

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Práctica Clínica GPC

Diagnóstico y Tratamiento de las INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Guía de Referencia Rápida
Catálogo Maestro de GPC: **IMS650-1A**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS	3
2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS	4
3. HISTORIA NATURAL DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS	5
4. DIAGRAMAS DE FLUJO.....	14

GPC: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS
NO TUBERCULOSAS

CIE-<9 o 10>: A31 INFECCIONES DEBIDAS A OTRAS MICOBACTERIAS
A31.0 INFECCIONES POR MICOBACTERIAS PULMONARES
A31.1 INFECCIÓN CUTÁNEA POR MICOBACTERIAS
A31.8 OTRAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS

2. DEFINICIÓN Y CONTEXTO DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

DEFINICIÓN

Actualmente la expresión “micobacterias no tuberculosas” (MNT) es la más comúnmente utilizada para referirse a las especies del género *Mycobacterium* distintos de *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) y *Mycobacterium leprae*, que son patógenos para el ser humano y producen enfermedades conocidas como “micobacteriosis”. También se conocen como “micobacterias atípicas” y “micobacterias ambientales” (MA). Actualmente son 142 especies de micobacterias, con 11 subespecies, debido a las dificultades para individualizar las especies y otras taxonómicas, se engloba a diversas especies micobacterianas en el nombre de complejo o complex. Las características MNT comparten características como: 1) son patógenos facultativos; 2) no hay evidencia de transmisión persona-persona; 3) algunas especies de MNT son mundiales y otras tiene una distribución geográfica restringida; 4) el tratamiento es difícil y varía de acuerdo al organismo y el sitio de la enfermedad y 5) la patogénesis aún no está del todo definida.

La distinción más práctica entre el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y otras micobacterias patógenas es la diferencia en los hábitats, su contagiosidad y la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos.

Esta guía describirá a las MNT más comúnmente asociadas a infecciones en personas inmunocompetentes, describiendo características clínicas, posibilidades diagnósticas y tratamiento de cada una de estas.

3. HISTORIA NATURAL DE LAS INFECCIONES POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

DIAGNÓSTICO

La enfermedad pulmonar por MNT ocurre generalmente en un paciente con patología pulmonar estructural (portadores de fibrosis quística, EPOC, neumonitis, antecedentes de tuberculosis, alteraciones de motilidad esofágica e inmunocompromiso como VIH). Los síntomas pulmonares son inespecíficos pero incluyen tos crónica, recurrente, productiva; disnea, fatiga, malestar, fiebre, hemoptisis, dolor torácico, pérdida de peso. Los síntomas constitucionales son progresivos y prevalecen cuando avanza la enfermedad pulmonar por MNT.

El estudio diagnóstico de la enfermedad pulmonar por MNT es con:

1. Una radiografía de tórax, y en ausencia de cavernas o consolidación pulmonar una
2. TAC de tórax de alta resolución para búsqueda de bronquiectasias diseminadas y nódulos pequeños;
3. Tres muestras de esputo para baciloscopías y

La exclusión de otras enfermedades como causa (tuberculosis, enfermedades malignas)

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico puede hacerse sin la broncoscopia y la biopsia

Los criterios clínicos y microbiológicos para diagnósticos para enfermedad pulmonar por MNT son:

1. Síntomas pulmonares, en radiografía de tórax opacidad nodular o caverna, o en la TAC de alta resolución bronquiectasias multifocales y pequeños nódulos múltiples (IA).

Y

2. Apropiaada exclusión de otros diagnósticos (IA).

o

3. Biopsia pulmonar transbronquial u otra con reporte histopatológico con micobacterias (granulomas, baciloscopia positiva) y uno o más muestras de expectoración o lavado bronquial con cultivo positivo para MNT (IIA)

4. La valoración por el experto puede ser solicitada cuando no es un aislamiento frecuente, o cuando la MNT encontrada usualmente se asocia a contaminación. (IIIC)

5. Cuando se sospecha que el paciente tiene una enfermedad pulmonar por MNT pero no se ajusta a los criterios de diagnóstico, se debe dar seguimiento hasta que se confirme o se descarte completamente. (IIIC)

El hacer el diagnóstico per se, no requiere necesariamente el instituir el tratamiento, este será basado en los riesgos y beneficios de la terapia de cada paciente.

La linfadenopatía por MNT se presenta de forma insidiosa y rara vez se asocia con síntomas sistémicos. Es unilateral en el 95% de los casos, crecer rápidamente e incluso llegar a romperse, con formación de fístulas que supuran por tiempo prolongado. El diagnóstico presuntivo de linfadenitis por MNT está basado en la apariencia histopatológicas de los nódulos linfáticos y los granulomas caseosos con o sin baciloscopías y en la mayoría de los casos con prueba de PPD negativa, con cultivo negativo para *M. tuberculosis*, muestra una fuerte sospecha de linfadenitis por MNT.

Los síntomas clásicos de enfermedad diseminada por MNT por MAC son fiebre en >80%, sudoración nocturna > 35% y pérdida de peso > 25%. La enfermedad diseminada por MNT, es la infección más frecuente y grave en los pacientes con VIH avanzado y hasta el 90% de estas son causadas por MAC y de estas la mayoría por *M. avium*.

El PPD y las pruebas cutáneas se aplican vía subdérmica a dosis de 0.1ml en antebrazo a 2 cm de pliegue y se valora a las 48 y 72 horas de la aplicación. Se mide la induración de forma perpendicular al brazo, considerando la de mayor diámetro como la infección predominante (> de 5mm).

Se deben aplicar la prueba de tuberculina y las pruebas cutáneas para MNT al mismo tiempo, en doble paralelo. Las pruebas cutáneas para MNT son para: *M. avium*, *M. scrofulaceum* y *M. kansasii*.

En los procedimientos de laboratorio las muestras para identificación de las micobacterias y pruebas de sensibilidad, pueden ser tomadas de casi cualquier sitio del cuerpo. Se debe ser cuidadoso por el riesgo potencial de contaminación. Las muestras deben ser presentadas sin fijadores. En frasco estéril, sin fuga de aerosoles, desechable, identificado, en contenedores aprobados por el laboratorio.

Para establecer el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNT se debe realizar la recolección de por lo menos 3 muestras matutinas, con diferentes días de recolección.

En los pacientes que no producen esputo, este se puede inducir con nebulización con solución salina previa a la expectoración, o realizar una broncoscopia con aspirado o lavado bronquial y la toma de biopsia en algunos casos. En los fluidos corporales, abscesos y tejidos, de sitios estériles, en ocasiones es necesaria la aspiración por punción o la biopsia quirúrgica.

La recomendación es:

1. Enviar la mayor muestra posible al laboratorio para cultivo de MNT y manejarse de manera limpia y segura, con las instrucciones específicas del laboratorio de micobacterias. (IIIC)
2. Todos los cultivos para MNT pueden ser incluidos en ambas técnicas de detección: medio de caldo (líquido) y medio sólido. (IIIC)
3. La cuantificación del número de colonias en el medio de cultivo se debe realizar para ayudar al diagnóstico clínico. (IIIC)
4. Complementario al medio de cultivo, las condiciones especiales (temperatura de incubación baja) deben usarse para los materiales de cultivo como piel, articulaciones, hueso. (IIA)
5. El tiempo (en días) para detectar el crecimiento de las micobacterias debe ser establecido por el laboratorio de reporte. (IIIC)

El método recomendado para la tinción para MNT, es la técnica de fluorocromo, pero la tinción de Ziehl-Neelsen y la Tinción de Kinyoun son aceptables, alternativas menos sensibles.

Una baciloscopia positiva solo indica presencia de bacilos ácido alcohol resistentes y no sirve para diferenciar a *M. tuberculosis* de MNT. El análisis semicuantitativo puede ayudar en diagnóstico de sospecha (la baciloscopia por fluorocromo se mide por grados y va de 1+ (1-9 campos de gran aumento), a 4+ (>90 campos de gran aumento). No se deben diluir, ni colocar sustancias conservadoras, ni aplicar antibióticos que pueden invalidar la muestra. El reporte semicuantitativo (1-4+) sirve para dar significancia a la clínica.

La mayoría de los cultivos líquidos muestran crecimiento entre 2 a 3 semanas. Algunos de crecimiento lento tardan de 8 a 12 semanas.

Preliminarmente las MNT se pueden clasificar por su tasa de crecimiento y la pigmentación, lo que ayuda en la selección de pruebas, selección de medios y temperatura de incubación (Pruebas fenotípicas).

CLASIFICACION

1. Los aislamientos clínicamente significativos deben de ser evaluados a nivel de especie. Una excepción es el complejo MAC por que la diferenciación entre *M. avium* y *M. intracellulare* no es clínicamente significativa; pero lo puede ser epidemiológicamente. (IIIC)
2. Las RGM (especialmente *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. fortuitum*) deben de ser identificados a nivel de especie, utilizando una metodología aceptada como PRA, pruebas bioquímicas y no solo por HPLC. (IIA)
3. La susceptibilidad de las RGM por agentes incluyendo a amikacina, cefoxitina, claritromicina, ciprofloxacina, doxiciclina, linezolid, sulfametoxazol y tobramicina, pueden también facilitar la identificación de *M. abscessus*, *M. chelonae* y *M. fortuitum*. (IIIB)
4. La comunicación entre el médico y el químico es esencial para determinar la importancia y el alcance del análisis de la identificación de una MNT (IIIB)

MNT de crecimiento lento:

Los aislamientos a los que se les debe realizar pruebas de Resistencia son:

1. A los aislamientos de MAC en enfermedad pulmonar se les debe realizar prueba de sensibilidad a claritromicina
2. Aislamiento de pacientes con uso previo de macrólidos
3. Aislamientos de pacientes con enfermedad pulmonar por MAC con tratamiento con macrólidos y recaída después de 6 meses de tratamiento.
4. Aislamientos en pacientes con SIDA que desarrollan bacteriemia estando con macrólido profiláctico.
5. Hemocultivo positivo después de tres meses de tratamiento con macrólido en pacientes con enfermedad diseminada

TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento microbiológico deben incluir una mejoría clínica; radiográfica y microbiológica. Hay diversos esquemas de tratamiento para las diferentes MNT. El éxito del tratamiento depende de duración de los mismos, efectos secundarios y las interacciones de múltiples medicamentos que impiden el cumplimiento completo. El tratamiento de la enfermedad por MNT generalmente no es el mismo al tratamiento de la tuberculosis. La susceptibilidad in vitro a los fármacos antituberculosos no se correlacionan con la respuesta clínica para muchas especies de MNT. No hay criterios de tratamiento quirúrgico completamente aceptados en los pacientes con enfermedad pulmonar por MNT. En general, si no hay éxito en el tratamiento médico o el daño es muy importante, la cirugía debe ser considerada y se debe valorar riesgo/beneficio.

La piedra angular de la terapia para la infección diseminada por MAC es un macrólido.

El tratamiento para enfermedad pulmonar por MAC debe tener una combinación de un macrólido (claritromicina o azitromicina), etambutol y rifampicina administrada tres veces por semana hasta que los cultivos de esputo (lo que se tomarán muestras cada mes) sean negativos por lo menos 1 año. Los antibióticos y dosis para la enfermedad pulmonar nodular o bronquiectasias son:

1. Claritromicina 500-1000 mg / día, (500mg cada 12 h) tres veces por semana o Azitromicina 500-600 mg tres veces por semana.
2. Etambutol 25 mg / k / día tres veces por semana
3. Rifampicina 600 mg /día tres veces por semana.

Los antibióticos y dosis para la enfermedad pulmonar nodular / bronquiectasia severa o cavitaria son:

1. Claritromicina 500-1000 mg / día, o Azitromicina 250-300mg / día
2. Etambutol 15 mg / kg / día
3. Rifampicina 10 mg / kg / día (máx. 600 mg)

Los antibióticos y dosis para la enfermedad pulmonar severa o extensa (multilobar), especialmente la fibrocavitaria son:

1. Claritromicina 500 -1000 mg / día, o Azitromicina 250- 300mg / día
2. Etambutol :15 mg / k / día
3. Rifampicina 10 mg / k / día (máx. 600 mg)

Y se debe de considerar agregar al manejo Amikacina o Estreptomicina durante los primeros 2 a 3 meses. Las dosis de la estreptomicina o amikacina en el MAC dependerán de la edad del paciente, el peso y la función renal.

- Amikacina o estreptomicina a 25 mg / kg tres veces a la semana durante los primeros 3 meses de tratamiento

Los macrólidos no deben usarse como monoterapia para las infecciones pulmonares por MAC debido al riesgo de desarrollar resistencias.

La resección quirúrgica de un nódulo pulmonar solitario, debido a MAC es considerada curativa.

Algunos pacientes seleccionados podrían ser considerados para el tratamiento quirúrgico.

El tratamiento para la linfadenopatía por MAC:

Es una enfermedad casi exclusiva de la edad pediátrica, y su mayor incidencia se presenta en niños menores de 3 años.

También se puede presentar en personas que viven con VIH como una manifestación del síndrome de reconstitución inmunológica principalmente en ganglios cervicales, mediastinales o intra-abdominales. La cirugía de escisión sin tratamiento antimicrobiano es la terapéutica recomendada para los niños con linfadenopatía cervical por MNT incluyendo a las de etiología por MAC y *M. scrofulaceum* y la tasa de éxito es aproximadamente de 95%

No se recomienda la realización de biopsia incisional por la probabilidad de desarrollo de fístulas y enfermedad crónica.

En caso de requerir antibióticos debe agregarse siempre un macrólido al tratamiento antituberculoso para disminuir la probabilidad de falla terapéutica.

Una alternativa para la enfermedad recurrente en niños en los que no se pueda realizar la cirugía por riesgo alto de complicaciones (por ejemplo, involucro de nervio facial) es el uso de un esquema terapéutico que contenga un macrólido igual que en la enfermedad pulmonar.

Se recomienda el uso de terapia anti-tuberculosa cuando el niño presente una enfermedad granulomatosa con o sin BAAR en los estudios realizados de la escisión de los ganglios linfáticos, y si tienen una prueba de PPD positiva (mayor de 15 mm).

Para las infecciones extrapulmonares por MAC, localizadas en piel, que involucren tejido blando, tendones, articulaciones y hueso se recomienda la realización de cirugía de escisión (o desbridamiento quirúrgico) y el esquema terapéutico es similar al utilizado para las infecciones pulmonares. La duración del mismo debe de ser de 6 a 12 meses.

La enfermedad diseminada por MAC se presenta principalmente en pacientes con SIDA. Esta forma de presentación sin tratamiento es potencialmente mortal.

La terapia inicial para el tratamiento de la forma diseminada por MAC es.

- 1) Claritromicina, 1.000 mg / día o 500 mg dos veces al día; o como una alternativa, azitromicina en una dosis de 500 mg diarios.
- 2) Etambutol 15 mg / kg al día.
- 3) Rifampicina: 600 mg al día, con ajustes para interacciones con medicamentos antirretrovirales.

La cirugía se realiza cuando la presentación clínica es muy extensa, hay formación de abscesos o se presente falla terapéutica.

Se deben extraer los cuerpos extraños, como los implantes de mama y catéteres percutáneos, para tener éxito terapéutico.

La claritromicina no se debe utilizar en dosis superiores a 500 mg dos veces al día, ya que con dosis mayores se eleva la tasa de mortalidad en pacientes con VIH.

La duración del tratamiento de MAC en pacientes con SIDA se debe considerar hasta que se logre la restauración inmunológica con la terapia antirretroviral y pueda suspenderse.

SEGUIMIENTO

Los pacientes en tratamiento deberán tener un seguimiento clínico estrecho con cultivos de esputo frecuentes para micobacterias durante todo el tratamiento.

Las tinciones para buscar BAAR, y cultivos de esputo se deben realizar mensualmente durante el tratamiento de la enfermedad pulmonar MAC para evaluar la respuesta.

La mejoría clínica debe ser evidente a los 3 a 6 meses y los de esputo cultivos negativos en un plazo de 12 meses.

En los pacientes que presentan un fracaso terapéutico se deberá investigar principalmente: apego, intolerancia y efectos secundarios a los fármacos, resistencias antimicrobianas, alteraciones anatómicas (como bronquiectasias, cavitaciones, EPOC, etc.), extensión y gravedad de la enfermedad. Y se deberá considerar el tratamiento quirúrgico.

Se considera re-infección por MAC en aquellos pacientes que inicialmente tenían cultivos de esputo negativos (3 consecutivos) durante el tratamiento y posteriormente presentan positividad una vez interrumpido el tratamiento.

La resección quirúrgica de la enfermedad pulmonar en un paciente está indicada cuando tenga una reserva cardiopulmonar adecuada y pueda soportar una resección pulmonar parcial o completa.

La cirugía de la enfermedad pulmonar por micobacterias se debe realizar en centros con experiencia en el manejo, tanto médico como quirúrgico de enfermedades micobacterianas.

La terapia coadyuvante (broncodilatadores, drenajes posturales, la suspensión definitiva del uso del tabaco) favorecerá la disminución de los síntomas respiratorios y la efectividad del tratamiento.

Las pruebas de susceptibilidad a claritromicina se recomiendan en todos los aislamientos de MAC que no han recibido tratamiento. No se recomienda probar susceptibilidad a otros fármacos en aislamientos de MAC que no han recibido tratamiento.

La susceptibilidad a claritromicina debe realizarse en aislamientos de MAC de pacientes que fallaron a la terapia o profilaxis con macrólidos.

Se debe realizar prueba de susceptibilidad solo a rifampicina a cepas de *M. kansasii* sin tratamiento previo (sensibilidad a rifampicina=rifabutina).

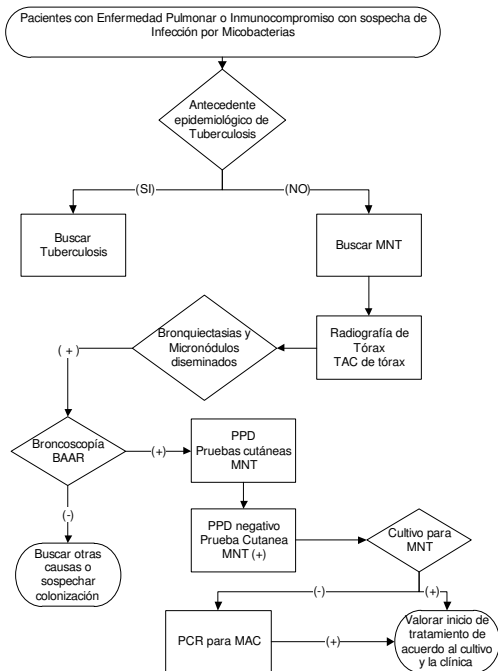
Los aislamientos de *M. kansasii* resistentes a rifampicina deben ser estudiados para agentes secundarios incluyendo etambutol, isoniazida, claritromicina, quinolonas, amikacina y sulfonamida.

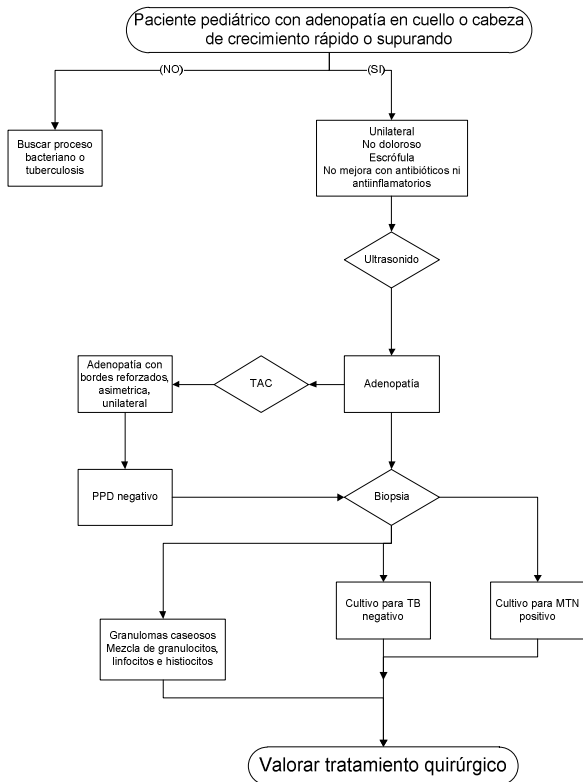
Las cepas de *M. marinum* no requieren pruebas de susceptibilidad a menos que exista falla al tratamiento.

Los pacientes que reciben claritromicina y rifampicina o rifabutina deben ser vigilados cuidadosamente por los efectos tóxicos a nivel hematológico (leucopenia), y ocular (uveítis).

Durante el tratamiento con aminoglucósidos se deben realizar pruebas de audiometría ya que la ototoxicidad y toxicidad vestibular pueden presentarse de forma irreversible, por lo que se deberá informar a los pacientes sobre los efectos adversos que se pueden presentar y los signos y síntomas como marcha atáxica, tinitus e hipoacusia principalmente.

4. DIAGRAMAS DE FLUJO





Avenida Paseo de La Reforma #450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, CP 06600, México, D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC
© Copyright CENETEC

Editor General
Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
2014

ISBN: **En trámite**