

# ACTUALIZACIÓN DEL MANEJO DE MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

## UPDATE ON THE MANAGEMENT OF NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIA

Dr. Pablo Jorquera Pinto<sup>1</sup>, Dr. Ricardo Madrid Henao

Unidad de Broncopulmonar Infantil Hospital Sótero del Río, Santiago, Chile.

El género *Mycobacterium* está formado por un grupo diverso de especies y subespecies, con la excepción de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium ulcerans*, el resto de especies son llamadas micobacterias no tuberculosas (MNT). La prevalencia e incidencia de las MNT ha aumentado durante las últimas dos décadas, esta situación es aún más preocupante considerando el mal pronóstico, especialmente del complejo *Mycobacterium abscessus* (1).

En el año 2007, por primera vez, la ATS publicó guías de diagnóstico, tratamiento y prevención de las MNT (2). Posteriormente aparecieron nuevas guías. En el 2017 la British Thoracic Society(1), consenso para pacientes con fibrosis quística el 2016 (3) y el año 2020, la AMERICAN THORAXIC SOCIETY (ATS), EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY (ERS), EUROPEAN SOCIETY OF CLINICAL MICROBIOLOGY (ESCMID) AND INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA) publican la última Guía práctica para el tratamiento de la enfermedad pulmonar por MNT(4).

El objetivo de la presente revisión es dar a conocer los cambios que traen estas últimas guías y actualizar algunas de las últimas novedades con respecto al manejo de las MNT.

### DIAGNÓSTICO

La guía 2020 no presenta cambios significativos con respecto a la anterior, e incluyen criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos para el diagnóstico de la infección por MNT, esto debido a la posibilidad de aislar MNT en muestras respiratorias secundario a contaminación ambiental, o pacientes que tienen un cultivo positivo para MNT pero no tienen evidencia de enfermedad progresiva.

#### Criterios microbiológicos de la Guía 2020:

- 1) Aislamiento e identificación de la misma especie o subespecie de MNT en al menos 2 muestras separadas por al menos 1 semana.
- 2) Un cultivo positivo en una muestra obtenida por lavado broncoalveolar.
- 3) Una o más muestras positivas de esputo o lavado broncoalveolar, si

### RESUMEN

Desde el año 2007 se han generado guías de diagnóstico y tratamiento de micobacterias no tuberculosas (MNTB), la última de las cuales fue desarrollada en el año 2020 por ATS/ERS/ESCMID/IDSA, en ella se actualizan los criterios diagnósticos, los criterios para determinar el inicio de tratamiento y recomendaciones de esquema de antibióticos para las especies más frecuentes. En paralelo se han ido desarrollando terapias alternativas como la fagoterapia. El objetivo de la presente revisión es dar a conocer los cambios que traen estas últimas guías y actualizar algunas de las últimas novedades con respecto al manejo de las micobacterias no tuberculosas.

**Palabras claves:** Micobacteria no tuberculosa, antibióticos, terapia, niños.

### ABSTRACT

Since 2007, guidelines for diagnosis and treatment of non-tuberculous Mycobacteria have been generated, the latest of which was developed by ATS/ERS/ESCMID/IDSA, in which the diagnostic criteria, and the criteria for determining the initiation of treatment and antibiotic scheme recommendations for the most frequent species are updated. At the same time, alternative therapies such as phage therapy have been developed. The objective of this review is to show the changes that these latest guidelines bring and update some of the latest developments regarding the management of non-tuberculous Mycobacteria.

**Keywords:** Non-tuberculous Mycobacteria, therapy, antibiotic.

la biopsia transbronquial o biopsia pulmonar muestra rasgos histopatológicos sugerentes (inflamación granulomatosa) o presencia de bacilos ácido-resistentes.

Las muestras microbiológicas deben ser cultivadas en medios líquido y sólidos para mejorar la sensibilidad después de la descontaminación, ya que la sensibilidad en el cultivo en medios sólidos es un 15 % más alta. Dada la importancia de una correcta identificación y selección del tratamiento, estas deben ser realizadas con técnicas de biología molecular y test de susceptibilidad a drogas.

Criterios clínicos: síntomas respiratorios o sistémicos (habitualmente las manifestaciones son inespecíficas como fiebre, tos o lesiones de piel).

Criterios radiológicos: la presencia de nódulos o cavidades en la radiografía de tórax o múltiples pequeños nódulos con bronquiectasias en tomografía computada de alta resolución de tórax.

### TRATAMIENTO

Considerando la limitada evidencia que demuestra que, el tratamiento de la enferme-

dad pulmonar por MNT prolonga la sobrevida por sobre la vigilancia activa, la decisión de iniciar tratamiento debe ser individualizada en base a una combinación de factores clínicos, la especie infectante y las prioridades individuales del paciente. La vigilancia activa clínica, radiológica y microbiológica puede ser una alternativa en pacientes con enfermedad no severa o no progresiva, que tengan altas posibilidades de desarrollar efectos adversos a los antibióticos usados, o que presenten especies con escasa respuesta a los tratamientos.

Factores a favor de iniciar tratamiento son: enfermedad cavitaria, bajo índice de masa corporal, hipoalbuminemia, marcadores inflamatorios elevados, inmunosupresión o síntomas clínicos relevantes.

Existen alrededor de 190 especies y subespecies de MNT, con diversos esquemas de tratamiento, revisaremos el tratamiento de las más comunes (1,4,5,6).

#### Autor para correspondencia:

Dr. Pablo Jorquera Pinto  
pablojorquerapinto@gmail.com

### COMPLEJO MYCOBACTERIUM AVIUM (MAC)

En pacientes con enfermedad pulmonar por MAC susceptible a macrólidos, se recomienda un régimen de 3 drogas, incluyendo un macrólido, etambutol y como tercera droga rifampicina. En pacientes con enfermedad cavitaria, avanzada, con bronquiectásica severa o resistencia a macrólidos, se recomienda incluir el uso parenteral de amikacina o estreptomina en el inicio del tratamiento.

Los pacientes con MAC sensible a macrólidos sin enfermedad severa pueden usar regímenes de tratamiento tres veces a la semana, como lo ha sido durante las últimas dos décadas, sin embargo, aquellos con enfermedad cavitaria, avanzada o bronquiectásica severa, se recomienda régimen de dosis diarias. El tratamiento se debe mantener por al menos 12 meses luego de la negativización de los cultivos.

### MYCOBACTERIUM KANSASII

La Guía 2020 recomienda el uso de tres antibióticos: rifampicina, etambutol y elegir entre isoniazida o un macrólido. La administración es diaria, pero se puede considerar uso trisemanal en pacientes con formas no cavitarias. No se indica de rutina el uso parenteral de amikacina o estreptomina. Si hay presencia de cepas resistentes a rifampicina o hay intolerancia a este fármaco, pueden ser usadas como alternativa las fluoroquinolonas. Se debe mantener el tratamiento por al menos 12 meses luego de la conversión (negativización) de los cultivos.

### MYCOBACTERIUM XENOPI

Se recomienda el uso de al menos tres drogas incluyendo rifampicina, etambutol y un macrólido o una fluoroquinolona de administración diaria. En enfermedad cavitaria o severa se debe agregar uso parenteral de amikacina. Se debe mantener el tratamiento por al menos 12 meses luego de la conversión de los cultivos.

### MYCOBACTERIUM ABSCESSUS (MABC)

En pacientes con enfermedad pulmonar por MABC sensible a macrólidos se recomienda el uso de esquema multidroga conteniendo macrólido; en pacientes con MABC con resistencia a macrólidos, este se recomienda mantener por las propiedades inmunomoduladoras, pero no contarlos como droga activa.

El tratamiento debe incluir una fase inicial de 3-12 semanas que incluya un macrólido oral, amikacina endovenosa y uno o más de los siguientes antibióticos: tigeciclina, imipenem o

cefotaxima. La fase de continuación incluye: amikacina nebulizada, macrólido oral (preferentemente azitromicina), y adicionalmente 2-3 antibióticos orales (minociclina, clofazimina, moxifloxacino o linezolid) (7).

Las tasas de conversión de los cultivos son bajas (34-41% en subespecie *abscessus* y 54-69.8% en subespecie *massiliense*). Si bien, al igual que en otras micobacterias se recomienda completar al menos 12 meses luego de la conversión del cultivo, no se conoce la duración exacta del tratamiento y la decisión debe ser considerada caso a caso, tomando en cuenta la mejoría de los síntomas y radiológica como marcadores de éxito del tratamiento (8).

La cirugía es considerada como un tratamiento coadyuvante en casos seleccionados, lamentablemente en ciertos grupos de pacientes, como aquellos con fibrosis quística, los resultados son menos favorables.

### Uso de Fagos

Considerando la alta posibilidad de resistencia a los antibióticos de las MNT, la terapia con fagos (virus que pueden infectar bacterias) ha surgido como una alternativa interesante por su actividad selectiva frente a bacterias específicas.

Dedrick y cols. reportan su uso en un grupo de 20 pacientes con enfermedad por MNT, los fagos fueron administrados endovenosos, nebulizados o por ambas vías. En 11 de los pacientes hubo mejoría de síntomas o disminución del inóculo bacteriano; en 5, los resultados no fueron concluyentes y en 4 no hubo respuesta al tratamiento. No se reportaron reacciones adversas independiente del tipo de bacteria, tipo de fago o la vía de administración. Si bien es todavía una terapia experimental, podría sumarse en algún momento al arsenal terapéutico para el manejo de las MNT (9).

### CONCLUSIÓN

Considerando el aumento de prevalencia de infección por MNT se han ido actualizando las pautas de manejo, por este motivo el año 2020, la ATS/ERS/ESCMID/IDSA actualizaron las guías de tratamiento; en las que se hace énfasis en los criterios diagnósticos, en los criterios a considerar para tratar la presencia de un cultivo positivo para MNT y las pautas de tratamiento de las especies más comunes. Paralelamente están en desarrollo terapias alternativas como la fagoterapia.

**El autor declara no presentar conflicto de interés.**

### REFERENCIAS

- Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, Wilson R et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Thorax*. 2017 Nov;72(Suppl 2):ii-ii64. doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210927.
- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, et al Mycobacterial Diseases Subcommittee; 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 Feb 15;175(4):367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Apr 1;175(7):744-5.
- 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 Jan;71(Suppl 1):i1-22. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207360.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ Jr, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. 2020 Jul 7;56(1):2000535. doi: 10.1183/13993003.00535-2020.
- Kurz SG, Zha BS, Herman DD, Holt MR, Daley CL, Ruminjo JK, et al Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Sep;17(9):1033-1039. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-222CME.
- Sharma SK, Upadhyay V, Mohan A. What is new in BTS 2017 & ATS/ERS/ESCMID/IDSA 2020 guidelines on treatment of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease? *Indian J Med Res*. 2021 Mar;154(3):405-409. doi: 10.4103/ijmr.ijmr\_2573\_21.
- Degiacomì G, Sammartino JC, Chiarelli LR, Riabova O, Makarov V, Pasca MR. Mycobacterium abscessus, an Emerging and Worrisome Pathogen among Cystic Fibrosis Patients. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 22;20(23):5868. doi: 10.3390/ijms20235868.
- Strnad L, Winthrop KL. Treatment of Mycobacterium abscessus Complex. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018 Jun;39(3):362-376. doi: 10.1055/s-0038-1651494. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30071551.
- Dedrick RM, Smith BE, Cristinziano M, Freeman KG, Jacobs-Sera D, Belessis Y, et al. Phage Therapy of Mycobacterium Infections: Compassionate-use of Phages in Twenty Patients with Drug-Resistant Mycobacterial Disease. *Clin Infect Dis*. 2022 Jun 9;ciac453. doi: 10.1093/cid/ciac453.