

ORIGINAL BREVE

Infección por micobacterias no tuberculosas en pacientes con bronquiectasias no causadas por fibrosis quística[☆]

E. Martínez-Cerón^a, C. Prados^{a,*}, L. Gómez-Carrera^a, J.J. Cabanillas^a,
G. López-López^b y R. Álvarez-Sala^a

^a Servicio de Neumología, Hospital La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital La Paz, Madrid, España

Recibido el 31 de mayo de 2011; aceptado el 11 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 26 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Micobacterias no
tuberculosas;
Bronquiectasias;
Colonización
bronquial;
Tratamiento

Resumen

Objetivo: Conocer la prevalencia y características de la infección por micobacterias no tuberculosas en enfermos con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes adultos con bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística con un seguimiento de al menos dos años.

Resultados: Se incluyeron 68 pacientes, 50 mujeres (73,5%), con una edad media de $63,31 \pm 16,2$ años. La etiología más frecuente fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (28 pacientes, 41,2%) con una afectación leve-moderada y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (70,6%). Siete pacientes (10,3%) presentaron infección por micobacterias no tuberculosas, tratándose de *Mycobacterium avium complex* en 6 ocasiones (7,35%). Cuatro (57,14%) pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano específico. En los enfermos infectados fue menor la frecuencia de *P. aeruginosa* y el uso de corticoides inhalados. No hubo diferencias espirométricas significativas entre los pacientes infectados por micobacterias no tuberculosas y los no infectados.

Conclusiones: Las bronquiectasias no relacionadas con la fibrosis quística podrían considerarse un factor de riesgo para la infección por micobacterias no tuberculosas.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-tuberculous
mycobacteria;
Bronchiectasis;
Bronchial
colonization;
Treatment

Non-tuberculous mycobacterial infection in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasias

Abstract

Aims: To know the characteristics and prevalence of non-tuberculous mycobacterial infection infection in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis.

Patients and methods: A retrospective descriptive study of NCFB adult patients whose disease had been followed-up for at least two years was performed.

☆ Este trabajo ha sido premiado a la mejor Comunicación sobre enfermedades infecciosas en el Congreso de Neumomadrid de 2010.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: conchaprados@gmail.com (C. Prados).

Results: A total of 68 subjects were included, 50 females (73.5%), with mean age of 63.31±16.2 years. The most frequent etiology of the non-cystic fibrosis bronchiectasis was COPD in 28 cases (41.2%) with a light-moderate pulmonary involvement and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) colonization (70.6%). Seven patients (10.3%) had MNT infection, six of whom had *Mycobacterium avium complex* (7.35%). Four patients (57.14%) were treated. In the infected patients, *P. aeruginosa* and the use of inhaled steroids were observed with less frequency. There were no significant differences between the infected and non-infected patients in relation to spirometric values.

Conclusions: The non-cystic fibrosis bronchiectasis could be considered a risk factor for non-tuberculous mycobacterial infection.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Llamamos micobacterias no tuberculosas (MNT) a todas aquellas que no se engloban en el grupo de las *Mycobacterium tuberculosis complex* y *Mycobacterium leprae*^{1,2}. Su forma de transmisión es poco conocida, aunque algunos estudios indican que el contagio persona-perso-
nra es muy poco frecuente, sobre todo en huéspedes inmunocompetentes³⁻⁵. En las últimas décadas se ha comprobado un incremento de las MNT como patógenos en enfermos inmunocompetentes en Norte América⁵, así como una probable asociación entre estos microorganismos y las bronquiectasias en mujeres jóvenes, no fumadoras^{2,5}. Este incremento en la prevalencia de la infección causada por MNT se ha asociado con la mayor frecuencia de pacientes inmunodeprimidos, la mejoría en los métodos diagnósticos, la mayor supervivencia de la población susceptible y el incremento a exposiciones ambientales⁶. De todas las MNT, *Mycobacterium avium complex* (MAC), *Mycobacterium kansasii* y algunas de crecimiento rápido, como *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium fortuitum* (*M. fortuitum*), son las especies que se asocian con más frecuencia a enfermedad pulmonar¹.

Las MNT pulmonares se pueden dividir en dos formas clínicas, «primarias» que inciden en pacientes con pulmón previamente sano y «secundarias» que afectan a enfermos con pulmón previamente enfermo (lesiones fibrocavitarias, enfisema, neumoconiosis) con bronquiectasias (BQ)⁷. En estudios recientes se describe una mayor prevalencia de infección por MNT en enfermos con BQ^{4,5,7}.

En nuestro medio disponemos de estudios referentes a la prevalencia de infección por MNT en pacientes con fibrosis quística (FQ)^{4,5}, sin embargo son escasos los relativos a enfermos con BQ no relacionados con FQ (BQNFQ). Con este estudio nos propusimos analizar la frecuencia de la infección por MNT y las características de la misma en pacientes con BQNFQ en una consulta especializada.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, de los pacientes atendidos en una consulta especializada entre 1999 y 2009. Los pacientes incluidos presentaban una edad superior a 14 años y estaban diagnosticados de BQNFQ con un seguimiento de al menos dos años. Se consideró infección por MNT a la presencia de estos microorganismos en las vías respiratorias, en presencia de clínica indicativa de infección

pulmonar ni cambios radiológicos y colonización cuando se aislaban MNT en ausencia de clínica sugestiva y estabilización radiológica⁸.

En cada revisión, practicada trimestralmente, se realizó un estudio microbiológico de esputo, para la detección de bacterias, hongos y micobacterias y un estudio de la función respiratoria con espirometría y curva flujo-volumen. Otras pruebas complementarias, como por ejemplo, radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax o analítica, se solicitaron según las circunstancias de cada enfermo.

Se registraron las características epidemiológicas de los pacientes, incluyendo la edad, el sexo, el diagnóstico causal de las BQ, así como con los resultados de los análisis microbiológicos de esputo, espirométricos y los tratamientos que seguían (broncodilatadores, corticoides inhalados, azitromicina). El empleo de broncodilatadores y corticoides inhalados se instauró en base a pruebas funcionales positivas, necesidad de esteroides sistémicos en alguna reagudización previa o por hiperreactividad bronquial clínica. El diagnóstico de la infección por MNT y su tratamiento se hizo siguiendo los criterios de la ATS⁸.

Se efectuó un estudio descriptivo general de las características de los pacientes y de las variables recogidas expresándolos como porcentajes, o como medias y desviaciones estándar. Se analizó la relación hipotéticamente existente entre la presencia de infección por MNT y las variables estudiadas mediante la prueba exacta de Fisher. El análisis fue realizado mediante el programa SPSS versión 14.0.

Resultados

En el estudio se incluyó a 68 pacientes diagnosticados de BQNFQ y en seguimiento durante un mínimo de dos años. Dieciocho fueron varones (26,5%) y 50 mujeres (73,5%) con una edad media de 63,31 años. No hubo diferencias significativas en la edad entre varones y mujeres.

La etiología de las BQNFQ en nuestros pacientes se resume en la **tabla 1** y **figura 1**. Los valores medios de la primera función pulmonar fueron: FEV1: 1.428,1 ml ± 625,8 ml (63,3% ± 23%); FVC: 2.150,5 ml ± 796,6 ml (79,45% ± 21,7%) y FEV1/FVC 63,4 ± 13,7. No encontramos cambios significativos en los mismos a lo largo del seguimiento en ninguno de los enfermos, independientemente de la presencia de infección por MNT o del tratamiento.

Los gérmenes aislados en esputo fueron *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) en 48 ocasiones (70,6%), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) meticilin sensible en 8 (11,8%), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) en dos (2,9%), *S.*

¿Qué sabemos?

En los últimos años estamos asistiendo a un incremento en los casos de infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas (MNT). En nuestro medio disponemos de estudios referentes a pacientes con fibrosis quística (FQ). Este estudio describe la frecuencia de la infección por MNT en pacientes con bronquiectasias sin fibrosis quística (BQNFQ) y las características clínicas, radiológicas y microbiológicas de la misma.

¿Qué aporta este artículo?

El aislamiento de MNT a lo largo de un seguimiento de varios años fue cercana al 10% de los casos. La MNT aislada con más frecuencia fue el *M. avium* complex. Los pacientes sobreinfectados por MNT no mostraron claras diferencias clínicas ni radiológicas con respecto a las de los enfermos infectados por otros gérmenes. No hubo diferencias espirométricas en relación a los pacientes no infectados.

Los editores

Tabla 1 Etiología de las bronquiectasias

Etiología	Número	%
EPOC	28	46,2
Tuberculosis	9	13,2
Asma	5	7,4
Autoinmunes	4	5,9
Otras ^a	14	20,6
Idiopáticas	8	11,8

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

^a Déficit de inmunoglobulina G, neumonías de repetición, neumonía necrotizante, linfoma MALT, post-sarampión, síndrome de Kartagener, y discinesia ciliar primaria.

aureus meticilin resistente en dos (2,9%), *Stenotrophomonas maltophilia* en 7 (10,3%) y MNT en 7 (10,3%). En 7 pacientes se aisló más de un microorganismo (4 con *P. aeruginosa* más *S. aureus* meticilin-resistente, uno con *P. aeruginosa* y *S. aureus* meticilin-sensible y dos con *P. aeruginosa* y *H. influenzae*) (fig. 2).

En nuestra serie, 7 pacientes con BQNFQ (10,3%) presentaron infección por MNT, 6 mujeres (7,35%) y un varón (1,47%), con una edad media de $61,40 \pm 20,3$ años. Cuando comparamos su edad con la de los enfermos con BQNFQ no infectados por MNT ($63,5 \pm 15,8$ años) no encontramos diferencias significativas. De entre las MNT aisladas, la más frecuente fue *MAC* en 6 pacientes y *M. fortuitum* en un paciente. Cuatro de ellos fueron tratados según las nor-

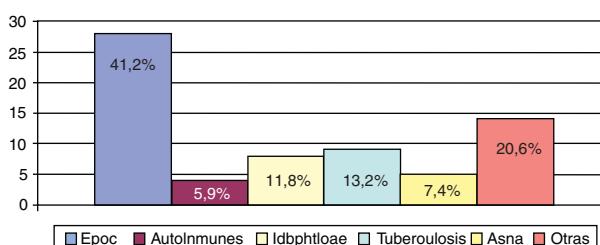


Figura 1 Etiología de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística y su frecuencia.

mativas de la ATS⁸, sin complicaciones asociadas. Todos los pacientes tratados presentaron clínica (aumento de la tos con expectoración y febrícula intermitente) con cambios en las imágenes radiológicas.

Al comparar los valores funcionales del grupo con MNT (FEV1: $1.677,1 \text{ ml} \pm 679,1 [75,86\% \pm 26,5\%]$) con los que no tenían infección (FEV1: $1.399,48 \text{ ml} \pm 619,1 \text{ ml} [61,92\% \pm 22,73\%]$), vimos que no había significación estadística.

Desde el punto de vista radiológico, solo observamos cambios en los pacientes infectados por MNT que fueron tratados: aparición de bronquiectasias en segmentos pulmonares previamente no descritas en dos pacientes e imágenes de secreciones retenidas en otros dos pacientes. Las imágenes mejoraron tras el tratamiento.

La mayoría de los enfermos con algún cultivo de esputo positivo para MNT, no presentaban infección bronquial crónica por *P. aeruginosa*, con una diferencia significativa (6 pacientes no estaban colonizados por *P. aeruginosa* y uno sí, $p=0,02$).

Cuarenta y dos pacientes (61,8%) recibían antibióticos inhalados, tratándose de colimicina en 38 ocasiones (55,68%) y de tobramicina en tres (4,41%). Un enfermo empleó ambos de forma conjunta (1,47%). Cincuenta y siete pacientes (83,8%) habían recibido broncodilatadores, con inclusión de corticoides en 53 de ellos (77,9%). Tan solo 9 pacientes (13,23%) recibían antibióticos orales (azitromicina). Veinticuatro pacientes (35,3%) no tuvieron ninguna reagudización anual, 30 (44,1%) presentaron de 1 a 3 reagudizaciones al año y 14 (20,6%) más de tres. No se encontró correlación entre el diagnóstico de infección por MNT y la antibioterapia inhalada: un paciente (14,28%) usaba antibioterapia inhalada (colistemetafo de sodio) frente a 6 (85,71%) que no la recibían ($p=0,02$), con la colonización crónica por *P. aeruginosa* con el uso previo de broncodilatadores (tres pacientes usaban algún tipo de broncodilatador (42,85%) y 4 no [57,14%]). Sin embargo, había un mayor número de pacientes que no usaban corticoides inhalados (un total de 15 pacientes) entre los que tenían infección o colonización por MNT ($p=0,038$).

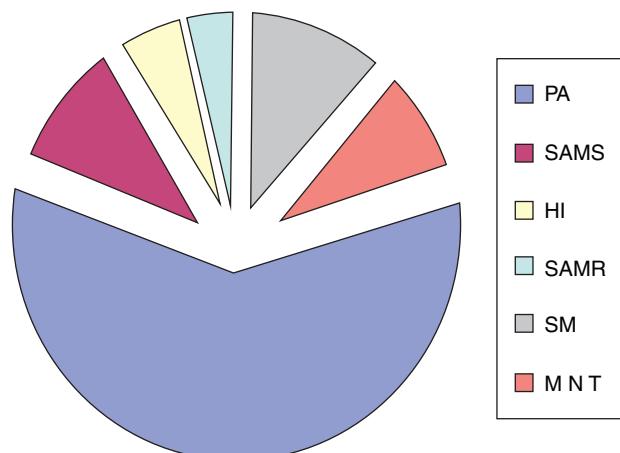


Figura 2 Aislamiento microbiológico en cultivo de esputo y número de pacientes. PA: *Pseudomonas aeruginosa*, 48 (70,6%); SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilina sensible, 8 (11,8%); HI: *Haemophilus influenzae*, 2 (2,9%); SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilina resistente, 2 (2,9%); SM: *Stenotrophomonas maltophilia*, 7 (10,3%); MNT: micobacterias no tuberculosas, 7 (10,3%).

Discusión

Es bien conocido que las MNT son menos virulentas que *M. tuberculosis* y que suelen causar infecciones oportunistas de desarrollo lento y difícil tratamiento. La importancia de la infección por MNT en pacientes con BQ ha sido reconocida por grupos especializados, apuntando la dificultad de discernir si las MNT son agentes causales o una complicación de las BQ⁸⁻¹⁰. Algunos autores han observado que estos microorganismos tienen tendencia a infectar a mujeres delgadas, en edades medias o avanzadas de la vida, a pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, a infectados por VIH o con FQ⁶. En nuestro estudio, la infección por MNT fue más frecuente en mujeres, con una edad cercana a los 60 años y la comorbilidad más frecuentemente asociada fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como ya se señala en trabajos recientes^{11,12}.

Existen pocos estudios acerca de la infección por MNT en pacientes con BQNFQ en nuestro medio. Se cree que la prevalencia de esta infección puede estar subestimada ya que los síntomas con los que debuta son muy inespecíficos. Se ha comprobado que en FQ la prevalencia de infección por MNT está comprendida entre un dos y un 24%⁸. En el grupo de la Comunidad de Madrid fue del 7,72%⁴.

En relación a la prevalencia en BQNFQ existen trabajos que la estiman cercana al 2-6%^{9,13}. Otras series, encuentran prevalencias menores en pacientes no infectados por VIH, con valores comprendidos entre 0,73 y 10,2 casos/100.000 habitantes^{1,14}. En ninguna de estas series se especifica si los pacientes estaban diagnosticados previamente de BQ, aunque en otros estudios sí se ha hecho énfasis de la coincidencia de BQ y MNT^{10,13}. En nuestra serie, la prevalencia de esta infección en BQNFQ fue del 10,3%, cifra algo mayor que la referida en otros trabajos y superior a la recogida en pacientes con FQ en nuestra misma área geográfica⁴. Pensamos que esta diferencia pudiera reflejar el mayor uso de macrólidos en los pacientes con FQ frente a los pacientes con BQNFQ.

Aunque en algunos trabajos se establece una relación directa entre el aumento de prevalencia de *Aspergillus* spp.^{2,7}, de *P. aeruginosa*² y de *S. aureus*⁷ y la infección por MNT, en nuestra serie no encontramos esta asociación. Curiosamente, pocos de nuestros pacientes con MNT presentaban infección crónica bronquial con *P. aeruginosa*. Podría explicarse porque, en otros estudios, no se diferencian las BQ por FQ de las no causadas por esta enfermedad². No podemos corroborar, en base a nuestros datos, que exista correlación entre la infección por MNT y por *P. aeruginosa*, ni con el uso de antibioterapia inhalada¹⁵.

Pocos estudios relacionan algún tipo de tratamiento con la mayor o menor prevalencia de infección por MNT. Torrens et al.¹⁵ encontraron asociación entre el uso de antibióticos intravenosos y el aislamiento de MNT en esputo. En nuestro caso, encontramos que los pacientes que presentaban infección por MNT no solían emplear, en su tratamiento esteroides inhalados.

En conclusión, la causa más frecuente de BQNFQ en nuestro medio es la EPOC. La infección por MNT aparece con mayor frecuencia en el sexo femenino y en la sexta década de la vida. Las BQNFQ se diagnostican cada vez con más frecuencia descubriendose complicaciones que pueden afectar

a la evolución de las mismas. En nuestros pacientes hemos comprobado que ni la colonización por otros microorganismos, ni el empleo de ciertos medicamentos, como la antibioterapia inhalada o los corticoides inhalados, constituyen factores de riesgo de infección por MNT. Son necesarios estudios multicéntricos nacionales que profundicen en el conocimiento, no solo de la etiopatogenia de las BQNFQ, sino también, de las infecciones por MNT.

Agradecimientos

Agradecemos la colaboración en la realización del análisis estadístico al servicio de Bioestadística del Hospital Universitario La Paz y a la Dra. Claudia Llontop.

Bibliografía

1. Thomson R, Yew WW. When and how to treat pulmonary non-tuberculous mycobacterial diseases. *Respirology*. 2009;14:12-26.
2. Wickremasinghe M, Ozerovitch LJ, Davies G, Wodehouse T, Chadwick MV, Abdallah A, et al. Non-tuberculosis mycobacterias in patients with bronchiectasias. *Thorax*. 2005;60:1045-51.
3. Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2008;133:243-51.
4. Girón RM, Máz L, Barrio I, Martínez MT, Salcedo A, Prados C. Estudio multicéntrico de prevalencia de micobacterias ambientales en pacientes con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:679-84.
5. Olivier KN, Weber DJ, Wallace Jr RJ, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:828-34.
6. Parrish S, Myers J, Lazarus A. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections in non-HIV patients. *Postgrad Med*. 2008;120:1942-53.
7. Fowler SJ, French J, Screaton NJ, Foweraker J, Condliffe A, Haworth CS, et al. Nontuberculous mycobacteria in bronchiectasias: prevalence and patient characteristics. *Eur Respir J*. 2006;28:1204-10.
8. American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
9. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasias. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:595-9.
10. Wallace Jr RJ, Zhang Y, Brown BA, Dawson D, Murphy DT, Wilson R, et al. Polyclonal *Mycobacterium avium* complex infections in patients with nodular bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1235-44.
11. Goeminne P, Dupont L. Non-cystic fibrosis bronchiectasis: diagnosis and management in 21st century. *Postgrad Med J*. 2010;86:493-501.
12. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax*. 2010;65:1-58.
13. Palwatwichai A, Chaoprasong C, Vattanathum A, Wongsa A, Jatakanon A. Clinical, laboratory findings and microbiologic characterization of bronchiectasis in Thai patients. *Respirology*. 2002;7:63-6.
14. Dailloux M, Abalain ML, Laurain C, Lebrun L, Loos-Ayac C, Lozniewski A, et al. Respiratory infections associated with nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients. *Eur Respir J*. 2006;28:1211-5.
15. Torrens JK, Dawkins P, Conway SP, Moya E. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax*. 1998;53:182-5.