

Infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus complex*

Mycobacterium abscessus complex lung infection

ELIANA MALDONADO LARA, MD¹

Resumen

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son ubicuas. Factores del huésped, defectos del sistema inmunitario, alteraciones estructurales del parénquima pulmonar y factores medioambientales influyen en el desarrollo de la enfermedad. Se presenta el caso de un paciente que cumple con los criterios diagnósticos propuestos para infección pulmonar secundaria a una MNT de crecimiento rápido tipo *Mycobacterium abscessus complex*, que muestra una amplia resistencia intrínseca y requiere terapia antimicrobiana combinada basada en macrólidos y de larga duración, con unas bajas tasas de negativización de los cultivos de esputo.

Palabras clave: micobacterias no tuberculosas, *Mycobacterium abscessus complex*, macrólidos.

Abstract

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are ubiquitous. Factors of the host, defects of the immune system, structural alterations of the pulmonary parenchyma and environmental factors influence the development of disease. We present the case of a patient who meets the diagnostic criteria proposed for pulmonary infection secondary to a rapidly growing NTM type *Mycobacterium abscessus complex* which has a broad intrinsic resistance and requires combination antimicrobial therapy based on macrolides and long duration with low levels negativization rates of sputum cultures.

Key words: Non-tuberculous mycobacteria, *Mycobacterium abscessus complex*, Macrolides.

Introducción

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) son ubicuas, habitan los suelos, el agua potable y natural de piscinas y jacuzzis (1). El modo de transmisión es por vía inhalada del medio ambiente, la implantación traumática en procedimientos estéticos y en algunas revisiones consideran la transmisión hombre a hombre, aunque esta es la ruta menos probable (2). Generan biopelícula, por lo que son resistentes

¹Médico Internista. *Fellow* de Infectología. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia

Eliana Maldonado Lara. Correo electrónico: doctoraeliana21@hotmail.com

Recibido: 15/01/18. Aceptado: 15/03/18.

a muchos antibióticos y a la desinfección. Su hidrofobicidad le propicia aerosolización del agua y muchos de estos microorganismos son resistentes a las altas temperaturas y al pH bajo (2, 3). Factores del huésped tales como la susceptibilidad genética, los defectos del sistema inmune y las alteraciones estructurales del parénquima pulmonar (fibrosis quística, bronquiectasias) (4), así como factores medioambientales tales como humedad, altas temperaturas y sistemas de ducha pueden influir en el desarrollo de la enfermedad pulmonar (3, 5). Puede presentarse compromiso del sistema nervioso central (SNC), de la piel y de los tejidos blandos o diseminado (6). Las MNT se clasifican como de *crecimiento lento*; por ejemplo, *Mycobacterium avium complex*, entre muchas más; y de *crecimiento rápido*; como *M. abscessus complex*, con las subespecies *M. abscessus subsp. abscessus*, *M. abscessus subsp. massiliensis* y *M. abscessus subsp. bolletii* (2).

Caso clínico

Varón de 72 años residente en Apartadó, Antioquía, con tos de 2 meses de evolución, con expectoración purulenta no hemoptoica, además de fiebre, escalofríos, diaforesis y pérdida de peso de varios meses, con antecedente de tuberculosis (TB) pulmonar en 2002 y extabaquismo pesado. Se realiza baciloscopia positiva para BAAR +++. En el examen físico: afebril, con constantes vitales normales y peso de 42,7 kilos (índice de masa corporal [IMC]: 15,2), ruidos respiratorios disminuidos en ambas bases, roncus escasos y tos que moviliza secreciones. Inicialmente se considera cuadro compatible con TB pulmonar bacilífera, indicándose

imágenes del tórax, bioquímica sanguínea y prescripción de esquema antituberculoso tetraconjugado con HRZE (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) ajustado por peso.

La tomografía de tórax destaca lesión cavitada en el ápice derecho, presencia de atelectasia con pérdida de volumen y bronquiectasias que comprometen los segmentos basales y el lóbulo medio (**Figura 1**). Al terminar la primera fase, la baciloscopia de control persiste positiva +++, a la espera de identificación del primer cultivo; se suspende terapia antituberculosa y se toma muestra para segundo cultivo.

Se documenta por 2 cultivos de diferente siembra el aislamiento microbiológico de *M. abscessus complex* (no fue posible identificar la subespecie), hospitalizándose al paciente para manejo antimicrobiano endovenoso con amikacina, claritromicina y meropenem, por la no disponibilidad de imipenem o cefoxitina. Ulteriormente, ante la presencia de flebitis marcada en extremidades superiores se cambia la claritromicina por azitromicina para mejor tolerabilidad. El paciente presenta negativización del esputo a los 4 meses del tratamiento antibiótico mencionado, con una recuperación muy lenta de su estado nutricional. El reporte de identificación microbiológica del Instituto Nacional de Salud confirma la presencia de *M. abscessus*.

Discusión

El *M. abscessus complex* inicialmente genera un cuadro indolente, pero que progresa causando síntomas persistentes y disminución de la función respira-

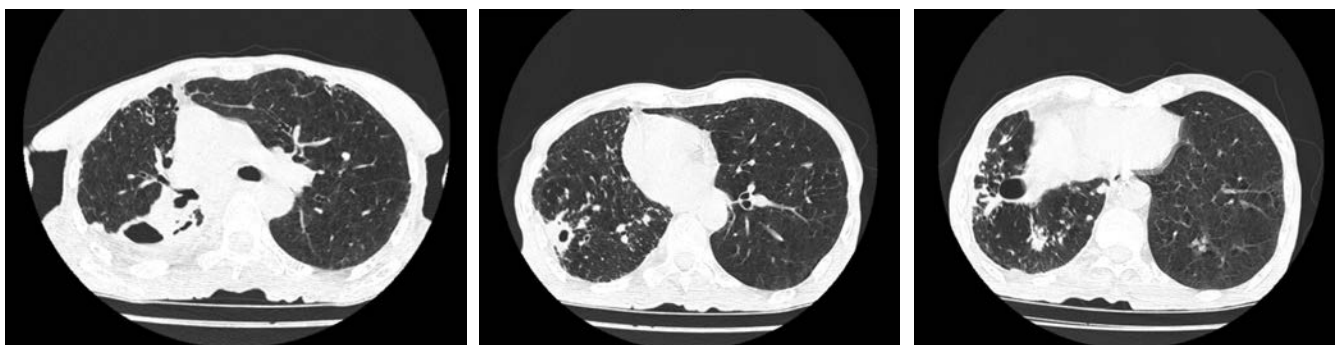


Figura 1. Imágenes de tomografía axial de tórax de alta resolución, con lesión cavitada en LSD, con pérdida de volumen y bronquiectasias en el lóbulo medio.

toria (6). No hay diferencias clínicas ni radiológicas en el curso de las infecciones pulmonares por *Mycobacterium tuberculosis* versus las MNT (7); a su vez, tampoco hay diferencias en la presentación del compromiso pulmonar entre las subespecies de *M. abscessus complex*. Por tanto, es obligatoria la búsqueda del agente etiológico para evitar tratamientos innecesarios (1), como se evidenció en el presente caso, donde las baciloscopias persistían positivas. El *M. abscessus complex* es el más resistente de las especies de MNT, lo que resulta en limitadas opciones de tratamiento y falla terapéutica (8) a los clásicos antituberculosos y a la gran mayoría de antibióticos, debido a una pared celular impermeable por su hidrofobicidad, bombas de eflujo, sistemas modificadores de enzimas y genes de expresión de resistencia (4, 9). Este complejo de bacterias es sensible *in vitro* a la amikacina, a la cefoxitina, al imipenem y a los macrólidos como la claritromicina y la azitromicina, los cuales, de hecho, son los únicos agentes activos de administración oral, con una duración de tratamiento de 12 meses después de la negativización de los cultivos (3, 4). En algunos contextos se propone el manejo quirúrgico en conjunto con una mejor respuesta en cuanto a la conversión del esputo (10). Datos recientes muestran sensibilidad *in vitro* a la rifabutin a diferencia de la rifampicina, incluso en cepas con resistencia a los macrólidos (11), y que la combinación de claritromicina más vancomicina es sinérgica *in vitro* (12). Las tasas de conversión del esputo son variables, entre el 40 % y el 80 % (13). En un metaanálisis publicado recientemente, que incluyó 1533 pacientes, los esquemas basados en macrólidos alcanzaron la conver-

sión negativa y sostenida del esputo en un 34 % de los casos; allí mismo mencionan cómo los resultados del tratamiento de una infección por *M. abscessus* subsp. *abscessus* presuntamente sensible son peores comparados con los resultados descritos para las infecciones por tuberculosis multirresistentes (TB-MR) y similares a los de las tuberculosis extensamente resistentes (TB-XDR), *M. abscessus* subsp. *massiliensis* con resultados similares a los de la TB-MR (14).

Los pacientes con enfermedad pulmonar cavitaria preexistente o bronquiectasias pueden ser colonizados por diferentes microorganismos, pero deben cumplir los criterios ATS (**Tabla 1**) para tener claridad sobre el beneficio de un tratamiento de la larga duración y con efectos colaterales (15). Se ha descrito que el bajo IMC, el compromiso pulmonar bilateral y el patrón fibrocavitario son predictores de progresión de la enfermedad (13).

Dado que los macrólidos son la piedra angular del tratamiento, es crucial identificar la subespecie, debido a la resistencia a este grupo de antibióticos asociada con el gen *erm* (*erythromycin ribosomal methylase*), que está presente en todas las subespecies del complejo, pero no es funcional para *M. abscessus* subsp. *massiliense*, a diferencia de *M. abscessus* subsp. *abscessus*, en donde puede modificar la respuesta al tratamiento (16-18). En datos más recientes, se ha evidenciado que el gen *rrl* confiere resistencia de nivel bajo-medio a la claritromicina y usualmente no es secuenciado (19). Además, hay que tener en cuenta que el microorganismo puede aparecer inicialmente susceptible *in vitro*, pero no responder a los macrólidos *in vivo* (5).

Tabla 1. Diagnóstico de la enfermedad pulmonar por MNT (16)

La Sociedad Americana del Tórax (ATS) propone los siguientes criterios:	
Clínico	Tos, fatiga, pérdida de peso, fiebre, hemoptisis y dolor torácico
Radiológico	Radiografía de tórax con opacidades cavitarias, opacidades nodulares pequeñas o ambas, con o sin bronquiectasias Tomografía de tórax de alta resolución, con bronquiectasias multifocales, con o sin pequeños nódulos, patrón en árbol en gemación y cavitaciones
Microbiológico	Dos o más cultivos de esputo positivos; o Un cultivo positivo de lavado broncoalveolar; o Histopatología con inflamación granulomatosa secundaria con cultivo compatible

La aproximación inicial rápida y económica se realiza mediante una baciloscopia, pero cabe aclarar que no diferencia el complejo *Mycobacterium tuberculosis* de las MNT. Por tanto, el diagnóstico definitivo se hace mediante cultivos en medio líquido o sólido, con el problema del tiempo en cuanto a resultados, entre 6 a 8 semanas, por lo que se complementa con técnicas moleculares que agilizan los tiempos de diagnóstico. Hasta el momento, la identificación se hace por métodos moleculares mediante la secuenciación de genes. El GenoType NTM-DR (Hain Lifescience, Nehren, Alemania) es una prueba prometedora, que determina en forma simultánea la subespecie y la resistencia a macrólidos y aminoglucósidos (20). En el estudio de Harada y colaboradores, las proporciones de mejoría radiológica y la conversión del esputo y cultivo a la negatividad durante el período de seguimiento fueron mayores en pacientes con infecciones por *M. abscessus* subsp. *massiliensis* que en aquellos con infecciones por *M. abscessus* subsp. *abscessus*; es decir, una respuesta más favorable en el primer caso (21). Dada la importante carga sobre la morbilidad atribuida al *M. abscessus complex* en la enfermedad pulmonar, es importante enfocarse en mejorar la calidad de vida y en optimizar la funcionalidad del paciente más que en un resultado netamente microbiológico (1).

Referencias

- Koh WJ, Stout JE, Yew WW. Advances in the management of pulmonary disease due to *Mycobacterium abscessus* complex. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2014;18(10):1141-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0134>.
- Johnson MM, Odell JA. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis*. 2014;6(3):210-20.
- Kwon YS. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Korean J Med*. 2012;82(3):274.
- Medjahed H, Gaillard JL, Reytrat JM. *Mycobacterium abscessus*: a new player in the mycobacterial field. *Trends Microbiol* [Internet]. 2010;18(3):117-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2009.12.007>.
- Aksamit TR, Philley JV, Griffith DE. Nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease: The top ten essentials. *Respir Med* [Internet]. 2014;108(3):417-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.09.014>.
- Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* Complex Infections in Humans. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2015;21(9):1638-46. Disponible en: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/21/9/14-1634_article.htm.
- Koh WJ, Yu CM, Suh GY, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, et al. Pulmonary TB and NTM lung disease: comparison of characteristics in patients with AFB smear-positive sputum. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(9):1001-7.
- Obregón-Henao A, Arnett KA, Henao-Tamayo M, Massoudi L, Creissen E, Andries K, et al. Susceptibility of *Mycobacterium abscessus* to antimycobacterial drugs in preclinical models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(11):6904-12.
- Nessar R, Cambau E, Reytrat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: A new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(4):810-8.
- Koh WJ, Jeong BH, Kim SY, Jeon K, Park KU, Jhun BW, et al. Mycobacterial Characteristics and Treatment Outcomes in *Mycobacterium abscessus* Lung Disease. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;64(3):309-16. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/ciw724>.
- Aziz DB, Low JL, Wu ML, Gengenbacher M, Teo JWP, Dartois V, et al. Rifabutin Is active against *Mycobacterium abscessus* Complex. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(6).
- Mukherjee D, Wu ML, Teo JWP, Dick T. Vancomycin and Clarithromycin Show Synergy against *Mycobacterium abscessus* In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12).
- Park J, Cho J, Lee CH, Han SK, Yim JJ. Progression and Treatment Outcomes of Lung Disease Caused by *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense*. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017;64(3):301-8. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/ciw723>
- Pasipanodya JG, Ogbonna D, Ferro BE, Magombedze G, Srivastava S, Deshpande D, et al. Systematic review and meta-analyses of the effect of chemotherapy on pulmonary *Mycobacterium abscessus* outcomes and disease recurrence. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(11):AAC.01206-17. Disponible en: <http://aac.asm.org/lookup/doi/10.1128/AAC.01206-17>
- Alvarez-Uria G. Lung disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(3):251-6.
- McShane PJ, Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria current state and new insights. *Chest*. 2015;148(6):1517-27.
- Benwill JL, Wallace RJ Jr. *Mycobacterium abscessus*: challenges in diagnosis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2014;27(6):506-10. Disponible en: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001432-201412000-00007>.
- Brown-Elliott BA, Vasireddy S, Vasireddy R, Iakhiaeva E, Howard ST, Nash K, et al. Utility of sequencing the erm(41)

- gene in isolates of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* with low and intermediate clarithromycin MICs. *J Clin Microbiol.* 2015;53(4):1211-5.
19. Rubio M, March F, Garrigó M, Moreno C, Español M, Coll P. Inducible and acquired clarithromycin resistance in the mycobacterium abscessus complex. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140166.
 20. Kehrmann J, Kurt N, Rueger K, Bange FC, Buer J. GenoType NTM-DR for Identifying *Mycobacterium abscessus* Subspecies and Determining Molecular Resistance. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1653-5.
 21. Harada T, Akiyama Y, Kurashima A, Nagai H, Tsuyuguchi K, Fujii T, et al. Clinical and microbiological differences between *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium massiliense* lung diseases. *J Clin Microbiol.* 2012;50(11):3556-61.