

Las micobacterias atípicas como patógenos emergentes

Maria del Mar Casal
Manuel Casal

Centro de Referencias
de Micobacterias
Facultad de Medicina
Universidad
de Córdoba
(España)

Introducción

De todos es sabido como la tuberculosis se considera a finales del siglo XX e inicio del siglo XXI como una enfermedad reemergente de gran importancia socio sanitaria, siendo esta enfermedad, ocasionada por una micobacteria, el *M. tuberculosis*, la más mortal aún de todas las enfermedades infecciosas.

En este trabajo nos vamos a referir a otra serie de micobacterias que ya desde hace tiempo se han venido en denominar micobacterias atípicas porque diferían a sus características de la especie patrón que se consideraba al *M. tuberculosis*. Estas micobacterias atípicas que hasta la aparición del SIDA tuvieron relativamente poca importancia en patología humana como causantes de cuadros clínicos de micobacteriosis, constituyen no obstante hoy día un nuevo capítulo en la patología infecciosa ocasionado por estas micobacterias como patógenos emergentes.

Así desde los años 90 hasta la actualidad se han venido describiendo una serie de nuevas especies de micobacterias atípicas causantes de diferente tipo de patología humana y que constituyen el motivo de nuestro trabajo, para dar a conocer al médico y sanitario estas nuevas especies microbianas con las que deberá ir obligatoriamente familiarizándose.

Concepto de enfermedad emergente y reemergente

Enfermedad infecciosa emergente

Las enfermedades infecciosas emergentes son las debidas a agentes infecciosos identificados como nuevos y anteriormente desconocidas que producen problemas de salud.

Enfermedad infecciosa reemergente

Las enfermedades infecciosas re-emergentes son las debidas a la reaparición y al aumento de infecciones conocidas pero que habían disminuido a niveles tan bajos que ya no se consideraban como un problema de salud pública.

Concepto de micobacterias atípicas

Todas las micobacterias a excepción de las comprendidas en el complejo *M. leprae* o en el *M. tuberculosis*, han recibido a través de los tiempos muy diferentes denominaciones. Así en 1899 Moeller les llamo bacilos pseudotuberculosis, Borrel y Marmoreck en 1901 les llaman "Bacilos patuberculosos", posteriormente Pinner en 1932 y Timpe y Runyon en 1954 le denominan "Micobacterias atípicas", Haudoroy en 1955 "Mycobacterias anormales en 1959 "Mycobacterias anónimas", en 1963 Corpe Runyon y Lester "Mycobacterias inclasificadas" en 1963 Mathews les llama "MOTT" (*Mycobacteria Other than tubercle bacilli*) así como en 1969 Marks y Selkon las engloban bajo el término de "Mycobacterias oportunistas", Wolinsky en 1979 les llama "Mycobacterias no tuberculosas", Wayne y Sramek en 1992 PPEM (Potentially Pathogenic Environmental Mycobacteria).

Hoy pensamos que deben denominarse con su nombre correcto constituido binomialmente como el resto de la bacteriología con el género y la especie, así *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium celatum*... etc. ya que la mayoría están perfectamente estudiadas, clasificadas y nominadas al ser descritas y publicadas.

No obstante el problema de la nomenclatura surge cuando nos queremos referir en bloque a ellas o a alguna en particular o varias sin decir su nombre individual. En este caso es cuando aparece la discu-

Correspondencia:
Centro de Referencia
de Micobacterias
Facultad de Medicina
Universidad de Córdoba
14004 Córdoba.
E-mail: mi1carom@uco.es

sión en la denominación a usar según los autores, creando una gran confusión al lector no experto. En este caso es "Micobacterias atípicas" el que se utiliza más universalmente al referirse a ellas por no tener todos los caracteres del *M. tuberculosis* que se considera la especie típica. A la visión microscópica directa de una baciloscopia pueden aparecer idénticos al ya citado *Mycobacterium tuberculosis* y confundirnos con él, pero si lo estudiamos desde el punto de vista bacteriológico de manera más detallada con cultivos, estudios de los constituyentes lipídicos, pruebas bioquímicas, inoculaciones a animales, pruebas inmunológicas, micobacteriofagos, pruebas genéticas, etc. nos muestran una serie de diferencias que hacen que actualmente se hayan descrito más de cien especies diferentes del *M. tuberculosis* y *M. leprae*.

El término propuesto por Wolinsky de micobacterias "no tuberculosas" que es mal utilizado con frecuencia, es incorrecto ya que el apelativo tuberculosis se debe a la descripción que en 1680 hizo Silvius en relación a los tubérculos que existían en dicha enfermedad. Y esos mismos tubérculos pueden ser ocasionados por algunas de las micobacterias atípicas que en contra de toda lógica se denominan no tuberculosas.

Igualmente la denominación de "Mycobacterias ambientales" es incorrecta pues como indica Kazda solamente deben denominarse así las Mycobacterias que utilizan el ambiente como su reservorio, y no simplemente a las que se aíslan esporádicamente de él. Igualmente hay que recordar que hay micobacterias atípicas descritas recientemente aisladas sólo de enfermos inmunodeprimidos y no del ambiente.

Clasificación de las micobacterias desde el punto de vista microbiológico

Desde el punto de vista microbiológico las micobacterias se clasifican en seis grandes grupos según la velocidad de crecimiento y la pigmentación o no de su crecimiento en medio sólido de Lowestein Jensen (Tabla 1).

Clasificación de las micobacterias desde el punto de vista clínico

Desde el punto de vista clínico las micobacterias se pueden clasificar como patógenos estrictos, normalmente también llamados de Grupo de Riesgo III, con

alto riesgo de transmisión por el aire. La enfermedad suele ser grave para el individuo y a veces fatal y de riesgo variable para la comunidad.

Otro grupo de micobacterias se consideraran como patógenos oportunistas, que son patógenos potenciales con riesgo individual moderado y de variable gravedad para la comunidad. A su vez estas micobacterias que se encuadran dentro del Grupo de Riesgo II se consideran como oportunistas mayores u oportunistas menores según la mayor o menor frecuencia en que ocasionan patología al hombre.

Por último el tercer gran grupo que sería el Grupo de Riesgo I encuadra micobacterias que nunca o excepcionalmente han sido descritas como causantes de patología en adultos normales. Estas especies se denominan también como saprófitas (Tabla 2).

Micobacterias atípicas emergentes a partir de 1990

A partir de los años 90 debido sobre todo a la aparición del SIDA se ha propiciado la aparición de una serie de nuevas especies de micobacterias atípicas como causantes de patología humana, debido a la existencia de una población inmunodeprimida donde estas micobacterias se han desarrollado más fácilmente, y el desarrollo de modernos sistemas de diagnóstico microbiológico que han permitido un aislamiento e identificación de estas nuevas especies, algunas de ellas de difícil crecimiento en medios convencionales sólidos, y de difícil tipificación por los métodos bioquímicos clásicos. Los nuevos medios de cultivo líquidos, la tecnología genética, de amplificación y secuenciación y los sistemas cromatográficos de estudios de ácidos micólicos (HPLC) han contribuido sin duda de manera importante a la descripción de estas nuevas especies (Tabla 3).

Micobacterias atípicas emergentes

Mycobacterium intermedium

M. intermedium (hace referencia a la posición filogenética que lo sitúa entre las micobacterias de lento y rápido crecimiento). Son cocobacilos ácido alcohol resistentes (2,0 por 2,6 µm). No forman esporas, capsulas o hifas aéreas. El crecimiento visible tiene lugar entre 2 y 3 semanas. Las colonias en L-J son eugónicas, suaves fotocromogénicas y de entre 3 y 5 mm. de diámetro. La temperatura de creci-

Tabla 1.
Clasificación
de las micobacterias

Clasificación de las micobacterias		
Grupos	Micobacterias	
I. Fotocromógenas de crecimiento lento	Crecimiento lento (>7 días)	Crecimiento rápido (<7 días)
II. Escotocromógenas de crecimiento lento	- Fotocromógenas	- Fotocromógenas
III. No cromógenas de crecimiento lento	- Escotocromógenas	- Escotocromógenas
IV. Fotocromógenas de crecimiento rápido	- Pigmento rosa-rojo	- Pigmento rosa-rojo
V. Escotocromógenas de crecimiento rápido	- Pigmento amarillo-naranja	- Pigmento amarillo-naranja
VI. No cromógenas de crecimiento rápido	- Pigmento irregular	- Pigmento irregular
	- No cromógenas	- No cromógenas

Clasificación de las micobacterias de interés clínico
Grupos de crecimiento lento

Grupo I Fotocromógenas	Grupo III No cromógenas
- <i>M. kansasii</i> , (<i>M. luciflavum</i> , <i>M. yellow bacillus</i> ^{2,15})	- <i>M. tuberculosis</i> ¹⁵⁻¹⁷
- <i>M. asiaticum</i> ¹⁵	- <i>M. bovis</i> ¹⁵ (<i>M. bovis</i> var. BCG) ⁵
- <i>M. intermedium</i> ¹⁵	- <i>M. africanum</i> ¹⁵
- <i>M. buckleyi</i>	- <i>M. avium</i> ¹⁵ (<i>M. suis</i> , <i>M. brunense</i>) ⁶
Grupo II Escotocromógenas	- <i>M. intracellulare</i> ¹⁵ (" <i>Batley bacillus</i> ") ⁶
a) Pigmento rosa-rojo:	- <i>M. gastri</i>
- <i>M. lycopinogenes</i> ³	- <i>M. terrae</i> (<i>M. novum</i>)
- <i>M. lactis</i> ⁴	- <i>M. triviale</i>
- <i>M. hiberniae</i>	- <i>M. nonchromogenicum</i>
b) Pigmento amarillo-naranja:	- <i>M. malmoense</i> ¹⁵
- <i>M. gordonae</i> (<i>M. aquae</i>) ¹⁸	- <i>M. haemophilum</i> ¹⁵
- <i>M. scrofulaceum</i> ¹⁵ (<i>M. marinum</i> , <i>M. paraffinicum</i>)	- <i>M. shimoidei</i> ¹⁵
- <i>M. flavescens</i>	- <i>M. genavense</i> ¹⁵
- <i>M. szulgai</i> ¹⁵	- <i>M. conspicuum</i> ¹⁵
- <i>M. interjectum</i> ¹⁵	- <i>M. celatum</i> ¹⁵
- <i>M. bohemicum</i> ¹⁵	- <i>M. triplex</i> ¹⁵
- <i>M. lentiflavum</i> ¹⁵	- <i>M. branderij</i> ¹⁵
- <i>M. tusciae</i> ¹⁵	- <i>M. paratuberculosis</i> ¹⁵
c) Pigmento irregular:	- <i>M. heidelbergense</i> ¹⁵
- <i>M. xenopi</i> (<i>M. littorale</i> , <i>M. termophilum</i>)	
- <i>M. simiae</i> (<i>M. habana</i> , <i>M. budapestsae</i>)	
- <i>M. ulcerans</i> (<i>M. buruli</i>)	

Grupos de crecimiento rápido

Grupo IV Fotocromógenas	Grupo V Escotocromógenas
- <i>M. marinum</i> ¹⁵ (<i>M. balnei</i> , <i>M. platypoecilus</i> , <i>M. piscium</i>)	a) Pigmento rosa-rojo:
- <i>M. novocastrense</i> ¹⁵	- <i>M. engbaeckii</i> ⁷
Grupo V Escotocromógenas	- <i>M. thamnopheos</i> ⁸ (<i>M. tropidonotum</i>)
a) Pigmento rosa-rojo:	- <i>M. rhodochroux</i> ⁸
- <i>M. acapulcense</i>	b) Pigmento amarillo-naranja:
- <i>M. aurum</i>	- <i>M. acapulcense</i>
- <i>M. duvalii</i>	- <i>M. aurum</i>
- <i>M. gadium</i>	- <i>M. duvalii</i>
- <i>M. neoaurum</i>	- <i>M. gadium</i>
- <i>M. gilvum</i>	- <i>M. neoaurum</i>
- <i>M. obuense</i>	- <i>M. gilvum</i>
- <i>M. rhodesiae</i>	- <i>M. obuense</i>
- <i>M. aichiense</i>	- <i>M. rhodesiae</i>
- <i>M. chubuense</i>	- <i>M. aichiense</i>
- <i>M. tokaiense</i>	- <i>M. chubuense</i>
- <i>M. hassiacum</i>	- <i>M. tokaiense</i>
	- <i>M. hassiacum</i>
	c) Pigmento irregular:
	- <i>M. phlei</i> (<i>M. moelleri</i> , <i>M. thymothee</i>)
	- <i>M. vaccae</i>
	- <i>M. thermoresistibile</i>
	- <i>M. parafortuitum</i> ¹⁰
	- <i>M. diernhoferi</i>
	- <i>M. smegmatis</i> (<i>M. buitricum</i> , <i>M. stercoris</i> , <i>M. friburgensis</i> , <i>M. graminis</i> , <i>M. berlinensis</i> , <i>M. rabinobich</i> , <i>M. lactiola</i> , <i>M. friedmanii</i>) (¿)
	- <i>M. goodii</i> ¹⁵
	- <i>M. wolynski</i> ¹⁵
	- <i>M. austroafricanum</i>
	- <i>M. confluentis</i>

Grupos de crecimiento rápido (cont.)

Grupo VI No cromógenas

- *M. fallax*
 - *M. fortuitum*¹⁵ (*M. minetti*, *M. giae*, *M. ranae*)
 - *M. salmoniphilum* (ζ)¹¹
 - *M. chelonae*¹⁵ (*M. borstelense*, *M. runyoni*, *M. friedmanii*, *M. salmoniphilum*) (ζ)¹²
 - *M. agri*
 - *M. chitae*
 - *M. moriokaiense*
 - *M. mucogenicum*¹⁵
 - *M. peregrinum*
 - *M. abscessus*¹⁵
 - *M. mageritense*
 - *M. septicum*¹⁵
 - *M. immunogen*¹⁵
-

Tabla 1.
Clasificación
de las micobacterias
(Continuación)

Notas

1. Los nombres indicados entre paréntesis son sinónimos; en algunos casos se trata de denominaciones antiguas. No deben utilizarse.
Los nombres seguidos de (ζ) se han dado a más de una especie descrita. Tampoco son correctos.
2. *M. kansasii* var. *aurantiacum* es una variedad escotocromógena de *M. kansasii* que puede confundirse con las escotocromógenas. Es rara. Normalmente *M. kansasii* es fotocromógeno. *M. kansasii* tiene una variedad no pigmentada, denominada álbum que puede confundirse con las no cromógenas.
3. *M. lycopinogenes* es una variedad pigmentada en rojo de *M. kansasii* que, por un defecto enzimático, no forma β -carótenos sino sólo licopeno. Es un nombre incorrecto.
4. *M. lactis* parece ser una variedad pigmentada en rosa del complejo *M. terrae*. Puede aislarse en esputos.
5. *M. bovis* var. BCG, utilizado cada vez más en inmunocancerología, puede aislarse de muestras humanas, por lo que se presta a confusiones.
6. *M. avium* y *M. intracellulare* pueden dar a veces, a la larga una pigmentación irregular amarillenta, confundiendo-se con las escotocromógenas de pigmentación irregular. Normalmente *M. avium*, y *M. intracellulare* son no cromógenos.
7. *M. engbaeckii* es una variedad de crecimiento rápido perteneciente , al igual que *M. lactis*, al complejo *M. terrae*.
8. Parece que *M. rhodochoroux* y *M. thamnopheos* pertenecen al género *Nocardia*, aunque han sido descritos como micobacterias.
9. *M. acapulcense* es la variedad de crecimiento rápido de *M. flavescens*. Es una denominación que hay que abandonar.
10. *M. diernhoferi* parece ser un sinónimo de *M. parafortuitum* que se pigmenta a la larga de gris o marrón amarillento.
11. *M. fortuitum* ha dado excepcionalmente una pigmentación negra. Normalmente es no cromógeno.
12. En la actualidad *M. chelonei* se tiende a denominar *M. chelonae*.
13. No se incluyen en esta clasificación *M. leprae*, por no crecer en medios ordinarios de laboratorio, de cuyo crecimiento se deduce su clasificación como rápidos o lentos.
14. Tampoco se incluyen otras especies que no suelen aislarse de productos patológicos humanos, sino del ambiente, como: *M. alvei*, *M. botniense*, *M. brumae*, *M. chlorophenicum*, *M. farcinogenes*, *M. hibernae*, *M. holderi*, *M. komosense*, *M. lepraemurium*, *M. madagascariense*, *M. microti*, *M. murale*, *M. porcinum*, *M. poriferae*, *M. pulveris*, *M. senegalense*, *M. spagni*.
15. Estas micobacterias se han descrito usualmente como posibles causantes de patología humana.
16. *M. canetti* se denomina a una variante de *M. tuberculosis* con diferencias en la morfología de colonia y composición genética y lipídica.
17. Se ha descrito una variante de *M. bovis* como *M. tuberculosis* complex subespecie *caprae* a partir de cabras, que puede ser la misma que se ha encontrado en 1997 a partir de casos humanos de tuberculosis.
18. Patógeno excepcional.

Tabla 2.
Clasificación
de las micobacterias
desde el punto de vista
clínico según
la capacidad de producir
patología humana

Grupos	Patógenas	Oportunistas Mayores (4)	Oportunistas Menores (5)	Saprophytas -3
I		M.kansasii	M.intermedium M.buckleii M.asiaticum	
II		M.scrofulaceum M.szulgai M.xenopi M.simiae M.ulcerans	M.gordonae ² M.lentiflavum M.interjectum M.bohemicum M.tusciae	M.flavencens ²
III	M.tuberculosis M.africanum M.bovis M.canetti	M.avium M.intracellulare M.malmoense M.haemophilum M.shimodei	M.bovis BCG M.celatum M.genavense M.branderi M.conspicuum M.heidelbergense	M.gastri M.terrae ² M.triviale M.nonchromogenicum
IV		M.marinum	M.novocastrense	
V			M.godoii M.wolinski M.smegmatis	M.acapulcense M.aurum M.confluentis M.duvalii M.gadium M.hasiaticum M.gilvum M.phlei ² M.vaccae
VI			M.fortuitum M.chelonae M.mucogenicum M.septicum M.immunogen	

1. A excepción de *M.leprae* que no crece en medios ordinarios sólidos
2. Patógeno excepcional
3. Sólo se reseñan las que suelen aislarse de muestras clínicas humanas
4. Micobacteria atípica clásicamente conocida hace bastantes años
5. Micobacteria atípica poco frecuentes como patógenos y/o descrita recientemente

miento se sitúa entre 22°C, 31°C, 37°C y 41°C. El crecimiento óptimo se produce entre los 31 y 37°C. In vitro, resulta susceptible a la etambutol y resistente a INH y SM. Variable sensibilidad a rifampicina. El análisis filogenético basado en las secuencias del 16S rRNA, sitúa a *M. intermedium* a medio camino entre micobacterias de rápido y lento crecimiento. Los cultivos se obtuvieron a partir de aislamientos de un paciente con enfermedad pulmonar

Mycobacterium buckleii

Nueva especie de micobacteria aislada de la sangre de un paciente de SIDA en estado avanzado con 34 años de edad (células CD₄ <10/μL). Presentaba fiebre alta, náuseas e hipotensión postural. El paciente murió. Se extrajeron muestras de sangre 20 y 30

días antes de la muerte en botellas BACTEC 13A. Pasados 14 días de incubación se detectaron en ambas muestras bacilos ácido alcohol resistentes. El organismo era fotocromogénico y toleraba la temperatura entre 25 y 45°C y 5% de NaCl; además, tenía una actividad enzimática mínima (catalasa a temperatura estable, nicotinamidasa y débil pirazinamidasa). En los ensayos de susceptibilidad resultó ser resistente a rifampicina, isoniazida, etambutol, rifabutina, ethionamida, ciprofloxacina, cicloserina, claritromicina y kanamicina, y sensible a la clofazmina. La prueba MAC del ADN fue negativa. El análisis del 16 r RNA (1.500 bp) reveló una secuencia nucleótida única, la cual difiere de *M. hassiacum* solamente en dos pares de bases. *M. hassiacum* es una micobacteria termofílica de rápido crecimiento, escotocromogénica que ha sido recientemente aislada de la orina.

Grupo	Micobacterias	Patología más frecuente
I	Fotocromogenas de crecimiento lento M.intermedium M.bucklei	Pulmonar Generalizada
II	Escotocromogenas de crecimiento lento M.interjectum M.bohemicum M.lentiflavum M.tusciae	Ganglionar Pulmonar Adenitis Adenitis
III	M.triplex M.genavense M.celatum M.branderi M.conspicuum M.heidelbergense	Respiratorio Diseminada Patógeno oportunista Pulmonar Diseminada Adenitis
IV	Fotocromogenos de crecimiento rápido M.novocastrense	Cutánea
V	Escotocromogenas de crecimiento rápido M.godoii M.wolinsky	Piel Piel
VI	M.mucogenicum M.inmunogen M.septicum	Cutánea Neumonitis Sangre

Tabla 3.
Micobacterias atípicas
causantes de patología
humana

La otra relación filogenética más cercana es *M. xenopi* (94% similitud). Para esta micobacteria, patógeno oportunista en SIDA, se propuso el nombre de *M. buckleii*.

Mycobacterium interjectum

Se aisló procedente del nódulo linfático de un niño con linfadenitis cervical crónica. Las características de crecimiento, ácido alcohol resistencia y bioquímicas, a pesar de ser muy parecidos a *M. scrofulaceum*, eran distintos. La secuenciación de 16S rRNA demostró que se trataba de un grupo nuevo de micobacterias de lento crecimiento al cual se denominó *M. interjectum*.

En su tratamiento en casos de linfadenitis aparte de la cirugía se usó una triple asociación de INH, claritromicina y protionamida.

M. interjectum es un cocobacilo ácido alcohol resistente (0,6 a 1,0 μm por 0,7 a 2,0 mm) que puede mostrar además algunos filamentos (de hasta 6,0 mm). No forma esporas, cápsulas o hifas aéreas. El crecimiento visible tiene lugar entre 3 y 4 semanas. Las colonias en LJ son disgónicas, escotocromogénicas y de entre 1 y 2 mm. de diámetro. La temperatura de crecimiento se sitúa entre 31°C y 37°C. In vitro, resulta susceptible a la rifampicina y muestra

resistencia al etambutol, la isoniazida y estreptomycin. Es positivo a ureasa, α -esterasa, pirazina-midasa y catalasa a temperatura estable. Tiene reacciones negativas a producción de niacina, reducción de nitrato, Tween hidrolisis, β -esterasa, acetamidasa, benzamidasa, isonicotinamida, y succinidamida. El análisis filogenético basado en las secuencias del 16S rRNA, sitúa a *M. interjectum* a medio camino entre micobacterias de rápido y lento crecimiento.

Mycobacterium bohemicum

Es una nueva especie de micobacteria aislada del esputo de un paciente de 53 años con tuberculosis.

Las cepas son escotocromogénicas de lento crecimiento y se desarrollan entre 25°C y 40°C (6 semanas) siendo la temperatura óptima de 37°C (4 semanas). La cepa tiene una actividad encimática mínima sólo positiva para 68°C catalasa y ureasa.

Resulta susceptible a prothionamida, cicloserina, claritromicina, gentamicina y amikacina. Es resistente a isoniazida (1 mg/l), estreptomycin (8 mg/l), etambutol (2 mg/l), rifampicina (32 mg/l), y ciprofloxacina (4 mg/l).

La presencia de una nueva especie se confirmó mediante la secuencia genética 16S rRNA, la cual es

única. Para esta nueva cepa de micobacteria de lento crecimiento escotocromogénica se propuso el nombre de *Mycobacterium bohemicum*.

Mycobacterium lentiflavum

Micobacteria descrita por Springer *et al.* en 1996 a partir de un paciente con espondilocistitis. Posteriormente se ha aislado de contaminación de broncoscopios, esputos, jugos gástricos y orina.

Es una micobacteria de crecimiento lento que puede dar a la larga pigmentación amarillenta semejándose bastante a *Mycobacterium avium* bioquímicamente con numerosos test negativos. Su secuencia genética está relacionada con *M. simiae* y *M. genavense* si bien por estudios de homología del DNA a parte de por estudios cromotográficos, se considera una especie diferente. Puede crecer de 22 a 37°C y suele ser resistente a isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomycin.

Mycobacterium tusciae

Es una nueva especie de micobacteria atípica escotocromógena de crecimiento lento aislada a partir de tejido linfóide de un niño inmunodeprimido. Más tarde ha sido también aislada en otras ocasiones de muestras respiratorias de pacientes con fibrosis quística y agua de grifo.

Esta micobacteria crece mejor a 25-32° que a 37° donde requiere más tiempo para su crecimiento y no crece a 42°. Parecida a otras micobacterias de crecimiento rápido como *M. aichiense* o *M. komossense* se diferencia de ellas por su composición lipídica y por su secuencia genética además de otra serie de pruebas bioquímicas.

Se muestra sensible a la rifampicina, rifabutina, estreptomycin, claritromicina y ciprofloxacina.

Mycobacterium triplex

Durante varios años, los laboratorios micobacteriológicos de los centros de Prevención y Control de la Enfermedad de USA han notificado rutinariamente la existencia de un grupo de organismos descrito como SAV. Este grupo de micobacterias de lento crecimiento se asemejan a *Mycobacterium avium* complex o, a *Mycobacterium simiae* si utilizamos los test bioquímicos convencionales. Sin embargo, utilizando las pruebas genéticas diseñadas para detectar especies de *M. avium* complex se obtienen resultados negativos. Los análisis de ácidos micólicos con

HPCL demostraron la existencia de un patrón más similar a *M. simiae*. Desde 1990, los PCEs han utilizado el término SAV para denominar a este grupo de organismos. Los perfiles ácido micólicos, los test bioquímicos y las pruebas genéticas han diferenciado a estos organismos de *M. avium* y *M. simiae*. Es no pigmentado y no fotocromogénico. Se trata de una nueva especie a la que se denomina *Mycobacterium triplex*.

M. triplex hace referencia al patrón de HPLC en tres picos. Son ácido alcohol resistentes, pequeños bastoncillos para cocoides. Las colonias en LJ y 7H10 son no pigmentadas, suaves y a veces aparece una cierta rugosidad con el tiempo y siempre son no fotocromogénicas. El crecimiento ocurre a ambos, 30°C y 35°C pero no a 25°C, 42°C o 52°C. usualmente resistentes a estreptomycin, isoniazida, rifampicina, kanamicina, thiopeno-2-carboxílico INH, y capreomicina. Variable a etambutol según la concentración utilizada y a etionamida.

No reaccionan a las pruebas genéticas utilizadas para el complejo *M. avium*. Los ácidos micólicos generados por HPLC producen un patrón muy similar al de *M. simiae*.

M. triplex puede ser distinguida en base a el patrón de su ácido micólico HPLC que se asemeja a el de *M. simiae* pero es claramente distinto del de *M. avium*. *M. triplex* es diferente de *M. simiae* por su falta de pigmentación, resultado negativo en el test de niacina y positivo para el de nitrato. El abundante crecimiento de *M. triplex* en LJ lo diferencia de *M. genavense*. *M. triplex* produce una secuencia de 16S rRNA distinta de la de cualquier otra especie descrita de micobacteria

Mycobacterium genavense

En 1992, se aisló de una infección diseminada en un paciente de SIDA. El organismo resultó peculiar en tanto en cuanto cualquier intento de cultivo en medios de laboratorio fue insatisfactorio. Además, otra novedad radicaba en el hecho de que el organismo no pudo ser descrito en base a sus características bioquímicas o de cultivo. La identificación se basó en al amplificación de PCR y secuenciamiento del fragmento de gen 16rRNA amplificado. Se ha encontrado *M. genavense* en niños y adultos pacientes de SIDA. Pudiera ser que otras micobacterias de pobre crecimiento aisladas en pacientes de SIDA fuera también *M. genavense*.

Al margen de su nombre, *M. genavense*, por su procedencia de Ginebra parece tener una amplia distri-

bución geográfica; habiéndose conseguido aislar en Europa y Norte América.

M. genavense se ha encontrado en las autopsias de tejidos de pájaros enjaulados. Se consideró que el resto de los pájaros no resultaban infectados por que entre ellos no se produce la transmisión. Tampoco se produjeron casos de infección de los humanos que habitaban las casas donde se guardaban las jaulas. Por consiguiente, no se pudo demostrar la transmisión pájaro-persona.

En *M. genavense* procedente de pacientes de SIDA, el crecimiento en BACTEC 13A aparece considerablemente más tarde de lo que ocurre en el caso del complejo *M. avium*. (38 a 42 días frente a 14 a 20 días). La formación de colonias se observó en un caldo Middlebrook 7H11 conteniendo agar y micobactina J cuando se utilizó inóculo de BACTEC 13A. También aparecieron colonias puntiagudas ácido alcohol resistentes tras cuatro semanas de incubación de Middlebrook 7H10 agar conteniendo sangre humana e inoculado con cultivo de caldo BACTEC 13A.

Los ácidos micólicos de los *M. genavense* eran idénticos y se asemejaban a los de *M. simiae* y *M. malmonese*. *M. genavense* parece tener un conjunto completo de características únicas que lo distinguen del resto de las micobacterias. Los aislamientos de *M. genavense* muestran actividad ureasa y catalasa y son incapaces de hidrolizar Tween 80. Sin embargo, con respecto a los ensayos negativos, los autores argumentan que la ausencia de actividad puede deberse a el pobre crecimiento de *M. genavense*. Más aún, la variación en los lotes de medio y los suplementos de estos medios puede influenciar el crecimiento de *M. genavense*.

Siendo el crecimiento lento, no está aún claro si puede ser estimulado añadiendo hemina, piruvato o micobactina. Aunque la formación de colonias en Middlebrook 7H11 medium requiere micobactina J y en Middlebrook 7H10 requiere sangre humana, el organismo creció en BACTEC 13A medium con ausencia de micobactina. El crecimiento se produjo a 37°C pero no a 30°C, aunque se podría suponer un crecimiento extremadamente lento a 30°C. No hay crecimiento bajo condiciones anaeróbicas

Se desconoce el origen de la infección por *M. genavense* en humanos aunque se supone que podría tener como fuente el intestino dado que en el tejido intestinal y en las heces se han aislado una serie de micobacterias. Puesto que las condiciones de crecimiento de *M. genavense* resultan desconocidas, no se descarta la posibilidad de que proceda de una fuente medioambiental. También se ha de-

teclado *M. genavense* en pájaros de compañía enjaulados pero no se encuentra relación entre la presencia de ellos y el medioambiente de las personas infectadas

Aunque hay pocos informes de infección por esta micobacteria, parece ser que una profunda inmunodeficiencia o el SIDA podrían ser factores de riesgo. La incidencia real de esta micobacteria en pacientes de SIDA probablemente sea superior a la que muestran los casos notificados. En primer lugar, puede pasar inadvertida debido a su lento crecimiento y a los complicados requisitos de su cultivo. Además puede ocurrir en combinación con otras infecciones micobacterianas por *M. avium*. En estos casos se diagnosticaría una infección por *M. avium* y se trataría consecuentemente al paciente. Se empezaría a considerar una infección por *M. genavense* en el caso de individuos con profunda inmunodeficiencia, fiebres, síntomas gastrointestinales severos, bacilos ácido alcohol resistentes en las muestras de heces, negativo en el cultivo en sangre de micobacteria. Además, la infección puede acaecer también a pacientes inmunocompetentes sin SIDA, en cuyo caso, la detección se plantea problemática.

No existen muchos informes sobre la quimioterapia de la infección por *M. genavense*. El régimen de tratamiento antibiótico de un infectado con *M. genavense* puede incluir rifampicina, etambutol, pirazinamida, amikacina y ciprofloxacina seguido por amikacina, rifampicina, y etambutol, y finalmente por amikacina, rifampicina y etambutol. La combinación de amikacina, clofazimina, claritromicina, rifampicina, etambutol y ciprofloxacina fue eficaz en el tratamiento de infección por *M. genavense* diseeminada.

Mycobacterium celatum

Mycobacterium celatum recibió este nombre en referencia a su naturaleza escondida u oculta. Las células son ácido alcohol resistentes, delgadas y en forma de varilla, ocasionalmente con forma cocoidal. (0,25 a 0,5 µm por 0,5 a 13,0 µm). El crecimiento eugónico en medio L-J ocurre a 33, 37 y 42°C entre 3 y 5 semanas. El crecimiento disgónico a 27, 30 y especialmente a 45°C. Las colonias más viejas son polimórficas, suaves, de forma abovedada y no pigmentadas o amarillo pálido o rara vez planas y transparentes. Los cultivos son no fotocromogénicos. Todas las cepas producen menos de 45 mm de espuma en el test semicuantitativo de actividad catalasa y son negativas en el test de producción de niacina, reducción de nitrato, opacidad Tween, e hidrólisis encimática de urea y Tween.

No crecen en L-J con 5% de NaCl o en agar MacConkey sin cristal violeta, pero son resistentes al ácido thiopheno-2-carboxílico. Todas las cepas dan positivo entre 3 y 14 días a arisulfatasa, catalasa a temperatura estable, pirazinamidasa y reducción de tectorio. Son total o parcialmente resistentes a la mayor parte de los fármacos antituberculosos pero se muestran susceptibles a concentraciones altas de estreptomycin (10,0 µg/ml) y capreomicina. *M. celatum* es resistente a INH, etambutol, rifampicina, piracinamida etionamida, kanamicina, capreomicina, cicloserina y rifabutina.

M. avium complex, *M. xenopi*, *M. malmoense* y *M. shimoidei* se parecen a *M. celatum*. Mediante HPLC, se observa como los ácidos micólicos producen patrones cromatográficos similares a los de *M. xenopi* pero muy distintos del resto de las especies descritas previamente, incluidas las del *M. avium complex*. *M. celatum* se aproxima más a *M. xenopi* pero su pobre crecimiento a 45°C, óptimo a 37°C y, producción de grandes colonias en agar 7H10 lo diferencian claramente. *M. xenopi* suele ser susceptible a la rifabutina, mientras que *M. celatum* es resistente. La secuencia del 16S rRNA de *M. celatum* es única y diferente.

Mycobacterium branderi

Las micobacterias de esta especie tienen una nueva secuencia genética y son nocromogénicas. El crecimiento es igualmente bueno a 37°C y a 45°C y se retrasa sensiblemente a 25°C. En preparados ácido alcohol resistentes las bacterias, que son de 1,2 a 3 µm de largo, forman delicados bastoncillos a menudo sensiblemente curvados. Son negativas para actividades de hidrólisis del Tween 80, catalasa, ureasa y nitrato reductasa y niacina. Son fuertemente positivas para la actividad arisulfatasa en 14 días y moderadamente positivas para actividades nicotinamidasa y pirazinamidasa. Son resistentes a Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, y cicloserina y susceptibles a etambutol, estreptomycin, ethionamida y capreomicina.

Todas las cepas tienen un patrón glucolípido distinto de los anteriormente descritos para otras cepas.

Mycobacterium conspicuum

Procedente de pacientes con enfermedad diseminada se han recuperado micobacterias no fotocromogénicas de lento crecimiento. Los resultados de análisis bioquímicos, de lípidos y la comparación de la secuencia 16S rRNA demostró que se trataba de un

nuevo tipo de micobacteria de lento crecimiento al cual se denominó *Mycobacterium conspicuum*.

M. conspicuum aparece con resistencia variable a rifampicina, isoniazida, estreptomycin, etambutol, clofacimina, azitromicina, capreomicina y pirazinamida.

Puede ser sensible in vitro a amikacina, ciprofloxacina, claritromicina, kanamicina, ofloxacina y PAS.

En los casos de micobacteriosis por *M. conspicuum* se han ensayado regímenes a base de INH, EB, y protionamida, SM, claritromicina y rifabutina o rifabutina, EB y ciprofloxacina.

M. conspicuum (*conspicuus* viene del latín y significa llamativo o visible) son coccobacilos ácido alcohol resistentes. No forman esporas, cápsulas o hifas aéreas. El crecimiento visible requiere de 2 a 3 semanas; las colonias en Löwenstein-Jensen son no fotocromogénicas y disgónicas. El crecimiento tiene lugar a 22°C y a 31°C. Su árbol filogenético basado en el análisis de las secuencias de 16SrRNA lo sitúa dentro del grupo de las micobacterias de lento crecimiento.

Mycobacterium heidelbergense

Micobacteria descrita por Hass *et al.* en 1997 a partir de una linfadenitis cervical en un niño inmunocompetente. Es una micobacteria no cromógena de crecimiento lento bastante parecida a *Mycobacterium malmoense* de la que se diferencia por un amplio patrón de sensibilidad a los fármacos antituberculosos in vitro, siendo sensible a isoniazida, rifampicina y etambutol y resistente a pirazinamida y cicloserina. El perfil de micolatos y sus secuencias genéticas, a parte de otras características morfológicas y bioquímicas nos permitiría su diferenciación. Da positiva las reacciones de ureasa, Tween hidrólisis y catalasa, siendo negativas la aril-sulfatasa, la fosfatasa ácida y los nitratos. Con estas pruebas podríamos diferenciarla bioquímicamente de *M. avium*, *M. shimodei* y *M. simiae*. Igualmente de *M. triplex* si además estudiamos los perfiles de HPLC.

Mycobacterium novocastrense

Micobacteria fotocromógena de rápido crecimiento (de tres a siete días) descrita en 1997 en un niño a partir de lesiones cutáneas granulomatosas. Perteneciente a un grupo donde se encuentra *M. marinum* que también es fotocromógena de crecimiento rápido y ocasionante de lesiones dermatológicas con la

que podría haberse confundido. No obstante estos organismos pueden diferenciarse ya que *M. novocastrense* reduce los nitratos y puede crecer a 42° teniendo además un perfil de ácidos micólicos diferentes, así como una secuencia genética 16S rDNA específica. Por su parte *M. marinum* suele tener un crecimiento más lento.

Parece ser sensible a la capreomicina, ciprofloxacina, cicloserina, etambutol, etionamida y estreptomycin. Y resistente a la piracinamida,

Mycobacterium goodii

Es una micobacteria atípica descrita en el año 2000 a partir de un grupo de cepas que se habían considerado como *M. smegmatis*, y haciendo un estudio más exhaustivo se ha considerado que pertenecen a una especie diferente pues si bien por métodos bacteriológicos y bioquímicos son similares su identificación genética y cromatográfica de sus ácidos micólicos por HPLC nos muestran su diferencia.

La patología humana ocasionada normalmente consiste en infecciones cutáneas posquirúrgicas y postraumáticas. Se muestra sensible a amikacina, imipenem, tetraciclinas y sulfametoxazol. Se diferencia de *M. wolinski* en que es de sensibilidad intermedia a tobramicina, siendo el *M. smegmatis* resistente a tobramicina.

Mycobacterium wolynski

Es una micobacteria atípica descrita en el año 2000 a partir de un grupo de cepas que se habían considerado como *M. smegmatis*, y haciendo un estudio más exhaustivo se ha considerado que pertenecen a una especie diferente pues si bien por métodos bacteriológicos y bioquímicos son similares su identificación genética y cromatográfica de sus ácidos micólicos por HPLC nos muestran su diferencia.

La patología humana ocasionada normalmente consiste en infecciones cutáneas posquirúrgicas y postraumáticas. Se muestra sensible a amikacina, imipenem, tetraciclinas sulfametoxazol y resistente a tobramicina.

Mycobacterium mucogenicum

Es un organismo parecido al *Mycobacterium chelonae* descrito como miembro del *Mycobacterium fortuitum complex*, el cual causa infecciones postraumáticas de la piel y sepsis por catéter. Es bioquímicamente distinto y posee un perfil ácido micólico único deter-

minado por cromatografía líquida de alta resolución. El nombre de *M. mucogenicum* se debe a la naturaleza mucosa de la mayor parte de los cultivos en medio sólido.

Mycobacterium mucogenicum se denomina por la naturaleza mucosa de la mayor parte de los cultivos en medio sólido. Se trata de un bacilo, ácido alcohol resistente, gram-positivo que crece aeróbicamente y aerofilicamente. No produce esporas o hifas aéreas. El crecimiento visible se produce entre 2 y 4 días. Las colonias en Middlebrook 7H10 agar son normalmente suaves y mucosas. No se produce pigmento. El crecimiento se produce entre 28°C y 37°C no siendo posible a 42°C. In vitro resulta susceptible a la amikacina, imipenem, cefoxitin, cefotaxima, cefalotina claritromicina y ciprofloxacina. La susceptibilidad es variable con doxiciclina. Es resistente a isoniazida y rifampicina. Es positiva para actividad arilsulfatasa 3 y 14 días, actividad acetamidasa e hidrolización de Tween. Se produce el crecimiento en McConkey agar y utiliza manitol y citrato pero no sorbitol o inositol como fuentes de carbono. El desarrollo no se produce ante la presencia de 5% de NaCl. La reducción del nitrato es variable. Se produce actividad catalasa la cual se desactiva a 68°C y pH7; el nivel de actividad catalasa resulta bajo. Reduce telurito y es ureasa positiva.

Mycobacterium immunogen

Especie descrita como posible productora de cuadros de neumonitis transmitidos por aerosoles. Parecida a *M. abscessus* y *M. chelonae* es un no cromogeno de crecimiento rápido. Con HPLC y PRA compatible con estas especies con las que se puede confundir. Su secuencia genética 16s rRNA es diferente.

Mycobacterium septicum

Es una nueva especie de crecimiento rápido no cromógena parecida a las especies del complejo *M. fortuitum* y *M. senegalense* de las que se diferencia por características, bioquímicas, genéticas y cromatográficas de HPLC. Se ha aislado en el año 2000 causando severas enfermedades tanto en individuos inmunocomprometidos como inmunocompetentes. Los aislamientos se han hecho a partir de sangre en septicemias y a partir de catéter venoso central.

Los antimicrobianos a los que se muestra sensible son eritromicina, vancomicina, minociclina, doxiciclina, neomicina, kanamicina, amikacina, imipenem, ciprofloxacina, sulfometoxazol, trimetopinsulfa, amoxicilina clavulánico y tobramicina y resistente a

cefotaxima, ampicilina, ceftriaxona, cefamandol, gentamicina y estreptomycin.

Bibliografía

1. Korman T, Globan M, Sievers A, *et al.* A novel Mycobacterium Isolated from a man with AIDS. *Spanish J of Chemoter* 1997;10(supl. 2):15.
2. Meier A, Kirschner P, Schröder K, Woltters J, Kroppenstedt R.M. and Böttger E.C. Mycobacterium intermedium sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43: 204-9.
3. Nauman L, Kaustova J, Horak Z, Emler S, Kroppenstedt R. and Reischl U. Mycobacterium bohemicum sp. nov. *Spanish J of Chemoter* 1997;10(supl. 2):56.
4. Kroppenstedt R. and Böttger E.C. Mycobacterium interjectum, a New Species Isolated from a Patient with Chronic Lymphadenitis. *J Clin Microbiol* 1993; 31:3083-9.
5. Koukila-Kähkölä P, Springer B, Böttger E, Paulin L, Jantzen E. and Katila M.L. Mycobacterium branderi sp. nov. a New Potential Human Pathogen. *Int J Syst Bacteriol* 1995;45:549-53.
6. Butler WR, O' Connor, Yakus MA, *et al.* Mycobacterium celatum sp. nov. *I J Syst Bacteriol* 1993;43:539-48.
7. Springer B, Tortoli E, Richter I, *et al.* Mycobacterium conspicuum sp. nov. a New Species Isolated from Patients with Disseminated Infections. *J Clin Microbiol* 1995; 33:2805-11.
8. Bottger E, Hirschel B. and Coyle M. Mycobacterium genavense sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1993;43: 841-3.
9. Springer B, Böttger E, Kirschner P, and Wallace RJ. Phylogeny of the Mycobacterium chelonae-Like Organism Based on Partial Sequencing of the 16S rRNA Gene and Proposal of Mycobacterium mucogenicum sp.nov. *Int J Syst Bacteriol* 1995;45:262-7.
10. Floyd MM, Guthertz LS, Silcox VA, *et al.* Characterization of an SAVOrganism and Proposal of Mycobacterium triplex sp. nov. *J Clin Microbiol* 1996; 34:2963-7.
11. Tortoli E. M, Kroppenstedt R, Bartolini A, *et al.* Mycobacterium tusciae sp. nov. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49:1839-44.
12. BA. Brown, B Springer, VA Steingrube, RW Wilson, GE Pfyffer, *et al.* Nov and Mycobacterium goodii sp. nov. two new rapidly growing species related to Mycobacterium smegmatis and associated with human wound infections: a cooperative study from the International Working Group on Mycobacterial Taxonomy. *Int J Syst Bacteriol* 1999;49:1493-511.
13. MF Schinsky, MM McNeil, AM Whitney, AG Steigerwalt, BA Lasker, MM Floyd, GG Hogg, DJ Brenner, and JM Brown. Mycobacterium septicum sp. nov. a new rapidly growing species associated with catheter-related bacteraemia. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000;50: 575-81.
14. Wilson RW, Steingrube VA, Boettger EC, Springer B, Brown BA, Jost KC, Jr, Zhang Y, Onyi G, Nash DR, Wallace RJ, Jr. Reconignition of a new taxon within the Mycobacterium abscessus- Mycobacterium chelonae complex and proposal of Mycobacterium immunogen sp. nov. 98 *General meeting of American Society for Microbiology* 1998(98):182.
15. Burkhard Springer, Whei-Kuo Wu, Thomas Bodmer, G. Haase, Gaby E, Peyffer, Reiner M. Kroppenstedt, Karl-Heinz Schoder, Stefan Emler, James O. Kilburn, Philip Kirschner, Amalio Telenti, Marie B. Coyle and Erik C. Bottger. Isolation and Characterization of a Unique Group of Slowly Growing Mycobacteria: description of Mycobacterium lentiflavum sp. nov. *J of Clin Microbiol* 1996:1100-7.
16. Shojaei H, Goodfellow M, Magee JG, Freeman R, Gould FK, and Brignall CG. Mycobacterium novocastrense sp. nov. a Rapidly Growing Photochromogenic Mycobacterium. *Int J Syst Bacteriol* 1997:1205-7.
17. Walter H. Haas, W Ray Butler, Phillip Kirschner, Bonnie B, Plikaytis, Marie B. Coyle, Beate Amthor, Arnold G. Steigerwalt, Don J. Brenner, Max Salfinger, Jack T. Crawford, Eric C. Bottger, and Hans J. Bremer. A new Agent of mycobacterial Lymphadenitis in Children: Mycobacterium heidelbergense sp.nov. *J Clin Microbiol* 1997:3203-9.