tuberculosis Pulmonar

a. Primoinfección tuberculosa o tuberculosis primaria

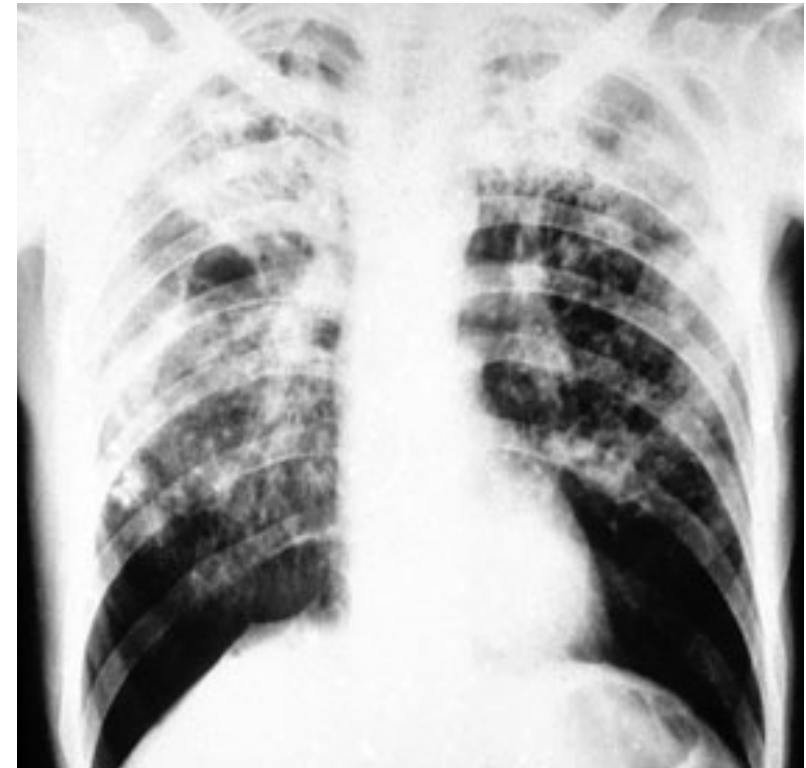
- Niños.
- Complejo de Ghon.
Complejo primario.
- Asintomática o fiebre, anorexia, adelgazamiento y sudación. En ocasiones, tos y disnea ligera.
- Mantoux +.



1. Tuberculosis Pulmonar

b. Tuberculosis pulmonar del adulto

- Forma más frecuente.
- **Reactivaciones.**
- Enfermedad subaguda o crónica pero progresiva.
- Fiebre, pérdida de peso, sudor nocturno, tos crónica, y hemoptisis.
- Lóbulos superiores.



2. Pleuritis Tuberculosa

- Adultos jóvenes.
- Progresión directa de un foco tuberculoso subpleural, pero también **hematógena**.
- **Pleuritis primaria:** puede presentarse de forma muy aguda, con dolor en punta de costado, disnea y fiebre.
- Dx: clínico, radiológico y analítico: l pleural: pajizo, linfocitos, elevación del enzima ADA, ziehl poca rentabilidad, cultivo Lowenstein, biopsia pleural.

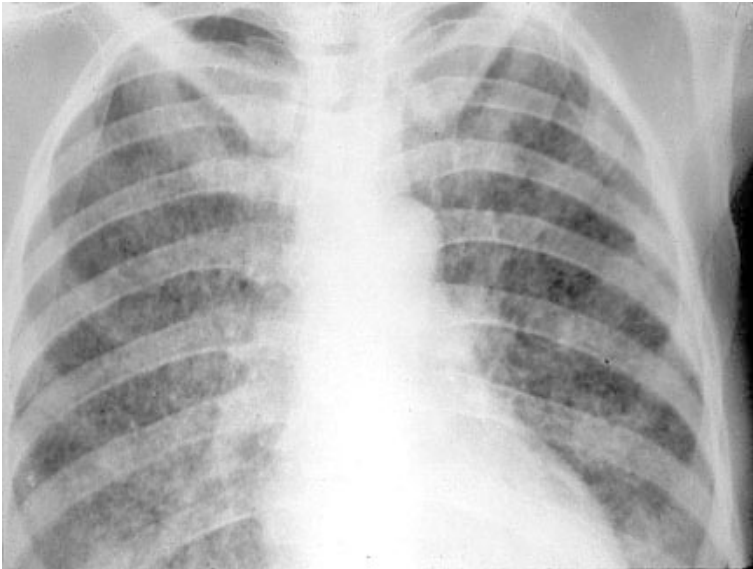
3. Adenitis Tuberculosa

- Adenitis (inflamación y aumento del tamaño de los ganglios, a nivel de la región cervical, que pueden llegar a ser observados a simple vista). **Escrófula.**
- **Fiebre.**
- S. General.
- Más frecuente en inmunodeprimidos, formas generalizadas.
- **Dx:** punción y/o biopsia.

4. Tuberculosis Miliar

- Pródromos poco definidos, con **fiebre, sudoración, anorexia, palidez y astenia**.
- El estado general se agrava y a menudo aparecen hipertermia, polipnea y, a veces, **hepatomegalia y/o esplenomegalia**.
 - Las enzimas hepáticas de colestasis y, moderadamente, las de citolisis suelen estar elevadas.
- **Rx tórax:** infiltrado difuso «en grano de mijo».

4. Tuberculosis Miliar



5. Meningitis Tuberculosa

- Cefalea, fiebre, vómitos.
- Alteraciones sensoriales.
- Convulsiones.
- Hipertensión intracraneal.
- Afectación base del cráneo y pares craneales.

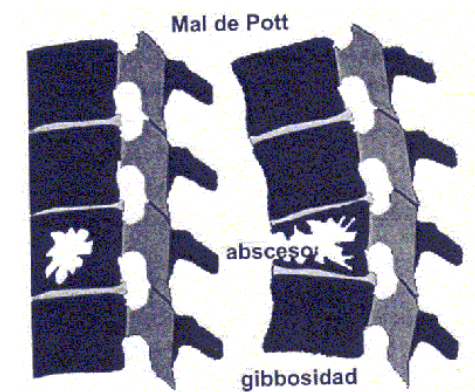


5. Meningitis Tuberculosa

- LCR fluye hipertenso de color claro o xantocrómico.
 - Proteínas > 0,60 mg/dL.
 - Células ↑, con predominio de **linfocitos**.
 - Glucosa < 0,50 mg/dL.
 - Ziehl escasa sensibilidad, cultivo alta especificidad.
- La TAC muestra con frecuencia dilatación de las cavidades ventriculares (hidrocefalia) y lesiones focales o engrosamientos meníngeos. **RMN**.

6. Tuberculosis Osteoarticular

- Principales articulaciones afectadas: coxofemorales, rodillas, sacroilíacas, tobillos, muñecas y codos.
- Cuando afecta a la columna vertebral, recibe la denominación de **Mal de Pott**.
- Se manifiesta con dolor y síntomas generales.
- Dx: punción y/o biopsia.
- Posibilidades quirúrgicas.

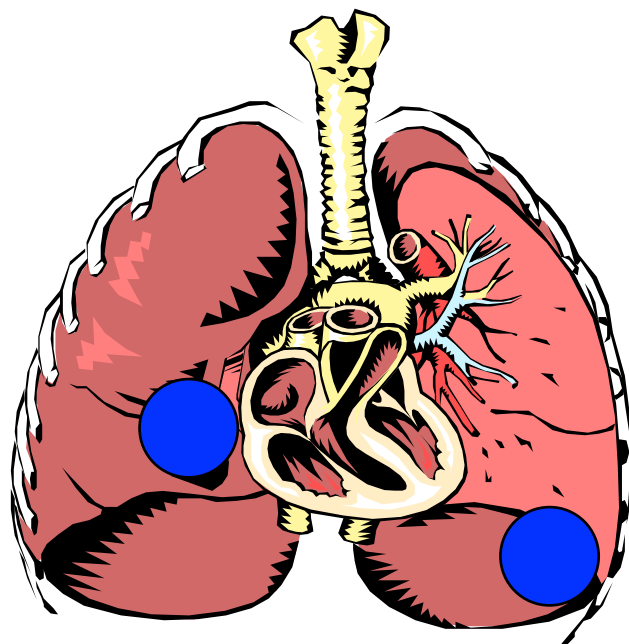


7. Formas clínicas menos frecuentes

- **Tuberculosis Intestinal.**
- **Tuberculosis Peritoneal.**
- **Tuberculosis Pericárdica.**
- **T. Genitourinaria:**
 - Clínica urinaria persistente.
 - Piuria estéril, hematuria.
 - Urografía típica.
 - Ziehl y cultivo de orina.
 - Tratamiento médico, rara vez quirúrgico.



8. Tuberculosis en los pacientes inmunodeprimidos

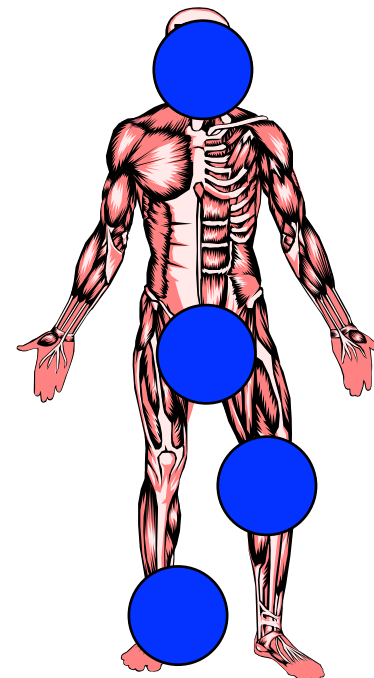


Formas avanzadas

Miliar

**Lóbulos
medios e
inferiores**

**Formas extrapulmonares
30-65%**



Tuberculosis. Diagnóstico

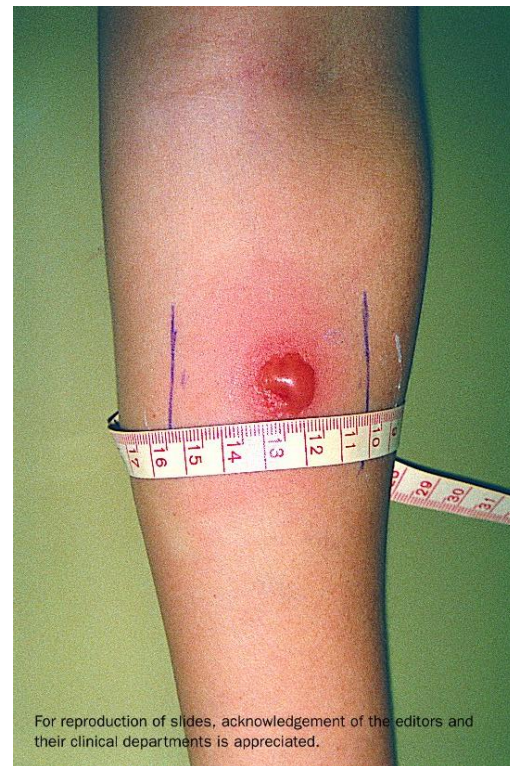
1. Epidemiología.
2. Clínica.
3. **Mantoux:** intradermoreacción con PPD RT23 con Tween 80, a dosis de 2 UT por 0,1 mL.
4. **Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs).**
Quantiferon.



For reproduction of slides, acknowledgement of the editors and their clinical departments is appreciated.

Tuberculosis. Diagnóstico

- 5. Radiología.**
- 6. Microbiología.**
- 7. Anatomía Patológica.**
- 8. Prueba terapéutica.**



Tuberculosis. Tratamiento

- Uso simultáneo de diversos fármacos.
- Duración suficiente del tratamiento.
- Vigilancia del cumplimiento.
- Aparición de resistencias.
- Vigilancia de la toxicidad.

Tuberculosis. Tratamiento

- Isoniacida 300 mg/día + piridoxina.
- Rifampicina 600 mg/día +
- Pirazinamida 25 mg/kg/día.
- +/- Etambutol 15-25 mg/kg/día.

Durante 2 meses

Durante 4 meses

6 meses

Tuberculosis. Tratamiento (2)

Si no se puede utilizar Pirazimamida

- Isoniacida 300 mg/día + piridoxina.
 - Rifampicina 600 mg/día +
 - +/- Etambutol 15-25 mg/kg/día.
 - Isoniazida + Rifampicina.
-

Dosis/Toxicidad de los tuberculostáticos

- **Isoniacida**: citolisis hepática, 300 mg/día.
- **Rifampicina**: colestasis intrahepática y citolisis, 600 mg/día.
- **Pirazinamida**: citolisis e hiperuricemia, 25-30 mg/Kg/día.
- **Etambutol**: neuritis retrobulbar, 15-25 mg/kg/día.
- **Estreptomina**: ototoxicidad y en menor grado nefrotoxicidad, 1 g/día.

Tuberculostáticos alternativos

- **Antiguos, elevada toxicidad:**
 - **Etionamida** 500-1.000 mg/día.
 - Protionamida 500-1.000 mg/día.
 - **Cicloserina** 500-1.000 mg/día.
 - Capreomicina 15-20 mg/kg y día i.m.
 - **Kanamicina 15-20** mg/kg y día i.m.
 - Viomicina 15-20 mg/kg y día i.m.
 - **PAS 200** mg/kg y día oral.
- **Antiguos, elevada toxicidad:**
 - **Fluoroquinolonas:** ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino.
 - **Oxazolidinonas:** linezolid.

Tuberculosis. Quimioprofilaxis

- **Objetivo:** impedir la progresión de la infección asintomática a enfermedad.
- La QP con Isoniazida redujo la incidencia de enfermedad TBC en un 54-88%.
- **Duración:**
 - En ensayos de doce meses se llegó a una eficacia > 90%.
 - Seis meses reducen el riesgo en un 65-70%.
- Menos experiencia con Rifampicina y mayor toxicidad.

Tuberculosis. Quimioprofilaxis

- **Quimioprofilaxis primaria (PPD-):**
 - Contactos íntimos menores de 35 años con bacilíferos
--- 2-3 meses --- 6-12 meses.
- **Quimioprofilaxis secundaria (PPD+):**
 - Infección por VIH.
 - Contacto íntimo de cualquier edad con bacilíferos y en cualquier tipo de tuberculosis si < de 35 años.
 - Viraje tuberculínico de cualquier edad (conversores).
 - Contacto íntimo de cualquier edad con enfermedad o tratamiento que cause inmunosupresión
--- 9-12 meses.

Riesgo de hepatotoxicidad por Isoniazida según la edad

- **Hombres:** < 35 años: < 1%.
- **Mujeres:** < 20 años: < 1%.
35-50 años: 1-2%.
> 50 años: 2-3%.

Cociente riesgo/beneficio de QP a los 45 años: 1.

Micobacterias no tuberculosas

Micobacterias no tuberculosas

- La enfermedad puede ser similar a la tuberculosis.
- Ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad pulmonar o sistémica grave.
- El tratamiento puede ser difícil por ser más resistentes que *M. Tuberculosis*.

Micobacterias no tuberculosas

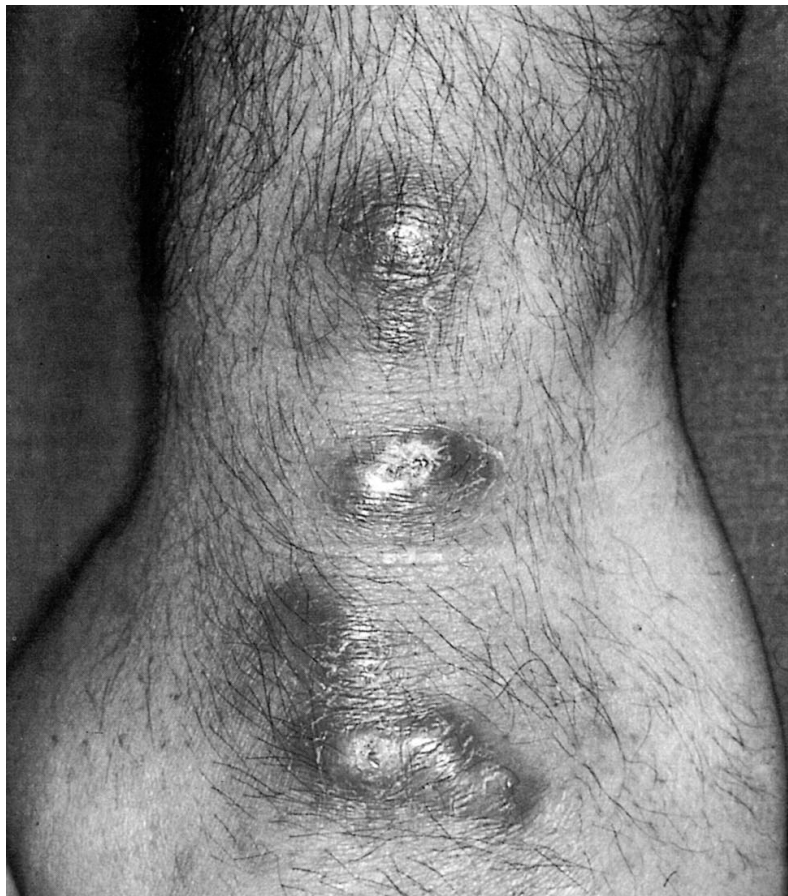
- **Reservorio:** medio ambiente (**agua**), y de animales.
- **La transmisión** entre personas es excepcional.
- Producen enfermedad con poca frecuencia.
- Pueden colonizar la piel y las mucosas abiertas al exterior --- su aislamiento no siempre es igual a enfermedad --- la colonización es más frecuente.

Micobacterias no tuberculosas

- **Especies asociadas con mayor frecuencia a enfermedad:**
M. Avium-intracellulare, *M. Szulgai*, *M. Kansasii*, *M. Malmöense*,
M. Fortuitum-chelonae, *M. Simiae*, *M. Scrofulaceum*, *M. Marinum*,
M. Xenopi, *M. Ulcerans*.
- **Especies que raras veces causan enfermedad:**
M. Gordoniae, *M. Thermoresistibile*, *M. Asiaticum*, *M. Smegmatis*,
M. Vaccae, *M. Terrae-triviale*, *M. Gastri*, *M. Flavescens*.

Enfermedades Infecciosas

Tema 17. Infecciones por Mycobacterium



Cuadros clínicos

- I. Pulmonar: *M. Avium-intracellulare*, *M. Kansasi* = tuberculosis.
- Adenitis cervical: *M. Avium-intracellulare* y *M. Scrofulaceum*.
- I. Cutáneas y partes blandas: *M. Marinum*, *M. Fortuitum*, *M. Chelonae*, *M. Ulcerans*.
- I. Diseminada: *M. Avium-intracelullare*, *M. Genavense*.

Formas clínicas

- Enf. diseminada: *M. Avium* (VIH):
 - Fiebre, pérdida de peso, dolor óseo, tos y diarrea.
 - Linfadenopatía, hepatosplenomegalia, lesiones cutáneas.
 - Órganos afectados con mayor frecuencia: pulmón, médula ósea, hueso, hígado y ganglios linfáticos.

Tratamiento

- Más difícil que el de *M. Tuberculosis* por su resistencia.
- Asociaciones y tiempo prolongado.

Tratamiento

- **MAI:** estreptomicina (SM), los 3 ó 6 primeros meses, isoniazida (INH), rifampicina (RIF) y etambutol (ETB): 24 meses o, como mínimo, 12 meses tras la negativización del esputo.

Macrólidos (claritromicina, azitromicina) en VIH.

- ***M. Kansasii*:** resistente a pirazinamida y a veces a isoniacida.
- Resto según antibiograma.

Tratamiento

Tabla 4. Antibióticos de primera elección para las infecciones causadas por micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido.

Especies	Antibióticos de elección ^a		Otros antibióticos alternativos ^a
	Parenteral	Oral	
<i>M. fortuitum</i>	Amikacina Imipenem	Nuevas quinolonas Sulfamidas Claritromicina (80%)	Cefoxitina (77-99%) Doxiciclina o Minociclina (40%)
<i>M. peregrinum</i>	Amikacina Cefoxitina Imipenem	Sulfonamidas Nuevas quinolonas	Doxiciclina (40%)
<i>M. fortuitum</i> biovar 3 Sorbitol negativa	Amikacina Cefoxitina Imipenem	Sulfonamidas Nuevas quinolonas Claritromicina	
Sorbitol positiva	Amikacina Imipenem	Sulfonamidas Nuevas quinolonas	
<i>M. chelonae</i>	Amikacina Tobramicina Imipenem (40%)	Claritromicina	Doxiciclina (25%) Ciprofloxacino (25%)
<i>M. abscessus</i>	Amikacina Cefoxitina (85%)	Claritromicina	Imipenem (60%)
<i>M. mucogenicum</i>	Amikacina Imipenem Cefoxitina	Cotrimoxazol Nuevas quinolonas Claritromicina	Doxiciclina (40%)
<i>M. smegmatis</i> ^b	Amikacina Imipenem	Doxiciclina Sulfonamidas Nuevas quinolonas	Etambutol Tobramicina

Lepra

Lepra

La lepra o «Enfermedad de Hansen» es una infección crónica granulomatosa que afecta, fundamentalmente, a la piel y a los nervios, causada por *Mycobacterium leprae*.



Lepra («Enfermadad de Hansen»)

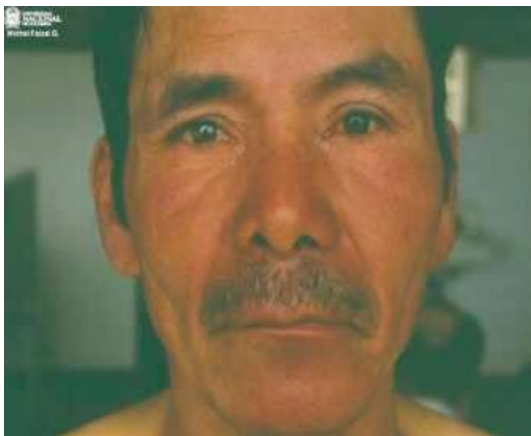
- En España hay varios centenares de leprosos.
- Puede afectar a cualquier edad, rara en el primer año de vida.
- Se transmite por contacto directo con enfermos que tienen lepra.

Lepra («Enfermedad de Hansen»)

- **Formas clínicas:**
 - **Tuberculoide**: lesiones hipopigmentadas.
 - **Lepromatosa**: más grave y deformante (nódulos).
- Lesiones cutáneas que no «se alivian» en semanas o meses.



Lepra lepromatosa



Lepra. Diagnóstico



Uno o más de:

- a)** Anestesia de las lesiones cutáneas.
- b)** Hipertrofia de los troncos nerviosos.
- c)** Baciloscopia + en piel y mucosas.

Lepra. Diagnóstico

- Lepromina, raspado cutáneo, linfa, biopsia cutánea.

Lepra. Tratamiento

- **Tuberculoide:** **Dapsona** 100 mg/día + **Rifampicina** 600 mg/mes durante 6 meses.
- **Lepromatosa:** **Dapsona** 100 mg/día + Rifampicina 600 mg/mes + **Clofazimina** 300 mg una vez al mes y 50 mg cada día durante 2 años o de por vida.

Lepra. Complicaciones

- Daño neurológico permanente, desfiguración.