

Enfermedad pulmonar causada por complejo *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*

Pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex and *M. abscessus*

CLAUDIA LLERENA, YANELY ANGÉLICA VALBUENA,
ANGIE PAOLA ZABALETA, TATIANA GÓMEZ • BOGOTÁ, D.C. (COLOMBIA)

Resumen

Introducción: después del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, las principales especies de micobacterias causando enfermedad pulmonar son el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y *Mycobacterium abscessus*, el tratamiento es prolongado, presentan un amplio perfil de resistencia y algunas veces es necesaria la resección quirúrgica del tejido, dificultando la curación de algunos casos.

Objetivo: realizar un análisis de los casos a los que se les aisló de muestras pulmonares MAC y *M. abscessus* en el periodo de 2012-2014 en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia.

Material y métodos: se realizó un estudio de serie de casos de 42 personas a las que se les aisló de muestras pulmonares MAC y *M. abscessus*, los cuales fueron identificados mediante pruebas fenotípicas y genotípicas. La fuente de información fue el Formato Único de Vigilancia de las Micobacterias que se recibe con cada uno de los aislados que llegan al INS. Se analizaron las variables edad, sexo, tipo de muestra y presencia de factores de riesgo.

Resultados: en 32 de los casos se identificó MAC y en 10 *M. abscessus* como agente etiológico causante de enfermedad pulmonar, 26 (61.9%) de los casos tenían entre 51 y 86 años. Los principales factores de riesgo fueron: antecedente de tratamiento antituberculosis 16 (38.1%) y persona con VIH 7 (16.7%) y sin factor de riesgo 9 (21.2%) casos.

Discusión: este trabajo reporta como agente etiológico MAC y *M. abscessus* en personas mayores de 50 años sin factores de riesgo, con antecedentes de tuberculosis, indicando que se debe fortalecer la realización de cultivo e identificación de especie en éstas para que tengan un adecuado diagnóstico y tratamiento. (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 26-29).

Palabras clave: micobacterias no tuberculosas, complejo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium abscessus*, enfermedad pulmonar.

Abstract

Introduction: after the *Mycobacterium tuberculosis* complex, the main species of mycobacteria causing lung disease are *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium abscessus*. The treatment is prolonged; they present a broad resistance profile and sometimes the surgical resection of the tissue is necessary, making healing difficult in some cases.

Objective: to perform an analysis of the cases to which MAC and *M. abscessus* were isolated from pulmonary samples in the period from 2012 to 2014 in the National Reference Laboratory of Colombia.

Materials and Methods: a case series study of 42 individuals to whom MAC and *M. abscessus* were isolated from pulmonary samples that were identified by phenotypic and genotypic tests, was carried out. The source of information was the unique format of surveillance of mycobacteria that is received with each of the isolates that come to the National Health Institute. The variables age, sex, type of sample and presence of risk factors were analyzed.

Results: in 32 patients MAC was identified as etiological agent causing pulmonary disease and in 10 cases, *M. abscessus* was the agent. 26 (61.9%) of the patients were between 51 and 86 years of age. The main risk factors were: antecedent of anti-tuberculosis treatment in 16 (38.1%), 7 with HIV (16.7%) and without risk factor 9 cases (21.2%). (*Acta Med Colomb* 2017; 42: 26-29).

Keywords: nontuberculous mycobacteria, *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium abscessus*, pulmonary disease.

Bacteriólogas: Claudia Llerena-Polo, Yanely Angélica Valbuena-Arias, Angie Paola Zabaleta, Tatiana Gómez: Bacteriólogas, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, D.C. (Colombia).
Correspondencia: Yanely Angelica Valbuena. Bogotá, D.C. (Colombia).
E-mail: yvalbuena@ins.gov.co
Recibido: 23XII/2015 Aceptado: 2/XI/2016

Introducción

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) se encuentran distribuidas ampliamente en el ambiente de forma saprofitas; son responsables de una gran variedad de procesos patológicos como la enfermedad pulmonar que en algunos casos llega a ser obstructiva crónica, también causan linfadenitis, infecciones en piel y tejidos blandos, entre otros (1).

Después del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, las principales especies de micobacterias descritas causando enfermedad pulmonar son el complejo *Mycobacterium avium* (MAC) y *Mycobacterium abscessus*, afectan individuos inmunocomprometidos o con antecedentes pulmonares como bronquiectasias, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tuberculosis (TB); la presencia de esta última, dificulta la identificación temprana del agente etiológico debido a que en el mundo el 95% de los casos clasificados como TB son producidos por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* y la primer aproximación a la identificación de especie es la coloración de muestras clínicas o cultivos para evidenciar los bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) con lo que no se puede hacer diferenciación real del patógeno (2, 3).

El tratamiento de la enfermedad producida por MAC y *M. abscessus* es prolongado, algunas veces requiere de resección quirúrgica del tejido, los antibióticos útiles generalmente presentan poca eficacia debido a que estos microorganismos tienen un amplio perfil de resistencia, dificultando la curación en algunos casos (2).

Estudios recientes reportan que el *M. abscessus* es causante de más de 80% de los casos de enfermedad pulmonar por micobacterias de rápido crecimiento; inicia generalmente de forma asintomática y puede llegar a producir bronquiectasias fibronodulares o lesiones cavitarias; durante el proceso de infección se forman cordones similares a los observados por el complejo *M. tuberculosis* en cultivo líquido; éstos evitan la respuesta inmune de los fagocitos y favorecen la multiplicación continua y no controlada permitiendo la formación de abscesos, el daño en el tejido, así como la diseminación y necrosis (2, 4, 5).

En el caso de la infección por MAC, es la especie causante de enfermedad pulmonar más común, produce bronquiectasias nodulares o enfermedad fibrocavitada apical, también se asocia al síndrome de Lady Windermere; afecta personas inmunosuprimidas, sanas con o sin antecedentes de enfermedades pulmonares de base; puede producir insuficiencia respiratoria, o conducir a enfermedad diseminada, complicando el diagnóstico y el tratamiento, y en algunos casos la muerte (2, 6).

Mundialmente la incidencia de micobacteriosis varía entre 0.7-1.8 por 100 000 habitantes, en Colombia esta patología no se incluye dentro de la notificación al Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila); es decir, que no se cuenta con datos nacionales de incidencia. García y colaboradores describieron en 2010 las principales especies de MNT en patologías de piel y tejidos blandos que

registraba el Instituto Nacional de Salud (INS), las especies identificadas fueron *M. chelonae* (57.5%), *M. fortuitum* (24.2%) y *M. abscessus* (18.2%); en 2014 Montúfar y colaboradores publicaron un estudio que involucró la población de un hospital de alta complejidad, en el cual se reportó que 2.13% de los casos presentó enfermedad pulmonar asociada con la presencia de una MNT, las especies más frecuentes fueron MAC (35.29%), *M. abscessus* (17.65%) y *M. chelonae* (11.76%) (1, 7, 8).

El Laboratorio de Micobacterias de la Dirección Redes en Salud Pública del INS realiza la vigilancia de las MNT mediante la identificación de especie teniendo en cuenta las recomendaciones de la Sociedad Torácica Americana para definición de los casos (9).

El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio de serie de casos de las personas de las que se recibió aislamientos identificados como MAC y *M. abscessus* en el periodo de 2012-2014 en el Laboratorio Nacional de Referencia.

Material y métodos

Se realizó un estudio de serie de casos, se incluyeron 42 personas a las que se les aisló de muestras pulmonares MAC y *M. abscessus*, los cuales se identificaron mediante pruebas fenotípicas (bioquímicas, enzimáticas, de inhibición y crecimiento), y genotípicas (Genotype CM®), durante el periodo definido. Aquellos casos que no pudieron ser confirmados no fueron considerados en este análisis.

La fuente de datos fue la información contenida en el Formato Único de Vigilancia de las Micobacterias que se recibe con cada uno de los aislados que llega al INS.

Se analizaron las variables de: edad, sexo, tipo de muestra y presencia de factores de riesgo (antecedente de tratamiento antituberculosis, infección concomitante con el VIH, comorbilidades como EPOC, diabetes, otros factores inmunosupresores y desnutrición). Se calcularon proporciones para estas variables y para determinar diferencia estadística se realizó una prueba de comparación de proporciones y se consideró significativa cuando p fue menor de 0.05 con una confianza del 95%.

La tabulación y análisis de la información se realizó mediante las herramientas Excell® y Epidat 3.1.

Resultados

Durante los años analizados se identificaron en el Laboratorio Nacional de Referencia 57 casos de micobacteriosis pulmonar, en 73.7% de estos casos fueron reconocidos como agentes etiológicos MAC y *M. abscessus*.

En 32 casos se confirmó MAC, cinco en el año 2012, siete en 2013 y 20 en 2014, existiendo diferencias estadísticamente significativas del número de casos que se identificaron en 2014, comparado con 2012 ($p=0.0003$). Las edades de las personas oscilaban entre cinco y 86 años con una mediana de 55, el 56.2% de los casos estaba entre los 51-86 años, y 50% era de sexo femenino. Los factores de riesgo más comunes registrados en el Formato Único de Vigilancia

de las Micobacterias fueron: antecedente de tratamiento antituberculosis 12 (37.5%) y persona que vivían con VIH 7 (21.9%) (Tabla 1).

En 10 (30.3%) casos el agente etiológico fue *M. abscessus*, uno en el año 2012, tres en 2013 y seis en 2014, no se observaron diferencias estadísticamente significativas del número de casos que se identificaron en 2014, comparado con 2012 ($p=0.0608$). Las edades de las personas oscilaban entre 0 y 88 años con una mediana de 59, el 80% de los casos estaba en el rango de 51 a 88 años, hubo diferencias significativas en la presencia de casos por sexo, presentándose más en hombres ($p=0.0253$). El factor de riesgo más frecuente fue antecedente de tratamiento antituberculosis en 4 (40%) casos (Tabla 1).

Discusión

En el presente análisis se observa que del año 2012 a 2014 se ha incrementado el número de casos identificados de *MAC*

y *M. abscessus* en Colombia, como patógenos causantes de enfermedad pulmonar en más del 50% con respecto a 2012, esto puede deberse a un uso mayor del cultivo como método de diagnóstico y la utilización de técnicas moleculares que permiten la tipificación de especie en menor tiempo, comparado con métodos convencionales (pruebas bioquímicas y enzimáticas). Prevots y colaboradores registraron un incremento de infecciones causadas por MNT de 8.4% en los Estados Unidos durante los años 1997 a 2003 (10). Albayrak y colaboradores realizaron una descripción en Turquía durante los años 2009 y 2010 de la distribución de MNT en 75 aislados, encontrando que 9 (12%) de los casos fueron *MAC* y 14 (18.7%) *M. abscessus* (11); en este estudio se encontró que los casos de enfermedad pulmonar por *MAC* fueron 32 (76.2%) y por *M. abscessus* 10 (23.8%). Las proporciones en nuestro país son mayores, esto posiblemente se debe a que este trabajo analiza los casos que llegaron al Laboratorio Nacional de Referencia (LNR) en

Tabla 1. Casos de enfermedad pulmonar causados por complejo *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abscessus* durante los años 2012 a 2014.

Año	<i>MAC</i> n (%) Tipo de muestra	<i>Mycobacterium abscessus</i> n (%) Tipo de muestra	Total n (%)
2012	5 (15.6) esputos	1 (10) esputos	6 (14.3)
2013	6 (18.8) esputos 1 (3.1) LBA	3 (30) esputos	9 (21.4) esputos 1 (2.4) LBA
2014	14 (43.8) esputos 4 (12.5) LBA 2 (6.2) aspirados gástricos	5 (50) esputos 1 (10) aspirados gástricos	19 (45.2) esputos 4 (9.5) LBA 3 (7.2) aspirados gástricos
TOTAL:	32 (62.7)	10 (30.3)	42 (100)
Edad			
0-10	2 (6.3)	1 (10)	3 (7.1)
21-30	2 (6.3)	1 (10)	3 (7.1)
31-40	4 (12.4)		4 (9.6)
41-50	6 (18.8)		6 (14.3)
51-60	8 (25.0)	1 (10)	9 (21.4)
61-70	4 (12.5)	5 (50)	9 (21.4)
71-80	4 (12.5)	2 (20)	6 (14.3)
81-90	1 (3.1)		1 (2.4)
Sin dato	1 (3.1)		1 (2.4)
Sexo			
Femenino	16 (50)	2 (20)	18 (42.9)
Masculino	16 (50)	8 (80)	24 (57.1)
Factor de riesgo			
Antecedente de tratamiento antituberculosis	12 (37.5)	4 (40.0)	16 (38.1)
VIH	7 (21.9)		7 (16.7)
EPOC	1 (3.1)		1 (2.4)
Desnutrición	1 (3.1)		1 (2.4)
Antecedente de tratamiento antituberculosis y otros factores inmunosupresores	1 (3.1)		1 (2.4)
Antecedente de tratamiento antituberculosis y VHI	1 (3.1)		1 (2.4)
Antecedente de tratamiento antituberculosis, VHI y desnutrición	1 (3.1)		1 (2.4)
VIH y desnutrición	1 (3.1)		1 (2.4)
EPOC y desnutrición	3 (9.4)		3 (7.1)
Diabetes y embarazo	1 (3.1)		1 (2.4)
Sin factor de riesgo	3 (9.5)	6 (60)	9 (21.2)

un periodo de tres años; adicionalmente las características de patogenicidad y adaptabilidad de estos microorganismos están permitiendo su diseminación y patogénesis con mayor frecuencia en la comunidad (10, 11).

El estudio de Prevots analizó cuatro sistemas integrados de salud de los Estados Unidos durante los años 2004-2006, reportó que la especie de MNT más aislada en cultivos de muestras de origen pulmonar fue *MAC* que varió de 79-86%, seguido de *M. abscessus* entre 5.2-19.2%, la mayoría de estos casos se presentaron en personas mayores de 60 años, el 3.4% tenía VIH y 35.5% se presentó en mujeres con EPOC. Al comparar estos datos con nuestro estudio, se encuentra que los patógenos predominantes causantes de enfermedad pulmonar son los mismos; en cuanto al grupo de edad más afectado en Colombia son personas mayores de 50 años, lo que podría estar asociado a la presencia de comorbilidades que favorecen el desarrollo de la infección y por ende la enfermedad (10).

Una revisión realizada por Simons y colaboradores en Asia, refiere que las especies de MNT identificadas con más frecuencia en infecciones del tracto respiratorio, eran *MAC* 67% y *M. abscessus* 16%, los casos reportados se presentaban en personas con edades entre los 50 y 70 años, una tercera parte de éstos tenía antecedente de tuberculosis. Al comparar estos datos con los obtenidos en este estudio, se encuentra que son similares debido a que se confirmó a *MAC* y *M. abscessus* en 50% como causante de enfermedad, las medianas de edad halladas son cercanas a las reportadas por otros autores, en 45.3% de los casos se registró como factor de riesgo el antecedente de tratamiento antituberculosis, lo que demuestra que se debe implementar de forma rutinaria la siembra de estas muestras en medios de cultivo para tener la identificación de especie que permitan un adecuado diagnóstico y tratamiento del agente causal de la enfermedad pulmonar.

Se debe considerar que las personas con antecedente de tuberculosis pulmonar presentan daños irreversibles y son susceptibles a la infección por MNT, adicionalmente, en los casos donde el antecedente se suma a la presencia de inmunosupresión, es posible tener infecciones mixtas en las cuales estas micobacterias prevalecerán por su perfil de resistencia a los fármacos antituberculosis; por eso es fundamental que ante la presencia de un cultivo positivo para BAAR, siempre se realice identificación de especie (12, 13).

Dentro de las actividades de vigilancia de las MNT que realiza el LNR, se tiene establecido que ante la sospecha de micobacteriosis se tomen dos muestras en diferentes momentos con el fin de lograr la confirmación del agente etiológico, especialmente en aquellas muestras que tienen riesgo de contaminación por micobacterias ambientales, durante los años de esta revisión, sólo se logró confirmar el agente etiológico en 50% de los casos, por tal motivo se requiere documentar más la evidencia existente para que tanto clínicos como microbiólogos trabajen articu-

ladamente y aumentar el número de casos confirmados e identificados.

Se debe continuar con la vigilancia de las MNT la cual se fortalecería si se considera la inclusión de esta patología dentro de las actividades de notificación obligatoria a través del Sivigila, debido a que puede haber más personas afectadas pero el cultivo no llega al LNR para identificación de especie. Este trabajo demuestra que el aumento de casos es estadísticamente significativo en personas con y sin factores de riesgo, además porque a pesar de que el LNR realiza la identificación de especie, no se conoce la verdadera prevalencia e incidencia de estas micobacterias en el país.

Declaración de fuentes de financiación y posibles conflictos de interés

Financiación. Este trabajo fue financiado por el Instituto Nacional de Salud de Colombia en el marco de las actividades de vigilancia de las micobacterias.

Conflicto de intereses. Los autores del artículo declaramos que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses financieros, académicos o personales. Los autores declaramos no haber recibido ningún beneficio de patrocinadores o alguna compañía farmacéutica.

Agradecimientos

A los compañeros profesionales y de apoyo técnico administrativo de las Secretarías de Salud del país de donde se recibieron los aislamientos, y el Laboratorio de Micobacterias del INS

Referencias

1. Farga V, Caminero J. Tuberculosis, 3ra edición. Editorial Mediterráneo, Santiago y Buenos Aires, 2011.
2. Camarena J, González R. Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; **29**(Supl 5): 66-75.
3. Garzón M, Naranjo O, Sierra C, Llerena C, Orjuela D. Bacteriología del *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas. Manual de procedimientos. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2001
4. Han X, Jacobson K. Rapidly growing mycobacteria: clinical and microbiologic studies of 115 cases. *Am J Clin Pathol*. 2007; **128**: 612-21.
5. Bernuta A, Herrmann J, Kissa K, Dubremetz J, Gaillard J, Lutfallah G, et al. *Mycobacterium abscessus* cording prevents phagocytosis and promotes abscess formation. *Proc Natl Acad Sci* 2014; **111**(10): E943-52.
6. Saldías F, Tirapegui F, Diaz O. Infección pulmonar por *Mycobacterium avium* complex en el huésped inmunocompetente. *Rev Chil Enf Respir* 2013; **29**: 162-167.
7. García L, Garzón M, Orjuela D, Mejía G, Llerena C. Micobacterias No Tuberculosas Asociadas a Procedimientos de mesoterapia en Colombia, 2004-2007. *Infectio*. 2010; **14**(2): 93-96.
8. Montúfar F, Madrid C, Montufar M, Aguilar C, Saldarriaga C, Mesa M, et al. Caracterización de pacientes hospitalizados con infecciones causadas por micobacterias no tuberculosas, en un hospital de alta complejidad en Colombia. *Infectio*. 2014; **18**(4): 135-142.
9. Griffith D, Aksamit T, Brown-Elliott B, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of non-tuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; **175**(4): 367-416.
10. Prevots D, Shaw P, Strickland D, Jackson L, Raebel M, Blosky M. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; **182**(7): 970-6.
11. Albayrak N, Simsek H, Sezen F, Arslantürk A, Tarhan G, Ceyhan I. Evaluation of the distribution of non-tuberculous mycobacteria strains isolated in National Tuberculosis Reference Laboratory in 2009-2010, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2012; **46**(4): 560-7.
12. Simons S, Van Ingen J, Hsueh PR, Van Hung N, Dekhuijzen PN, Boeree MJ. Nontuberculous mycobacteria in respiratory tract infections, eastern Asia. *Emerg Infect Dis*. 2011; **17**(3): 343-9.
13. Hongfei D, Xuerui H, Jing W, Naihui C. *Mycobacterium abscessus* lung disease in a patient with previous pulmonary tuberculosis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2012; **43**(4): 959-63.