

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACION PARA EVITAR LA CEGUERA EN MEXICO, I.A.P
HOSPITAL "DR. LUIS SANCHEZ BULNES"



TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN :
OFTALMOLOGIA

QUERATITIS SECUNDARIA A MYCOBACTERIUM CHELONAE

PRESENTA

DRA. JESSICA ARIADNA CARMONA HERNÁNDEZ

MEXICO D.F.

FECHA: 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JEFE DE ENSEÑANZA

Dr. Daniel Ochoa Contreras
Asociación Para Evitar la Ceguera en México

ASESOR DE TESIS

Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes
Jefe de Servicio de Anatomía Patológica
Asociación Para Evitar la Ceguera en México

DATOS DEL AUTOR

Autor: Carmona Hernández Jessica Ariadna

Teléfono: 56-89-79-04

Universidad: Universidad Anáhuac del Norte

Facultad de Medicina

Asociación Para Evitar La Ceguera en México, I.A.P. Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes. Vicente García Torres No. 46, Colonia San Lucas Coyoacán C.P. 04030, México D.F.

DATOS DEL ASESOR

Rodríguez Reyes Abelardo

Jefe de Servicio de Anatomía Patológica

Asociación Para Evitar la Ceguera en México

DATOS DE LA TESIS

Título: QUERATITIS SECUNDARIA A MYCOBACTERIUM CHELONAE

Número de páginas: 32

Año: 2009

AGRADECIMIENTOS

Mamá gracias, por darme tu tiempo para verme crecer con paciencia y amor, por darme todo el cariño y guiar mi vida, por siempre contar contigo en momentos difíciles. Contigo puedo compartir mis logros, mis alegrías y tristezas. El que seas mi mejor amiga, es el más preciado tesoro. Gracias por llenar mi vida con tanta felicidad.

Papá me enseñaste a luchar, aspirando siempre a lo más alto y a no renunciar a mis sueños. Por tus palabras de aliento en mis momentos más tristes. Por enseñarme valores como la rectitud, compasión, justicia, trabajo y el perdón. Porque nunca me fallaste. Porque siempre puedo contar contigo, siempre estás ahí. Gracias por siempre creer en mí.

Hermano, gracias por ayudarme todo el tiempo, por aguantarme con paciencia, por ser capaz de apoyarme, por estar conmigo, alguien con quien hablar, con quien compartir, en quien confiar, sin esperar nada, sin exigencias, ni reproches. Gracias por ser mi amigo.....

Abuelitos, gracias por su apoyo incondicional en todo momento, por cada segundo que me dedicaron, por su paciencia, por cada palabra de aliento y cada sentimiento, por todo lo que han hecho por mi, no tengo palabras suficientes para darles las gracias. Gracias por llenar de alegría y cariño mi vida.

TABLA DE CONTENIDO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. HISTORIA DE MICOBACTERIAS
- III. CLASIFICACIÓN DE MICOBACTERIAS
- IV. AGENTES ETIOLÓGICOS DE QUERATITIS
- V. EPIDEMIOLOGÍA DE MICOBACTERIAS
- VI. IMPORTANCIA CLINICA
- VII. PATOLOGIA DE MICOBACTERIAS
- VIII. MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS DE MICOBACTERIAS
- IX. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
- X. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS
- XI. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE MICOBACTERIAS
- XII. TRATAMIENTO DE MICOBACTERIAS
- XIII. MYCOBACTERIUM CHELONAE POST QUERATOPLASTÍA
PENETRANTE. Reporte de Caso Clínico
- XIV. DISCUSION
- XV. CONCLUSION
- XVI. BIBLIOGRAFIA

INDICE

	Página
I. Introducción	1
II. HISTORIA DE MICOBACTERIAS.....	2
2.1 Clasificación de Runyon	4
III. CLASIFICACIÓN DE MICOBACTERIAS	4
IV. AGENTES ETIOLÓGICOS DE QUERATITIS	6
4.1 Frecuencia relativa de bacterias aisladas en queratitis infecciosas	7
V. EPIDEMIOLOGÍA DE MICOBACTERIAS	9
VI. IMPORTANCIA CLINICA	10
6.1 Infecciones localizadas	10
6.2 Infección Pulmonar	10
6.3 Infección Diseminada	10
VII. PATOLOGIA DE MICOBACTERIAS	12
VIII. MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS DE MICOBACTERIAS	14
IX. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	16
X. ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS	17
XI. SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE MICOBACTERIAS.....	19
XII. TRATAMIENTO DE MICOBACTERIAS	21
XIII.MYCOBACTERIUM CHELONAE POST QUERATOPLASTÍA PENETRANTE. REPORTE DE CASO CLÍNICO	24
XIV. DISCUSIÓN	29
XV. CONCLUSIONES	30
XVI. BIBLIOGRAFÍA	31

INTRODUCCION

Mycobacterium chelonae, un mycobacterium atípico de rápido crecimiento, fue reconocido por primera vez como patógeno en los humanos, en 1953 por Moore y Frerichs, quienes lo aislaron de una articulación de rodilla infectada (1). Reciben éste nombre debido a algunas características que los diferencian del tipo "clásico" o *Mycobacterium Tuberculosis*.

Existe una gran variedad de patologías atribuibles a micobacterias atípicas, siendo el primer reporte en oftalmología en 1965 por Turner y Stinson.

El primer caso de úlcera corneal crónica causada por *mycobacterium chelonae*, fue reportado en 1978 (2). Aylward, reporta en 1987 el primer caso de infección por ésta bacteria en un botón corneal (3). La asociación de éste microorganismo con queratoplastía penetrante sin asociación a un evento externo en la literatura mundial es escasa. En la mayoría de los casos es confundido con hongos, parásitos o virus.

HISTORIA DE MICOBACTERIAS

El primer miembro del género mycobacterium, el bacilo de lepra, *Mycobacterium leprae*, fue descubierto por Hansen en 1868. En 1882 Robert Koch descubrió al bacilo de tuberculina. De 1898 a 1910 Theobald Smith demostró que el bacilo ácido-rápido consistía de dos grupos, el humano, *Mycobacterium Tuberculosis* y el bovino, *Mycobacterium Bovis*.

En el siglo 19 y 20, los investigadores se percataron de la existencia de bacilos ácido-rápidos saprofiticos incapaces de producir enfermedades. Por muchos años, microorganismos parecidos a *Mycobacterium Tuberculosis*, fueron aislados de abscesos y lesiones pulmonares durante autopsias en humanos. Al inyectarse éstos microorganismos en animales de laboratorio, como en cerdos de guinea, no se produjo ninguna enfermedad, por lo que no fueron reconocidos como causantes de enfermedad en humanos.

Los reportes de Pinner en 1935, Handuroy en 1946 y Pollak y Buhler en 1953, sirvieron para demostrar la importancia de éstos inusuales organismos saprofiticos o “micobacterias atípicas”. Pollak y Buhler aislaron al mycobacterium atípico de dos pacientes con enfermedad pulmonar. Este organismo fue llamado “bacilo amarillo” por el color de sus colonias. Runyon demostró que el color amarillo se presentaba después de la exposición al sol y reincubación, dándole entonces el nombre de “fotocromógeno”. En 1955 Handuroy nombró a éste microorganismo *Mycobacterium Kansasii*.

Pollak y Buhler cultivaron a un microorganismo distinto en pacientes con enfermedad parecida a tuberculosis, llamándolo “bacilo naranja” para distinguirlo del “bacilo amarillo”. Este microorganismo pertenecía al grupo de mycobacterium atípico el cual producía colonias amarillas o naranjas en oscuridad, por lo que se les dio el nombre de escotocromógenos.

En 1949 Cuttino y Mc Cabe describieron un organismo ácido-rápido al cual llamaron *Nocardia intracellularis*. En 1957, se encontró a otro mycobacterium atípico causante de enfermedad pulmonar en un humano en Battey, Georgia, dándosele el nombre de "Bacilo Battey". Se reconoce ahora que *Nocardia intracellularis* y el Bacilo Battey son el mismo microorganismo. Runyon les dio el nombre de no fotocromógenos, por la incapacidad de sus colonias para desarrollar pigmento con la exposición a la luz.

En 1938 Costa Cruz, aisló un organismo de un absceso pulmonar en una mujer en Brasil, dándole el nombre de *Mycobacterium Fortuitum*. Este organismo ácido-rápido, es de rápido crecimiento y pertenece al grupo de especies saprófitas, *Mycobacterium phlei* y *Mycobacterium smegmatis*.

En 1948 Mc Callum aisló a *Mycobacterium Ulcerans* de úlceras en humanos. En 1954 Linell y Norden encontraron otro organismo responsable de úlceras en la piel, llamándolo *Mycobacterium Balnei*. Se prefiere el nombre de *Mycobacterium Marinum*, éste es fotocromógeno y de rápido crecimiento. Tanto *M. Ulcerans* y *M. Marinum* crecen a temperatura bajas.

Existen varios factores responsables del reconocimiento de mycobacterium atípico, como es el que mycobacterium tuberculosis haya desarrollado resistencia a diversos agentes terapéuticos, por lo que hubo un aumento en las pruebas utilizadas para su aislamiento, caracterización y cultivo, sirviendo entonces para revelar la presencia de las micobacterias atípicas.

CLASIFICACIÓN DE MICOBACTERIAS

Mycobacterium chelonae es una especie perteneciente al grupo de micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido incluidas en el grupo IV de Runyon, con características algo diferentes a *Mycobacterium fortuitum*. En adelante, se incluyó dentro del complejo *M. fortuitum*.

En 1954 Runyon describió a *Mycobacterium* atípico a partir de 120 pacientes, dividiéndolo en cuatro grandes grupos, de acuerdo a las características de sus colonias y al desarrollo de pigmentación al ser expuestas con la luz.

CLASIFICACIÓN DE RUNYON

Grupo	Tipos	Morfología de colonias	Color	Tiempo de crecimiento
I Fotocromógenos	<i>M. Kansasii</i>	Lisas, o rugosas	Amarillo con exposición a la luz	2-4 semanas
II Escotocromógenos	<i>M. Scrofulaceum</i>	Lisas	Amarillo-naranja con exposición a la obscuridad	2-4 semanas
II No Fotocromógenos	<i>M. intracellularis</i>	Pequeñas, lisas	Blanca-beige. Generalmente no pigmentada	2-4 semanas
IV Rápido Crecimiento	<i>M. Fortuitum</i>	Lisas o rugosas	Blanca-beige	3-5 días

Hace una década se incluyó a *Mycobacterium abscessus* como una subespecie de *M. chelonae*. Se ha descrito una nueva especie, *Mycobacterium mucogenicum*, también conocida como “*M. chelonae-like*”, estableciéndose una nueva reclasificación de las micobacterias del complejo *M. fortuitum* (o complejo *M. fortuitum-chelonae*) en seis especies: *M. fortuitum*, *Mycobacterium peregrinum*, *M. fortuitum* tercera biovariedad, *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. mucogenicum*.

En la actualidad, *M. chelonae* se diferencia por métodos fenotípicos, genéticos y cromatográficos de las otras especies que forman el complejo *M. Fortuitum*.

AGENTES ETIOLÓGICOS DE QUERATITIS

La queratitis infecciosa es una causa importante de morbilidad ocular en todo el mundo, con potencial riesgo de pérdida de la visión e incluso de la integridad ocular. La severidad de la afección corneal depende tanto de las condiciones subyacentes del paciente así como de la patogenicidad del agente infeccioso. También es importante el tiempo en que se instaura un tratamiento apropiado, para lo cual es fundamental llegar a un diagnóstico etiológico oportuno.

El epitelio corneal representa una barrera anatómica muy eficaz contra las infecciones, tanto es así, que muy pocos microorganismos producen queratitis por sí solos, entre ellos *Neisseria gonorrhoeae*, *Shigella* spp. y *Corynebacterium diphtheriae*.

En la mayoría de los casos de queratitis infecciosa, existe al menos un factor predisponente que altera el epitelio corneal, permitiendo que un microorganismo pueda iniciar un proceso infeccioso. Conocer cuál es ese factor predisponente puede orientar hacia la etiología.

Existe un amplísimo espectro de microorganismos que han sido implicados como agentes causales de queratitis infecciosa mayoritariamente son de origen bacteriano (70-90%).

Frecuencia relativa de bacterias aisladas en queratitis infecciosas

Bacterias	Porcentaje
<i>Staphylococcus aureus</i>	15-25 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	15-25%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8-15%
Estafilococos coagulasa-negativa	8-15%
<i>Serratia</i> spp.	5-10%
<i>Corynebacterium</i> spp.	5-10%
Estreptococos del grupo <i>viridans</i>	3-8%
<i>Haemophilus influenzae</i>	1-5%
Micobacterias	1-5%
<i>Nocardia</i> spp.	1-3%

Información sintetizada a partir de las citas bibliográficas número 5, 6 y 7.

Las queratitis aparecen con frecuencia sobre lesiones del epitelio causadas por el uso de lentes de contacto, traumatismos oculares y heridas quirúrgicas.

Pseudomonas aeruginosa es el microorganismo causal más frecuente de úlceras corneales asociadas al empleo de lentes de contacto. En queratitis infecciosa tras queratoplastia penetrante, los microorganismos más prevalentes son los cocos grampositivos (*Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp.) seguidos por levaduras del género *Candida* (5).

M. chelonae aparece como productor de queratitis en usuarios de lentes de contacto, tanto rígidas como blandas. La mayoría de las infecciones se producen después de traumatismos oculares, siendo rara esta complicación en cirugía refractiva o queratoplastia. La respuesta al tratamiento antibiótico tópico a menudo no es satisfactoria, precisando con frecuencia la realización de queratoplastia penetrante para obtener la curación.

En aquellos casos de queratitis de evolución crónica y difícil tratamiento después de cirugía ocular, debemos tener presente a *M. chelonae* como posible agente causal.

EPIDEMIOLOGÍA DE MICOBACTERIAS

Mycobacterium chelonae es una micobacteria ubicua y de distribución universal. Se ha descrito en humanos, animales y medio ambiente, en todos los continentes. Se ha recuperado del suelo y, fundamentalmente, del agua. Es resistente a la cloración. Se ha podido aislar en el agua de redes hospitalarias y en algunos desinfectantes como el violeta de genciana.

En el laboratorio la identificación del grupo al que pertenecen es importante, ya que la mayoría de estos microorganismos son de escasa patogenicidad. Por el contrario, las especies englobadas en el grupo *M. fortuitum*, grupo IV de Runyon, están consideradas como patógenos humanos oportunistas. Es importante identificar correctamente estos microorganismos ya que pueden requerir regímenes terapéuticos distintos.

IMPORTANCIA CLÍNICA

Existen diversas formas clínicas que varían en gravedad y que van desde infecciones de piel y tejidos blandos, hasta la infección diseminada y potencialmente fatal.

Las infecciones en humanos producidas por *M. chelonae* se pueden agrupar en:

Infecciones localizadas. Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen la patología más frecuente. Estas infecciones pueden ser de origen traumático o de una herida quirúrgica, como es el caso de la osteomielitis o asociada a cirugía de larga duración. Otras infecciones descritas son la otitis media, artritis, tenosinovitis, entre otras.

Una entidad bien conocida es la queratitis por *M. chelonae* postraumática o secundaria a cirugía corneal (queratotomía radiada, cirugía refractiva) de curso tórpido, subagudo, difícil de diagnosticar si no se tiene una alta sospecha, y que a pesar de tratamiento antimicrobiano y quirúrgico, es de mal pronóstico.

Infección pulmonar. *M. chelonae* puede causar infección respiratoria de características similares a *Mycobacterium tuberculosis*. *M. chelonae* se ha asociado también con infección pulmonar en enfermos con fibrosis quística.

Infección diseminada. La infección diseminada por *M. chelonae* suele manifestarse principalmente por la presencia de abscesos cutáneos e infección visceral. Puede ocasionar fiebre de origen desconocido sin manifestaciones cutáneas, si bien puede haber evidencia de afección de la médula ósea. La mayoría de los enfermos tienen enfermedad previa predisponente. *Mycobacterium chelonae*, como patógeno oportunista, se ha descrito en pacientes sometidos a corticoterapia por tiempos prolongados, inmunosupresión, infección por el virus de inmunodeficiencia humana, neoplasias, discrasias sanguíneas y en trasplantados de médula ósea y de órgano sólido (riñón, pulmón, hígado, etc.).

En pacientes inmunocompetentes, la infección diseminada se ha manifestado como una linfadenopatía crónica.

Dentro de las manifestaciones cutáneas destacan la pustulosis generalizada, el eritema nodoso y a veces una erupción maculopapular eritematosa difusa que afecta generalmente a ambas extremidades inferiores.

M. chelonae también se ha encontrado en otro tipo de infecciones sistémicas (meningitis, artritis, peritonitis, endocarditis, etc.).

En todos los casos, sin embargo, hay que señalar que una infección diseminada por *M. chelonae* es infrecuente.

Estos microorganismos se han relacionado con casos de infección nosocomial, lo que se ha atribuido con más frecuencia a *M. abscessus* que a *M. chelonae*. Pueden contaminar desinfectantes, agua de diálisis, prótesis, catéteres vasculares y otros dispositivos hospitalarios.

Una característica inusual de *Mycobacterium* atípico, es que no existe la transmisión de persona a persona y que por lo tanto no es contagiosa. Los pacientes con esta infección no necesitan estar en aislamiento como es el caso de pacientes con *M. tuberculosis*. Sin embargo no deben estar en contacto con pacientes con tuberculosis, ya que éstos son muy susceptibles a la sobreinfección por *M. tuberculosis*.

PATOLOGIA DE MICOBACTERIAS

M. atípico es un organismo oportunista. Es necesario que existan factores predisponentes para que se produzca enfermedad. En particular los niños y adultos con enfermedades crónicas debilitantes, son los más susceptibles a infecciones por micobacterias. Algunos de los casos reportados, tienen el antecedente de haber sido tratados por un largo periodo con esteroides (4). Existe una relación directa entre la infección pulmonar secundaria a mycobacterium atípico y el daño preexistente al pulmón, como en pacientes con silicosis o enfisema. En la mayoría de los casos, no se puede encontrar ningún factor predisponente.

El portal de entrada de mycobacterium atípico no es del todo conocido. El hecho de que algunos organismos se encuentren en lavados gástricos, sugiere la posibilidad de que pudiera ser ingerido. Estos organismos se depositan en los nódulos cervicales, ya sea vía hematogena o linfática. La inoculación de la piel, es bien conocida (4). También es posible que éste se adquiriera al ser inhalado, sin embargo hasta el momento no existe evidencia de ésta vía. Es muy probable que las lesiones pulmonares tengan una vía de diseminación hematogena similar a M. tuberculosis.

La enfermedad pulmonar es la manifestación más frecuente de la infección por micobacterias atípicas, siendo el grupo I y II de Runyon los más involucrados.

Las infecciones corneales secundarias a micobacterias atípicas del grupo IV de Runyon, han sido reportadas en varias ocasiones en pacientes sin evidencia de otra enfermedad (4). Es posible que estas infecciones se hayan debido a inhalación o al contacto directo con polvo o cuerpos extraños infectados por ésta micobacteria. Cuando existe infección por microorganismos del grupo III de Runyon, se han observado lesiones en coroides, atrofia óptica, hemorragias retinianas e infección orbitaria bilateral.

Levenson y Harrison reportaron los hallazgos histopatológicos en un botón corneal, después de haberse realizado queratoplastía penetrante secundaria a una úlcera corneal. El infiltrado celular que se encontró predominantemente fue de leucocitos polimorfonucleares. Al realizarse tinciones especiales, se reveló la presencia de bacilos ácido-rápidos. El cultivo de la úlcera previa queratoplastía penetrante, reveló la presencia de *M. fortuitum* (4).

MANIFESTACIONES OFTALMOLOGICAS DE MICOBACTERIAS

Estos microorganismos de rápido crecimiento se encuentran distribuidos en la tierra y agua. Puede hallarse en el esputo de individuos sanos. También se han encontrado como contaminante en laboratorios.

Todos los pacientes con involucro corneal, tienen en común el antecedente de infección previa, cirugía, uso de lente de contacto o tratamiento con esteroides de larga evolución. En la mayoría de los casos, los pacientes han presentado úlceras de larga evolución y con mala respuesta al tratamiento médico, siendo tratadas con diversos antibióticos ya sea tópicos únicamente, tópicos y sistémicos, esteroides o combinación de antibióticos y esteroides.

La infección puede afectar tanto la cornea, ya sea en forma de úlcera o queratitis estromal, o bien manifestarse como lesiones coroideas, palidez del nervio óptico, hemorragias retinianas o involucro orbitario, secundarias a enfermedad diseminada por el bacilo Battey, del grupo III de Runyon.

Los microorganismos del grupo IV de Runyon son los que generalmente se encuentran en las queratitis secundarias a micobacterias. Las úlceras corneales son de color blanco-grisáceo, extendiéndose hasta estroma profundo. Generalmente afectan la porción central de la córnea, variando en tamaño de 1.5 mm hasta todo el diámetro corneal. La forma puede variar desde úlceras grandes con bordes irregulares, hasta pequeñas con bordes bien definidos. Pueden tener un aspecto exudativo, lo que hace que en la mayoría de los casos sean confundidas con úlceras de origen bacteriano, hasta "secas". Son indoloras, de crecimiento lento y caracterizadas por períodos de remisión-recurrencia. Es muy raro que ocurra perforación asociado a hipopion y endoftalmitis. Las reacciones en cámara anterior van desde inflamación leve a moderada. En ocasiones pueden observarse infiltrados corneales o lesiones satélites adyacentes a la úlcera, lo que dificulta el diagnóstico, pudiendo simular una queratitis micótica.

La vascularización corneal no es una característica común, pudiendo encontrarse en ciertos casos. La inyección conjuntival y reacción ciliar varían desde moderada a severa.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

No es fácil distinguir cuando se trata de una úlcera ocasionada por bacterias, hongos o micobacterias. Las lesiones satélites, que son características de úlceras corneales micóticas, también se pueden encontrar en infecciones por *M. fortuitum*. El hipopion es una característica común en infección micótica. Este hallazgo se presenta en varios casos de *M. fortuitum*, con reacción en cámara anterior leve a moderada. Es difícil distinguir entre las lesiones ocasionadas por micobacterium y aquellas por hongos, por lo que deben hacerse tinciones especiales para bacilos ácido-rápidos, así como preparaciones en hidróxido de potasio y cultivos especiales para hongos. Independientemente del caso, la terapia con esteroides está contraindicada tanto para los hongos como las micobacterias.

La ulceración corneal por *Nocardia asteroides* es rara, tiene un curso indolente y debe distinguirse de aquella ocasionada por *mycobacterium*. Los dos organismos son gram positivos. Las formas ácido-rápidas de *Nocardia*, pueden confundirse con micobacterias en la tinción de Ziehl-Neelsen.

La invasión corneal por el bacilo de tuberculosis (*M. tuberculosis*) es extremadamente rara, debe diferenciarse de la infección por *mycobacterium* atípico. La afección corneal por *M. tuberculosis* es secundaria a infección de conjuntiva, esclera o uvea.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

En el examen microscópico, estas bacterias aparecen como bacilos ácido alcohol resistentes directamente en la muestra. Algunas cepas presentan poca afinidad por los fluorocromos, por lo que pueden no teñirse adecuadamente con Auramina. Se debe realizar siempre una tinción de Zielh- Neelsen ante la sospecha de *M. chelonae* u otros miembros de este grupo.

Mycobacterium chelonae crece en los medios habituales de micobacterias (Löwenstein-Jensen o agar Middlebrook) en 3-7 días como una colonia no pigmentada. Se detecta a las 24-48 h de la siembra en los medios de cultivo líquidos que actualmente se recomiendan para el cultivo primario de micobacterias, como son el Bactec 460 TB, Bactec MGIT 960, MB/BacT o el ESP II.

Crece también en medios habituales, como el agar sangre. Su temperatura de crecimiento idónea es a 28-30 °C.

Se han descrito numerosas pruebas bioquímicas para la identificación de éstos organismos. Como se mencionó antes, la velocidad de crecimiento y la ausencia de pigmento selecciona el grupo de las micobacterias de rápido crecimiento no pigmentadas. De entre todas ellas, interesa discriminar el complejo patógeno *M. fortuitum*, que puede realizarse mediante las pruebas de crecimiento en agar McConkey sin cristal violeta y la prueba aril-sulfatasa, que es positiva a los tres días.

M. chelonae, *M. abscessus* y *M. mucogenicum* se diferencian de *M. fortuitum* por la ausencia de la enzima nitratorreductasa, y por su incapacidad de asimilar hierro a partir de un medio con citrato férrico amoniacal. Algunas cepas de *M. mucogenicum* pueden dar positivas alguna de las dos pruebas anteriores reflejando cierta heterogeneidad en esta nueva especie.

M. chelonae puede diferenciarse de *M. abscessus* mediante dos pruebas: la ausencia de crecimiento en medio con NaCl al 5% y la utilización de citrato sódico.

Existen ahora varias técnicas moleculares para la identificación de micobacterias. De entre ellas, el método PRA (PCR-RFLP Analysis), que analiza el gen *hsp65*, ha sido usado en la identificación de la mayoría de micobacterias. Se obtienen unos patrones de bandas, cuyo tamaño y composición pueden integrarse en una base de datos. Esta técnica permite identificar y separar correctamente especies de *M. chelonae* y *M. abscessus* en 4-5 horas a partir de pocas colonias crecidas en medios sólidos o de cultivos líquidos.

SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA DE MICOBACTERIAS

Se han desarrollado diferentes técnicas para el antibiograma de estas micobacterias, como son el método de difusión en agar con discos, la técnica de elución de discos en agar, o la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) por dilución en agar.

Se recomienda preparar una suspensión de la micobacteria a una concentración equivalente al patrón 0,5 de McFarland, alcanzando un inóculo final del antibiótico de 5×10^5 ufc/ml. Se incuba el panel a 30 °C y se realiza la lectura a las 72 h. Si no hay suficiente crecimiento, se realizará la lectura diariamente hasta los 5 días.

En *M. chelonae* se recomienda añadir la tobramicina, debido a que tiene mejor margen terapéutico que la amikacina.

La CMI al sulfametoxazol es difícil de establecer, ya que se propone considerar sólo el 80% de inhibición de crecimiento. No obstante, se ha observado que, prácticamente todas las cepas de *M. chelonae* y *M. abscessus* son virtualmente resistentes.

La claritromicina y el ciprofloxacino presentan dificultad para establecer el punto final de la CMI. Más del 95% de las cepas de *M. chelonae* son sensibles a la claritromicina.

Con el imipenem se ha comprobado que existe poca reproducibilidad interlaboratorio. Algunos autores lo atribuyen a la inestabilidad del fármaco. La sensibilidad al imipenem varía del 40-60% entre las cepas de *M. chelonae*.

Se recomienda, de forma estricta, realizar la lectura a los 3 días de

incubación. *M. fortuitum* suele estar bien crecido a los 3 días, pero la velocidad de crecimiento de *M. chelonae* o *M. abscessus* es más inconstante, de forma que no es posible realizar la lectura antes de los 4-5 días.

En estudios de sensibilidad realizados por la técnica de microdilución se ha observado que las cepas de *M. chelonae* son sensibles a la tobramicina, mientras que *M. abscessus* se muestra más sensible.

Por lo que se refiere al tratamiento, *M. chelonae* y *M. abscessus* son resistentes a los fármacos antituberculosos. En las infecciones localizadas suele asociarse al tratamiento quirúrgico, si es posible, un antimicrobiano eficaz (claritromicina). En las infecciones diseminadas se recomiendan las asociaciones de claritromicina y amikacina, claritromicina y tobramicina, o amikacina e imipenem.

TRATAMIENTO DE MICOBACTERIAS

El grupo IV de Runyon, incluyendo a *M. fortuitum* y *chelonae*, es resistente a todos los medicamentos conocidos para el tratamiento de tuberculosis.

La combinación de amikacina tópica y ciprofloxacino o amikacina con claritromicina, han sido la piedra angular del tratamiento de las queratitis secundarias a *mycobacterium chelonae*. (7) A pesar del tratamiento agresivo, en la mayoría de los casos no se obtiene un buen resultado clínico.

La claritromicina es un antibiótico macrólido, con excelente actividad in vitro contra *mycobacterium chelonae* (8), de manera tópica ha demostrado penetrar el epitelio intacto corneal.

Ford reportó que hasta un 55% de los casos de queratitis secundaria a micobacterias no tuberculosas, no respondían bien al tratamiento médico, siendo necesario una intervención quirúrgica para la erradicación del mismo. En aquellos pacientes postoperados de LASIK con queratitis secundaria a *M. atípico*, a veces es necesario retirar el flap o incluso realizarse queratoplastía penetrante acompañado de tratamiento médico, para poder erradicar la infección.

La Gatifloxacina, una fluoroquinolona de última generación con amplio espectro antimicrobiano, ha demostrado ser más activa en comparación con la ciprofloxacina contra micobacterias de rápido crecimiento, por lo que actualmente se considera como una buena alternativa para el tratamiento de éstas infecciones.

El tratamiento con ciprofloxacino ha demostrado ser eficaz en estudios in Vitro contra *M. chelonae* (9), pero menos efectivo en casos de queratitis por *M. chelonae* in vivo, en comparación con *M. fortuitum*.

Mycobacterium chelonae generalmente es sensible a amikacina y claritromicina, pero resistente a ciprofloxacino. Las fluoroquinolonas actúan en dos sitios a nivel cromosomal, DNA girasa (topoisomerasa II) y topoisomerasa IV. La resistencia microbiana se desarrolla cuando existen mutaciones en la enzima topoisomerasa. La cadena C-8 metoxi de la gatifloxacina, evita que las bacterias desarrollen resistencia, al ser necesario la mutación de las 2 topoisomerasas para que se desarrolle resistencia.

La gatifloxacina 0.3% incrementa la eficacia de la amikacina fortificada (50mg/ml) y claritromicina (10mg/ml), cuando se administran en terapia combinada. La eficacia de la triple combinación con gatifloxacina, amikacina y claritromicina, es superior que la monoterapia con gatifloxacina en cuanto al número de unidades formadoras de colonias (10).

Se ha observado que parte de la mala respuesta al tratamiento de la ciprofloxacina ya sea sola o en combinación con amikacina fortificada, ha sido debido al uso concomitante de esteroides. En un modelo animal de queratitis por micobacterias hecho por Joon et al, el 80% de los ojos con éstos organismos que eran sensibles al tratamiento antibiótico, no respondieron adecuadamente debido al uso simultáneo de esteroides.

La actividad antimicrobiana de los medicamentos depende de su penetración a través del epitelio corneal. Se sabe que la claritromicina alcanza adecuados niveles terapéuticos en el tejido corneal en comparación con la azitromicina, la cual tiene muy poca penetración a nivel tisular (11).

La gatifloxacina y la triple combinación de gatifloxacina, amikacina fortificada y claritromicina, son consideradas como una buena opción terapéutica, a pesar de que en la mayoría no se logra una total erradicación del microorganismo y por ende de la infección, siendo necesario como se mencionó antes una intervención quirúrgica (12).

Diversos estudios han demostrado que la terapia local con esteroides, está contraindicada en infecciones corneales por micobacterias. La mayoría de los casos de queratitis secundaria a *M. fortuitum* o al grupo IV de Runyon, son tratados al menos en una ocasión con esteroides durante el curso de la infección (4), debido a que en muchos casos son confundidos con queratitis de origen bacteriano, más que por micobacterias.

MYCOBACTERIUM CHELONAE POST QUERATOPLASTÍA PENETRANTE.

Reporte de Caso Clínico

(Asociación Para Evitar la Ceguera en México, I.A.P)

Masculino de 27 años de edad con antecedente de queratoplastía penetrante de ojo izquierdo por leucoma corneal secundario a herpes. Acude 4 meses después con dolor leve, disminución de agudeza visual, sensación de cuerpo extraño, opacidad e hiperemia de ojo izquierdo. En éste momento se encuentra con tratamiento con Fluorometolona cada 12 hr y lubricante cada 3 hrs. A la exploración se encuentra una capacidad visual de 1/10, conjuntiva hiperémica, úlcera en interfase botón huésped infero nasal, de 5 x 4 mm con adelgazamiento central del 50%, pliegues en descemet, áreas de lisis, vasos que llegan hasta la misma y edema perilesional (Fig. 1 y 2), con tinción de fluoresceína se observa acumulo de la misma que delimita la lesión y desepitelización difusa (fig.3), cámara anterior sin células, polo posterior sin alteraciones. Se toma muestra de la lesión, para tinción gram, cultivo y antibiograma. Se inicia tratamiento empírico con gatifloxacina cada hr y se continúa con fluorometolona cada 12 hrs y lubricante cada hr. La tinción gram es negativa a bacterias, giemsa con abundantes leucocitos polimorfonucleares y tejido necrótico, PAS negativo a hongos. Cultivo de córnea negativo a bacterias aerobias a las 48 hrs de incubación y negativo a candida. Sin embargo a los 7 días se realiza tinción Ziehl-Neelsen sobre laminilla de tinción de PAS, encontrándose bacilos ácido alcohol resistentes intracelulares en polimorfonucleares. El antibiograma muestra sensibilidad a fluoroquinolonas, macrólidos, aminoglucósidos y cefalosporinas. Se llega al diagnóstico de úlcera corneal en interfase botón huésped por mycobacterium atípico, tipo mycobacterium chelonae.

Se decide continuar por mejoría clínica con gatifloxacina cada 3 hrs, fluorometolona cada 12 hrs y lubricante cada hr. Seis meses después, se encuentra con capacidad visual de 7/10, el botón corneal se encuentra estable, con leucoma post úlcera en cuadrante infero nasal de 2 x 2 mm con vascularización superficial (Fig.4).



Fig.1. Hiperemia conjuntival, úlcera en interfase botón huésped infero nasal de 5 x 4 mm.

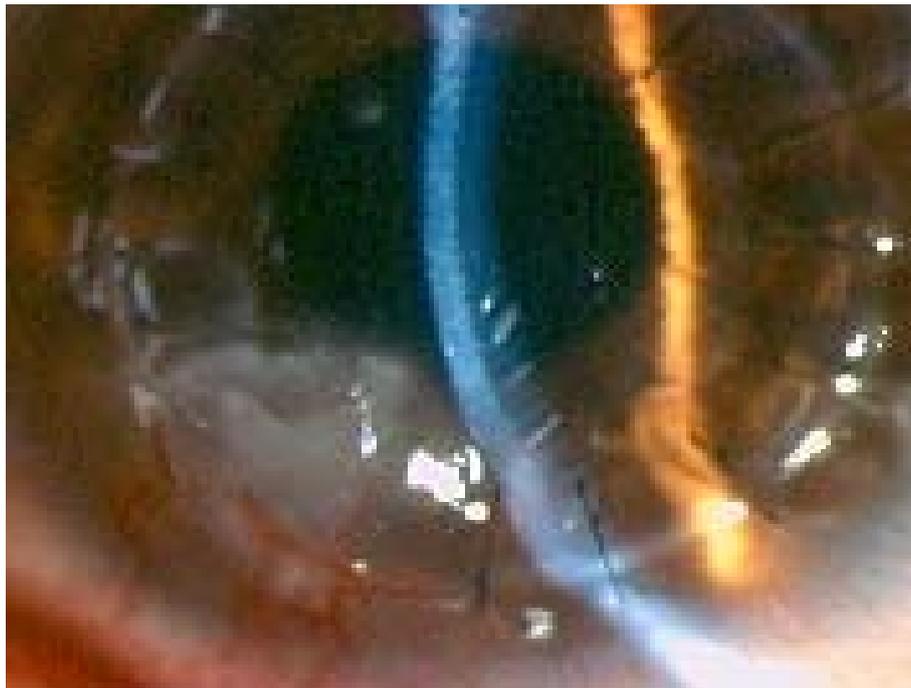


Fig. 2. Adelgazamiento central del 50%, pliegues en descemet, áreas de lisis y neovascularización superficial.

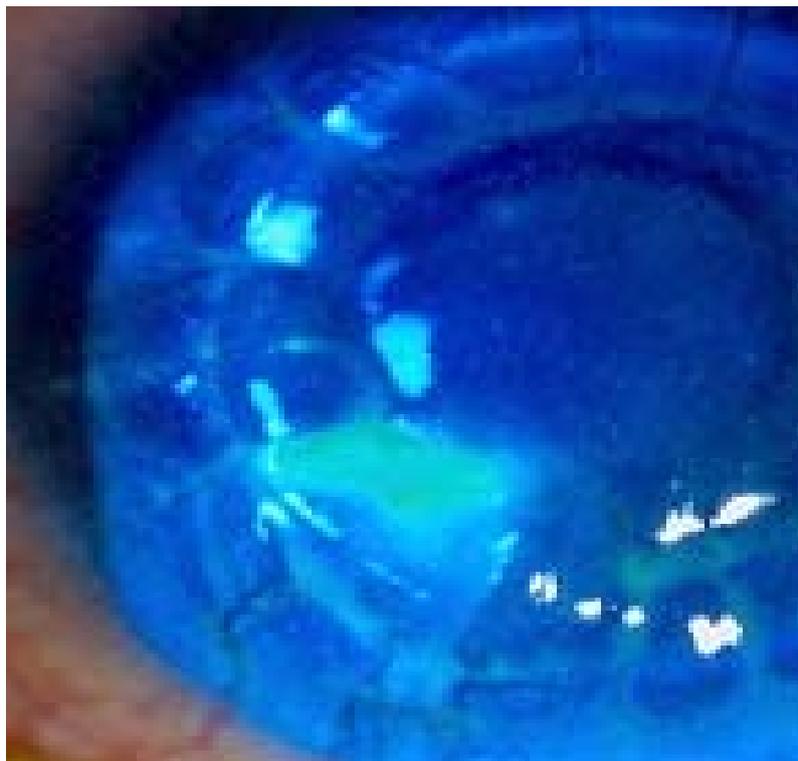


Fig. 3. Tinción de fluoresceína con acumulo de la misma que delimita la lesión, queratitis punctata difusa.



Fig. 4. Resolución del cuadro clínico.

DISCUSION

Runyon en 1959, clasificó al mycobacterium atípico en 4 grupos, de acuerdo a la pigmentación de sus colonias después de la exposición a la luz u oscuridad al realizarse el cultivo por lo que nos fue posible identificar este organismo. Los primeros 3 grupos, corresponden a colonias de crecimiento lento, que va de 2 a 4 semanas. El 4to grupo, corresponde a colonias de rápido crecimiento que se observan a partir de los 3 a 5 días; como lo fue éste caso en donde se encuentra *Mycobacterium chelonae* reportado en el cultivo 7 días después.

La gran cantidad de lípidos en su pared las hace impermeables a las sustancias utilizadas en la tinción gram, por lo que su apariencia puede ser variable. Pueden confundirse con bacilos gram positivos como *Nocardia* o *Difteroide*.

Existe una asociación con la presencia de cuerpos extraños, queratotomía radiada, queratoplastía penetrante más uso de lente de contacto, LASIK, retiro de sutura, uso de lentes de contacto de forma prolongada y uso de esteroides tópicos y/o perioculares que precede al diagnóstico en un 90% de los casos. Nuestro paciente únicamente tenía el antecedente de uso de esteroides de forma prolongada; aunque cabe remarcar que la dosis era mínima.

Las micobacterias son sensibles a una amplia variedad de antibióticos, como macrólidos, aminoglucósidos y quinolonas de cuarta generación. Este caso en especial se manejó con gatifloxacin obteniendo una excelente evolución clínica y con mínimas secuelas.

CONCLUSION

Las queratitis aparecen con frecuencia sobre lesiones del epitelio causadas por el empleo de lentes de contacto, traumatismos oculares y heridas quirúrgicas.

M. chelonae aparece como productor de queratitis en usuarios de lentes de contacto, tanto rígidas como blandas. La mayoría de las infecciones se producen después de traumatismos oculares, siendo rara esta complicación en cirugía refractiva con láser. La respuesta al tratamiento antibiótico tópico a menudo no es satisfactoria, precisando con frecuencia la realización de queratoplastia para obtener la curación.

En casos de queratitis de evolución crónica después de cirugía ocular de polo anterior, aunque ésta sea practicada con el aparentemente inofensivo método LASIK, debemos tener presente a *M. chelonae* como posible agente causal.

Mycobacterium atípico debe buscarse como posible agente causal cuando la lesión corneal es una ulceración con curso crónico, indolente y progresivo y que no responde al tratamiento usual con antimicrobianos o antifúngicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Broadway DC, Kerr-Muir MG, Eykyn SJ, Pambakian H. Mycobacterium chelonae keratitis: a case report and review of previously reported cases. Eye 1994; 8: 134-142.
- 2 Bullington RH Jr, Lanier JD, Font RL. Nontuberculous mycobacterial keratitis. Report of two cases and review of the literature. Arch Ophthalmol 1992; 110: 519-524.
- 3 Aylward GW, Stacey AR, Marsh RJ. Mycobacterium chelonae infection of a corneal graft. Br J Ophthalmol 1987; 71: 690-693.
4. Turner L. Atypical mycobacterial infections in ophthalmology. Trans Am Ophthalmol Soc 1970; 68: 667-729.
5. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases.Br. J. Ophthalmol. 2003;87:805-806.
6. Alexandrakis G, Alfonso EC, Miller D (2000) Shifting trends in bacterial keratitis in South Florida and emerging resistance to fluoroquinolones. Ophthalmology 107:1497-1502.
7. Berra I, Nicola F, Torres R, Veliz M, Brunzini R, Brunzini M *et al.* Retrospective study of infectious keratitis in Argentina: comparing a large ophthalmic center and a specialized center in ocular infections. 2004 ARVO Annual Meeting, Resumen 4893, p. 257, Fort Lauderdale, Florida, EE.UU.

8. Sánchez A, Bueno J, Brito C, Fernández FG, Melcon B, Pueyo M, et al. Study of infectious keratitis complicating penetrating keratoplasty. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2000;75:659-64.
9. Joon-Young Hyon, Myung-Jin Joo, Stacey Hose, Debasish Sinha, James Dick, Terrence O'Brien. Comparative Efficacy of Topical Gatifloxacin with Ciprofloxacin, Amikacin and Clarithromycin in the Treatment of Experimental *Mycobacterium chelonae* Keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1166-1169.
10. Brown BA, Wallace RJ, Onyi GO. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium Fortuitum*, *Mycobacterium chelonae* and *M chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother*.1992;36:180-184.
11. Hu FR, Chang SC, Luh KT. The antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium chelonae* isolated from corneal ulcer. *Curr Eye Res*.1997;16:1056-1060.
12. Eiferman RA, Stagner JL. Intraocular penetration of amikacin: Iris binding and bioavailability. *Arch Ophthalmol*.1982;100:1817-1819.