MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA IN CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Dr. Pablo Jorquera Pinto ¹, Dr. Ricardo Madrid Henao ¹

¹ Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias, Unidad de Broncopulmonar Infantil Hospital Sótero del Río

ABSTRACT

In recent years there has been a global increase in nontuberculous mycobacteria isolates, especially in patients with cystic fibrosis. As its clinical and radiological characteristics overlap with other infectious agents, diagnostic guidelines were generated based on evidence from patients who do not present cystic fibrosis. A long-term treatment is necessary, involving multiple antibiotics, and the response rate is low. There are variations in the criteria adopted by different centers with regard to lung transplantation in this group of patients.

Keywords: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, cystic fibrosis.

RESUMEN

En los últimos años se ha producido un aumento a nivel mundial del aislamiento de micobacterias no tuberculosas, especialmente en pacientes con fibrosis quística. Como sus características clínicas y radiológicas se superponen con las de otros agentes infecciosos se generaron orientaciones diagnósticas basadas en evidencia de pacientes que no presentan fibrosis quística. El tratamiento es prolongado, involucra múltiples antibióticos y la tasa de respuesta es baja. Existen variaciones en los criterios adoptados por los distintos centros con respecto al trasplante pulmonar en este grupo de pacientes.

Palabras clave: *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, fibrosis quística.

INTRODUCCIÓN

Las Micobacterias No Tuberculosas (MNT) se aíslan cada vez con mayor frecuencia en adultos y niños con Fibrosis Quística (FQ) en Estados Unidos y Europa. Los datos del US CF Patient Care Registry revelan que el 19 % de los pacientes que se cultivaron durante un periodo de 4 años (2011-2015) tenían una o más especies de MNT aislada (1). En Sudamérica también se reporta un aumento del aislamiento de MNT en población general, aunque asociado a enfermedades diferentes de FQ, especialmente pacientes HIV (+) (2-4).

Existen diferencias geográficas en la prevalencia de las distintas especies de MNT. En pacientes con FQ en los Estados Unidos, las especies más comúnmente aisladas en cultivos respiratorios son aquellas de crecimiento lento del *Mycobacterium avium* complex (MAC), que incluye las especies *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera* entre otras. El que sigue en frecuencia es el *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) que incluye tres subespecies: *M. abscessus* subespecie *abscessus*, *M. abscessus* subespecie *masiliense* y *M. abscessus*

subespecie *bolletii* (1). En Europa en cambio las MNT más frecuentemente aisladas corresponden al MABSC seguidas por MAC (5). En Sudamérica la literatura es limitada y no referida a pacientes con FQ. En Colombia entre los años 2012 a 2014 la especie identificada con más frecuencia fue MAC seguida de MABSC (2) mientras que otro estudio describe en el estado de Rondonia, Brasil, MABSC como el más frecuentemente aislado seguido de MAC (3).

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

Los modos de transmisión de las MNT tanto en pacientes FQ como no FQ no se entienden claramente. Se postulan reservorios ambientales como plomería, sistemas de suministro de agua y calentadores de agua y la posibilidad de transmisión directa o indirecta persona a persona en clínicas de FQ, sin embargo no existe evidencia contundente para ninguna de las dos hipótesis (1). Los estudios de secuenciación del genoma de los MNT en los pacientes con FQ muestran que corresponden a las mismas cepas aisladas en pacientes no FQ, incluso en focos no respiratorios como infecciones de tejidos blandos. Las MNT (especialmente MABSC) han sido descritas como causantes de infecciones en una serie de circunstancias que vulneran la integridad de la barrera cutánea como heridas quirúrgicas (6), tatuajes (7) y acupuntura (8).

Correspondencia:

Dr. Pablo Jorquera P.
Hospital Dr. Sótero del Río
Av Concha y Toro 3459
Puente Alto, Santiago
Correo electrónico: pablojorquera@vtr.net

DIAGNÓSTICO

Las características clínicas y radiológicas de la infección por MNT se superponen con las subyacentes a la FQ y a la infección crónica por otros agentes infecciosos, lo que hace difícil evaluar el rol del MNT en un paciente individual. Por otro lado si bien las MNT pueden provocar un daño pulmonar inflamatorio progresivo (denominado enfermedad pulmonar por

micobacterias no tuberculosas) también puede residir transitoria o intermitentemente en los pulmones de pacientes con FQ sin causar enfermedad. En este contexto de dificultad diagnóstica es conveniente el uso de las recomendaciones de la American Thoracic Society e Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA), los cuales son iguales para pacientes con y sin FQ e incluye criterios radiológicos y microbiológicos además de la apropiada exclusión de otros diagnósticos (9,10) (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios clínicos y microbiológicos ATS / IDSA para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (NTM-PD) (9,10)

<p>Clínico (ambos requeridos)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas pulmonares con opacidades nodulares o cavitarias en la radiografía de tórax, o una tomografía computada de alta resolución que muestre bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños. 2. Adecuada exclusión de otros diagnósticos.
<p>Microbiológicos (se requiere uno de los siguientes)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Resultados del cultivo positivo de al menos dos muestras de esputo expectorado. Si los resultados de las muestras no son diagnósticos, considere la repetición de frotis y cultivos de expectoración de bacilos ácido-alcohol resistentes. 2. Resultados del cultivo positivo de al menos un lavado broncoalveolar. 3. Biopsia transbronquial u otra biopsia de pulmón con características compatibles con micobacteria (inflamación granulomatosa o bacilos ácido alcohol resistentes) y cultivo positivo para NTM o biopsia que muestre histopatología compatible con micobacteria (inflamación granulomatosa o bacilos ácido alcohol resistentes) y en una o más muestras de esputo o lavado broncoalveolar que son positivos para NTM.
<p>Consideraciones</p> <p>A. Se debe obtener una consulta experta cuando se recuperan NTM que se encuentran con poca frecuencia o aquellos que generalmente representan contaminación ambiental.</p> <p>B. Los pacientes en quienes se sospecha tienen NTM-PD pero que no cumplen los criterios de diagnóstico deben ser seguidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o excluido.</p> <p>C. Hacer el diagnóstico de NTM-PD no requiere, por sí mismo, la institución de la terapia, que es una decisión basada en riesgos y beneficios potenciales, riesgos y beneficios de la terapia para pacientes individuales.</p>

El diagnóstico microbiológico se basa en el frotis y cultivo de esputo obtenido a través de expectoración espontánea o inducida y lavado broncoalveolar. Los hisopados orofaríngeos no son adecuados para el diagnóstico de MNT. El diagnóstico de la infección por MNT debe estar basado en el cultivo para bacilos ácido alcohol resistentes. Por este motivo es importante un adecuado procesamiento de la muestra la cual debe ser cultivada en medios sólidos y líquidos antes de 24 horas de la recolección de la muestra. Además la muestra debe ser adecuadamente descontaminada para remover bacterias convencionales y hongos, y por último el periodo de incubación

debe tener una duración mínima de 6 semanas (9).

Los aislamientos de MNT deben identificarse a nivel de especie y en el caso de MABSC a nivel de subespecie, debido a las implicancias de la cepa identificada en la respuesta a tratamiento. No hay un *gold standard* para la identificación de especies de MNT, existiendo tres técnicas en uso clínico: ensayos de hibridación (aunque no reconoce subespecies de MNT), reacción de polimerasa en cadena con análisis de enzimas de restricción, y la de mayor nivel de discriminación que es la secuenciación genética (9).

Las pruebas de sensibilidad para MABSC deben

incluir al menos claritromicina, cefoxitina, amikacina, y preferiblemente también tigeciclina, imipenem, minociclina, moxifloxacina y linezolid. En el caso de MAC debe realizarse prueba de sensibilidad a la claritromicina (en un aislamiento recuperado antes del inicio del tratamiento) (9).

TRATAMIENTO

El tratamiento de los MNT es prolongado y su tasa de respuesta es baja. Los antibióticos útiles generalmente tienen poca eficacia debido a que los MNT presentan un amplio espectro de resistencia. Además la frecuencia de reacciones adversas al tratamiento es alta, especialmente en el caso de MABSC (1).

Una reciente revisión Cochrane no encontró ninguna evidencia de ensayos controlados aleatorios de la efectividad de diferentes tratamientos antimicrobianos para la enfermedad pulmonar por MNT en personas con FQ (11). El año 2016 la US Cystic Fibrosis Foundation (CFF) y European Cystic Fibrosis Society (ECFS) generaron recomendaciones de consenso para el manejo de las MNT basada en datos provenientes de pacientes sin FQ (9). Estas directrices de manejo diferencian claramente el manejo de MAC y MABSC. En el caso de MABSC se recomienda una fase intensiva seguida de una fase de continuación. La fase intensiva debe incluir un macrólido oral diario (preferiblemente azitromicina) junto con 3-12 semanas de amikacina intravenosa y uno o más de los siguientes: tigeciclina, imipenem o cefoxitina por vía intravenosa, guiados pero no dictado por los test de susceptibilidad a drogas. La duración de la terapia intensiva debe estar determinada por la gravedad de la infección, la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad del régimen. La fase de continuación debe incluir un macrólido oral diario (preferiblemente azitromicina) y amikacina inhalatoria, junto con 2-3 de los siguientes antibióticos orales adicionales: minociclina, clofazimina, moxifloxacina y linezolid guiados pero no dictado por los test de susceptibilidad a drogas (1,9). La enfermedad pulmonar MAC sensible a claritromicina debe tratarse con un régimen diario de antibióticos orales que debe contener un macrólido (preferiblemente azitromicina), rifampicina y etambutol. En presencia de evidencia radiológica de cavitación o infección severa o signos sistémicos de enfermedad debe considerarse un curso inicial de amikacina endovenosa. MAC no debe ser manejado con monoterapia o tratamiento trisemanal (1,9).

Considerando que se trata de un tratamiento por múltiples drogas y prolongado es prudente especialmente en el caso de MABSC monitorizar la toxicidad a drogas especialmente pérdida de audición, pérdida visual, insuficiencia renal y anormalidades en las pruebas de función hepática (9).

Si bien la ATS/IDSA considera que el tratamiento quirúrgico favorece la resolución clínica y microbiológica de la infección por MABSC (10), esto no es recomendable en pacientes que tienen una enfermedad pulmonar extensa como sucede en los pacientes con FQ por lo que no se considera habitualmente como parte del tratamiento a diferencia de muchos pacientes sin FQ (12).

La respuesta a tratamiento basada en el aclaramiento de esputo es mejor para MAC (oscila entre 45-75%), mientras

que la tasa de conversión para MABSC se informa en el rango de 40-50 %, sin embargo si se trata de una cepa de MAC resistente a claritromicina la tasa de conversión baja a 5-15 % (1).

MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS Y TRASPLANTE PULMONAR

La infección por MNT en pacientes con FQ es de particular relevancia durante el proceso de valoración de idoneidad para trasplante pulmonar. Por mucho tiempo fue considerada una contraindicación absoluta de trasplante pulmonar debido a la inmunosupresión que podría determinar una infección descontrolada, sin embargo series de distintos centros no han mostrado aumento de la morbilidad post-operatoria en pacientes con infección por MNT con respecto a pacientes libres de infección (13).

Un estudio diseñó un cuestionario aplicado en distintos centros de trasplante de Europa, Norteamérica y Australia sobre prácticas locales de contraindicación específica y manejo pre y post-trasplante. Si bien todos los centros evaluaron específicamente a los pacientes con FQ para la infección (MNT) antes del trasplante existen variaciones en las políticas adoptadas por los distintos centros. De un total de 21 centros sólo 4 consideraron que la infección con el complejo de *M. abscessus* en sí misma era una contraindicación absoluta para el listado de trasplantes. Más de la mitad (57%) declaró que no incluirían a un paciente con cultivos respiratorios positivos persistentes a pesar del tratamiento óptimo. La mayoría (76%) de los centros considera que la infección persistente por *M. abscessus complex* es una contraindicación relativa a la inclusión de otros factores adversos. Dieciocho centros requieren tratamiento previo al trasplante y 20 (95%) decidirían un cóctel de tratamiento peri-trasplante en el momento de la inclusión (13).

La US Cystic Fibrosis Foundation y la European Cystic Fibrosis Society en su consenso sobre el manejo de MNT recomienda que la presencia de una infección persistente de MABSC o MAC a pesar de una terapia óptima no es una contraindicación absoluta para la derivación a trasplante de pulmón, pero la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) considera la colonización con micobacterias virulentas o altamente resistentes como una contraindicación relativa para ser candidato a trasplante pulmonar(9).

CONCLUSIONES

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas ha ido en aumento con el paso de los años, especialmente en pacientes con FQ. Su rol en un paciente individual es difícil de determinar debido a que otros microorganismos presentes en pacientes con FQ pueden generar características clínicas o radiológicas similares. Ante esta dificultad diagnóstica la CFF y la ECFS generaron orientaciones para el diagnóstico y tratamiento que sin embargo se basan en evidencia de pacientes sin FQ. Actualmente se encuentran en desarrollo ensayos clínicos en pacientes con FQ para desarrollar un protocolo basado en la evidencia fácil de usar para el diagnóstico de la enfermedad por

MNT que se utilizará para todos los pacientes con FQ (PREDICT) y un algoritmo prospectivo para el tratamiento de MNT en CF (PATIENCE) (1).

Es importante considerar el diagnóstico de MNT en pacientes con FQ y solicitar por lo menos una vez al año muestras para frotis y cultivo para micobacterias y durante exacerbaciones que no respondan a tratamiento habitual. Se debe generar también trabajos que den cuenta de la experiencia en el diagnóstico y manejo de los pacientes con MNT en los países de América Latina.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Martiniano S, Davidson R, Nick J. Non tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis : Updates and the path forward. *Pediatr Pulmonol* 2017 ; 52: S29-S36.
2. Llerena C, Valbuena Y, Zabaleta A, Gómez T. Enfermedad pulmonar causada por complejo *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*. *Acta Med Colomb* 2017;42(1):26-29.
3. Lima CA, Gomes HM, Oeleman MA, Ramos JP, Caldas PC, Campos CE et al. Nontuberculous mycobacteria in respiratory samples from patients with pulmonary tuberculosis in the state of Rondonia, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013;108(4):457-62.
4. Monteiro JC, Lima KVB, Barretto AB, Furlaneto IP. Clinical aspects in patients with pulmonary infection caused by mycobacteria of the *Mycobacterium abscessus* complex in the Brazilian Amazon. *J Bras Pneumol* 2018;44(2):93-98
5. Parkins M, Flot R. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2015;14:293-304.
6. Hui SH, Noonan L, Chavada R. Post liposuction *Mycobacterium abscessus* surgical site infection in a returned medical tourist complicated by a paradoxical reaction during treatment. *Infect Dis Rep* 2015;7(4):6304.
7. Sousa PP, Cruz RC, Schettini AP, Westphal DC. *Mycobacterium abscessus* skin infection after tattooing –cas report. *An Bras Dermatol* 2015;90 (5):741-3.
8. Song JY, Jeong HW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ. An outbreak of post-acupuncture cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*. *BMC Infect Dis* 2006;13:6:6.
9. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nick JA et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71 Suppl 1:i1-22.
10. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An oficial ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(4):367-416.
11. Watres V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Rev Dec* 2012;CD010004. doi: 10.1002/14651858.CD010004.pub2.2016 .
12. Jarand J, Levin A, Zhang L, Huitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and Microbiologic Outcomes in Patients Receiving Treatment for *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Disease. *CID* 2011;52(5):565-571.
13. Tissot A, Thomas M, Corris P, Brodrie M. Non Tuberculous *Mycobacteria* infection and lung transplantation in cystic fibrosis: a worldwide survey of clinical practice. *BMC Pulm Med* 2018;18:86.