

Enfermedad pulmonar causada por *Mycobacterium abscessus*: reporte de un caso

Pulmonary disease caused by *Mycobacterium abscessus*: a case report

Yerlin Matamoros-Sánchez¹✉, Jorge Herrera-Corrales¹, Benjamín Jiménez-Flores¹ Grethel Carolina Alfaro-Campos¹.

Filiación:

¹ Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica.

Correspondencia:

✉ Yerlin Matamoros-Sánchez, correo electrónico: yerlinmatamoros@gmail.com

Financiamiento:

ninguno

Conflictos de Interés:

ninguno

Forma de citar: Matamoros-Sánchez Y, Herrera-Corrales J, Jiménez-Flores B, Alfaro-Campos GC. Enfermedad pulmonar causada por *Mycobacterium abscessus*: reporte de un caso. Rev Ter. 2022;16(2):105-111.

Abreviaturas: CCSS, Caja Costarricense de Seguro Social; INCIENSA, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FQ, fibrosis quística; MNT, micobacterias no tuberculosas; RM, resonancia Magnética; TAC, tomografía axial computarizada; TB, tuberculosis.

Fecha de recepción: 29 de marzo del 2022.

Fecha de aceptación: 10 de julio del 2022.

Resumen

El *Mycobacterium abscessus* es una especie de micobacteria no tuberculosa que representa un 80% de las infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. La enfermedad pulmonar asociada a ésta, aunque es rara, ha tenido un aumento en su incidencia en Costa Rica en los últimos años, evidenciándose en 1,19 de cada 10 casos de micobacterias en el año 2018. La mayoría de los pacientes que la padecen se caracterizan por ser no fumadores, sin neumopatía documentada, y algunos con el antecedente de haber recibido tratamiento previo antituberculoso, el cual se considera un factor de riesgo para el desarrollo de neumopatía por *Mycobacterium abscessus*. Su clínica puede variar desde bronquiectasias asintomáticas hasta severas y a enfermedad pulmonar cavitaria, con significativa morbilidad y mortalidad y su diagnóstico conlleva el cumplimiento de criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos definidos. La sospecha clínica es vital para su diagnóstico, así como la realización de cultivo e identificación de especies para su adecuado tratamiento. Su tratamiento es prolongado, hasta por un año y con múltiples medicamentos. Se presenta el caso de un paciente masculino de 60 años, que cumple los criterios diagnósticos propuestos para enfermedad pulmonar causada por *Mycobacterium abscessus*, al que se brindó tratamiento intrahospitalario con linezolid, amikacina, y claritromicina por 30 días, continuándose manejo extrahospitalario durante un año con linezolid, doxiciclina, claritromicina y trimetoprim sulfametoxazole por vía oral; con lo cual evoluciona de manera satisfactoria. Son escasos los ensayos clínicos que se han desarrollado para proponer un esquema de tratamiento específico a seguir como régimen terapéutico óptimo.

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

Abstract

Mycobacterium abscessus is a species of nontuberculous mycobacteria that accounts for 80% of rapidly growing mycobacterial infections. The lung disease associated with it, although rare, has had an increased incidence in Costa Rica in recent years, being evident in 1.19 out of 10 cases of mycobacteria in 2018. The majority of patients are non-smokers, without documented lung disease, and some with a history of having received

previous anti-tuberculous treatment, which is considered a risk factor for the development of lung disease due to *M. abscessus*. Its symptoms can vary from asymptomatic to severe bronchiectasis and cavitary lung disease, with significant morbidity and mortality and its diagnosis requires compliance with defined clinical, radiological and microbiological criteria. Clinical suspicion is vital for diagnosis, as well as culture and species identification for proper treatment. Its treatment is prolonged, up to a year and with multiple medications. We present the case of a 60-year-old male patient who meets the proposed diagnostic criteria for pulmonary disease caused by *Mycobacterium abscessus*, who received in-hospital treatment with linezolid, amikacin, and clarithromycin for 30 days, continuing out-of-hospital management for one year with linezolid, doxycycline, clarithromycin and trimethoprim sulfamethoxazole orally; with which he evolves satisfactorily. Few clinical trials have been developed to propose a specific treatment scheme to be followed as the optimal therapeutic regimen.

Keywords: *mycobacterium abscessus*, non-tuberculous mycobacteria, pulmonary disease.

Caso Clínico

Paciente masculino de 60 años, de nacionalidad peruana, soltero, que reside en Costa Rica desde hace 25 años, vecino de Liberia, Guanacaste, quien labora en construcción. Sin antecedentes familiares de importancia de enfermedades crónico-degenerativas ni heredo-familiares. Niega tabaquismo, toxicomanías y alergias a medicamentos. Con historia de haber trabajado en minas de oro en Perú por 5 años, y con esquema de vacunación incompleto por influenza y neumococo desde el año 2019. Con antecedente de tuberculosis (TB) pulmonar tratada hace aproximadamente 30 años en Perú, donde recibió tratamiento por 9 meses; no recuerda el nombre de los medicamentos utilizados, pero refiere que al finalizarlos le indicaron que había resuelto su patología.

Consulta al Hospital Edgardo Baltodano Briceño-CCSS, Liberia, Guanacaste, con historia de 1 año y medio de evolución de tos con flemas verduzcas, no disneizante ni emetizante, sin pérdida de peso, sin fiebre documentada, asociado a malestar general, que no ha resuelto con tratamientos ambulatorios.

Dado su antecedente de TB pulmonar, se sospechó reinfección de la misma por frotis con BAAR positivo inicial, y se inició tratamiento antifímico del 02/11/2018 al 07/06/2019, sin resolución de

su cuadro, por lo que se determinó clínicamente un fallo terapéutico, y se ampliaron sus estudios según los lineamientos nacionales, gestionados por el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), en la Norma para la Vigilancia y el control de la Tuberculosis¹.

Se le realizó TAC de Tórax que evidenció bronquiolititis y bronquiectasias en lóbulos superiores bilaterales y una cavitación en lóbulo inferior izquierdo. Ante estos hallazgos se tomaron dos nuevas muestras de esputos, las cuales fueron reportadas negativas para la prueba de PCR por *Mycobacterium tuberculosis*, pero positivas por micobacterias (cuadro 1). Se enviaron muestras al Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) donde se realizó prueba de hibridación de ADN que reportó ser positivo por complejo *M. abscessus* subespecie *Bolletii*, sin mutaciones de resistencia a aminoglucósidos (cuadro 2). Con esto se cumplieron los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos y se diagnosticó micobacteriosis pulmonar secundaria a *Mycobacterium abscessus*, por lo que se refirió al servicio de neumología del Hospital México de la CCSS, para su tratamiento desde un tercer nivel de atención por los servicios de neumología e infectología.

Cuadro 1. Resultados de frotis y cultivos de muestras de esputos

Fecha	Tipo de Muestra	Tinción de auramina	Cultivo	Prueba rápida <i>M. tuberculosis</i>
31/10/19	Esputo	No se observan BAAR	Positivo por micobacterias	Negativo
31/10/19	Esputo	No se observan BAAR	Positivo por micobacterias	Negativo
31/10/19	Esputo	No se observan BAAR	Positivo por micobacterias	Negativo

Fuente: Tomado del expediente clínico del paciente.

Cuadro 2. Tipificación de Micobacterias por INCIENSA

Origen y Fecha	Frotis por BAAR	PCR Mycobacterium	Hibridación de ADN	Mutaciones de resistencia a aminoglucósidos
Esputo 07/06/2019	Negativo	Positivo Sp positivo	Mycobacterium positivo Abscessus complejo Positivo	N/A
Esputo 07/06/2019	Negativo	No detectado Sp no detectado	Mycobacterium positivo Abscessus sub Bolletii Positivo	No detectado

Fuente: Tomado del expediente clínico del paciente.

Se inició tratamiento dirigido a dicha infección con linezolid 600 mg/12 horas intravenoso (IV), amikacina 1 gramo/día IV y claritromicina 500 mg/12 horas vía oral (VO), todos por 30 días. El paciente evolucionó satisfactoriamente con franca mejoría de su cuadro clínico, por lo que, al completarlo, se planteó su egreso hospitalario para continuar manejo ambulatorio durante 1 año, con linezolid 600 mg/ 12 horas VO, doxiciclina 100 mg/12 horas VO, claritromicina 500 mg/12 horas VO y trimetoprim sulfametoxazole 160/800 mg/ 12 horas VO. Con este tratamiento farmacológico que el paciente se encuentra completando actualmente, cursa estable y asintomático, sin presentar por el momento ninguna reacción adversa a los fármacos.

Discusión

En algunos países más del 80% de las enfermedades pulmonares por MNT de crecimiento

rápido están causadas por el complejo *M. abscessus*. Éstas se encuentran distribuidas ampliamente en el ambiente de forma saprofita, y pueden encontrarse en el suelo, agua, fango, materia orgánica, depósito de alimentos para animales, sedimentos, entre otros; y la evidencia de la transmisión persona a persona es muy limitada^{2,3}.

Dentro de los factores predisponentes para desarrollar una neumopatía por *M. abscessus*, se menciona el antecedente de tratamiento anti-tuberculosis, neumopatías crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o la fibrosis quística (FQ) y la infección por VIH³; cabe destacar que esta neumopatía no se ha relacionado con el hábito tabáquico, y es más frecuente en la adultez temprana^{4,5}.

En Costa Rica, a partir de 2015 el porcentaje de aislamientos de otras micobacterias diferentes a *M. tuberculosis* casi se triplicó, incluso en el año 2018,

el 11,9% del total de micobacterias ambientales aisladas en el país correspondieron a *M. abscessus* (cuadro 3)⁶.

Fisiopatológicamente, se ha evidenciado que durante el proceso de infección el *M. abscessus* forma cordones similares a los observados por el complejo *M. tuberculosis*, los cuales evitan la acción inmune de los fagocitos y favorecen su continua y no controlada multiplicación y diseminación, llevando

a la formación de abscesos y daños en el tejido circundante que puede evolucionar a necrosis². Además, puede producir granulomas pulmonares similares a los producidos por *M. Tuberculosis*, donde puede persistir en una infección latente, durante muchos años antes de emerger y producir una infección aguda y presentar un peor cuadro clínico pulmonar en inmunocomprometidos o pacientes con enfermedades pulmonares estructurales⁷⁻⁹.

Cuadro 3. Subespecies de *M. abscessus* aisladas en muestras respiratorias en Costa Rica, en el año 2018

Identificación	Espujo	Lavado Bronquial
<i>M. abscessus</i> subespecie <i>abscessus</i>	3	2
<i>M. abscessus</i> subespecie <i>bolletii</i>	1	0
<i>M. abscessus</i> subespecie <i>massiliense</i>	0	1
Total	4	3

Fuente: Centro Nacional de Referencia de Micobacteriología, INCIENSA, 2018.

Durante los últimos años, se han formulado diversas hipótesis en busca de descifrar la fisiología de *M. abscessus*, y con esto explicar por qué puede causar infecciones tan graves y prolongadas en seres humanos, así como su amplio perfil de resistencia a los fármacos, para lo cual aún no existe un consenso⁹.

No hay diferencias clínicas ni radiológicas en el curso de las infecciones pulmonares por *M. tuberculosis* versus las micobacterias no tuberculosas (MNT), a su vez, tampoco hay diferencias en la presentación del compromiso pulmonar entre las subespecies de *M. abscessus complex*¹⁰. Por lo general clínicamente inicia de forma asintomática, o presenta tos, fatiga, pérdida de peso, fiebre, hemoptisis y dolor torácico y a nivel radiológico puede llegar a producir bronquiectasias fibro-nodulares (que es la manifestación más

común) o lesiones cavitarias^{2,10,11}.

En Costa Rica, desde el año 2012 que se inauguró el Laboratorio de Bioseguridad de Nivel 3, en el Centro Nacional de Referencia de Micobacteriología (CNRM) del INCIENSA, se realiza el diagnóstico especializado de micobacterias mediante métodos moleculares, además de la determinación de resistencia a antibióticos de primera y segunda líneas, esto último, con base en pruebas bioquímicas y biología molecular⁶.

Las recomendaciones de la American Thoracic Society / Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) (cuadro 4) es que se debe de cumplir con los criterios clínicos, radiológicos y microbiológicos para poder realizar el diagnóstico de enfermedad infecciosa pulmonar por micobacterias no tuberculosas¹¹.

Cuadro 4. Criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad infecciosa pulmonar (EIP) por micobacterias no tuberculosas (MNT)

Criterios clínicos (se requieren ambos)

- Síntomas pulmonares, cavitación o nódulos en radiografía pulmonar, o bronquiectasias multifocales con múltiples nódulos pequeños en TC de alta resolución
- Exclusión adecuada de otros diagnósticos posibles (p. ej., tuberculosis)

Criterios microbiológicos (sólo se requiere uno)

- Cultivos positivos de al menos 2 muestras seriadas de esputo. Si éstos no son diagnósticos, repetir la baciloscopia y cultivos de esputo de forma periódica
 - Cultivo positivo de al menos un BAL
 - Biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar con histopatología propia de presencia de micobacterias (granuloma inflamatorio o BAAR) y cultivo positivo para MNT, o biopsia con características histopatológicas micobacterianas y uno o más esputos, o BAL con cultivo positivo para MNT
-

Recomendaciones de la American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA)

BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes; BAL: lavado broncoalveolar; TC: tomografía computarizada.

EIP-MNT: cuando se cumplen los 2 criterios clinicoradiológicos y al menos 1 de los microbiológicos

Fuente: Camarena M, J. et al¹¹

El tratamiento de esta enfermedad generalmente es costoso, prolongado, de administración tanto IV como VO, y con frecuencia se evidencia toxicidad a los fármacos.

El complejo *M. abscessus* está conformado por las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) más patógenas y resistentes a los agentes antimicrobianos, porque presenta factores de virulencia (micobacteriales y no micobacteriales) que facilitan el reconocimiento por diversos receptores en los macrófagos y células dendríticas, y debido a su pared celular impermeable por su hidrofobicidad, sistemas modificadores de enzimas y genes de expresión de resistencia¹⁰, son intrínsecamente resistentes a los fármacos antituberculosos clásicos y a muchos otros agentes antimicrobianos, lo cual confiere numerosos mecanismos tanto intrínsecos como adquiridos que contribuyen a su amplia

resistencia a antibióticos, lo que limita las opciones terapéuticas disponibles y lo convierte en un problema de salud pública^{3,12}.

El genoma de *M. abscessus* codifica proteínas MmpL y transportadores multidrogas de tipo ABC que están involucrados en el flujo de fármacos. Este sistema transportador intrínseco bombea medicamentos fuera de la célula y protege fisiológicamente a las bacterias contra moléculas tóxicas¹². Se plantea que *M. abscessus* ha adquirido resistencia a los antibióticos a través de la mutación espontánea al entrar en contacto con ellos. La síntesis del peptidoglucano esencial de la pared celular en *M. abscessus* se logra a través de dos clases de enzimas, *L,D* y *D,D-transpeptidasas*, y cada una de estas clases es inhibida por diferentes subclases de Beta-lactámicos^{8,11}. *M. Abscessus* también modifica o inhibe fármacos

aminoglucósidos, mediante enzimas que reubican los residuos de acetilo o fosfato en posiciones cruciales dentro del antibiótico volviéndolos inactivos ante éste. Otro ejemplo de esto es la enzima rifampicina ADP-ribosiltransferasas, que, así como una monooxigenasa podría estar involucrada en la resistencia que tiene a rifampicina¹².

Son escasos los ensayos clínicos sistemáticos que se han desarrollado para proponer un esquema de tratamiento específico a seguir como régimen terapéutico óptimo⁸. Este complejo es sensible a la amikacina, ceftoxitina, imipenem y a los macrólidos como la claritromicina y la azitromicina (únicos agentes activos de administración oral), con una duración de tratamiento que debe de extenderse por 12 meses después de la negativización de los cultivos¹⁰. De igual manera el linezolid tiene un papel importante a pesar de que su uso está limitado debido al riesgo de toxicidad por la duración del tratamiento, por lo que en esquemas que se prolongan más de 28 días se debe monitorizar al paciente de manera cercana⁵.

En algunos contextos se propone el manejo quirúrgico asociado a una mejor respuesta en cuanto a la conversión del esputo, ya que las tasas de conversión de éste varían entre el 40 % y el 80 %, y con solamente el uso de antibióticos ronda aproximadamente un 25%^{8,10}.

Conclusiones

Las características clínicas de la Enfermedad pulmonar causada por MNT del complejo *Mycobacterium abscessus* son variables e inespecíficas. Se debe de fortalecer la realización de cultivo e identificación de especie en éstas para que tengan un adecuado diagnóstico y tratamiento oportuno ya que por su amplia resistencia a

antituberculosos clásicos son limitadas las opciones terapéuticas disponibles para su tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Norma para la Vigilancia y Control de la Tuberculosis No. 39714-S. Diario Oficial La Gaceta (CR), 183, (21 de setiembre de 2012). Disponible en: http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=81679&nValor3=104272&strTipM=TC
2. LLerena C, Valbuena YA, Zabaleta AP, Gómez T. Enfermedad pulmonar causada por complejo *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*. Acta Med Colomb [Internet]. 2017;42(1):26-29. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v42n1/0120-2448-amc-42-01-00026.pdf>
3. Ramírez A, Araque M. Patógenos emergentes multirresistentes: complejo *Mycobacterium abscessus*. Aván Biomed [Internet]. 2017;6(3):203-215. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6359776>
4. León-Landa CA, Anguillón-García EA. Micobacteriosis pulmonar por *Mycobacterium abscessus*. Med interna Méx [Internet]. 2017;33(6):835-840. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n6/0186-4866-mim-33-06-835.pdf>
5. Ramírez K, Rojas B, Grouille J. Toxicidad medicamentosa por linezolid en un paciente con infección por *Mycobacterium abscessus* y fibrosis quística: reporte de un caso y revisión del tema. Rev Clín Escuela Med UCR-HSJD [Internet]. 2019;9(2):112-118. doi: 10.15517/RC_UCR-HSJD.V9I2.37413
6. Trabado C. Informe de vigilancia basada en Laboratorio Tuberculosis Costa Rica, 2018. Tres

Ríos: Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, INCIENSA; 2019. Disponible en: https://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2018/Micobacterias/Informe%20de%20Vigilancia%20TB%20CNRM%202018.pdf

7. Story-Roller E, Maggioncalda EC, Lamichhane G. Synergistic Efficacy of β -Lactam Combinations against *Mycobacterium abscessus* Pulmonary Infection in Mice. *American Society of Microbiology. Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63(8):1-12. doi: 10.1128/AAC.00614-19. PMID: 31109979

8. Story-Roller E, Maggioncalda EC, Lamichhane G. Select β -Lactam Combinations Exhibit Synergy against *Mycobacterium abscessus* In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63(4):613-618. doi: 10.1128/AAC.02613-18.

9. Viljoen A, Gutiérrez AV, Dupont C, Ghigo E, Kremer L. A simple and Rapid Gene Disruption Strategy in *Mycobacterium abscessus*: On the Design and Application of Glycopeptidolipid Mutants. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2018;8:1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5861769/pdf/fcimb-08-00069.pdf>

10. Maldonado E. Infección pulmonar por *Mycobacterium abscessus* complex. *Rev Colom Neumol* [Internet]. 2018;30(1):47-51. doi: 10.30789/rcneumologia.v30.n1.2018.301

11. Camarena JJ, González R. Micobacterias atípicas y su implicación en patología infecciosa pulmonar. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(Supl 5):66-75. Doi: doi: 10.1016/S0213-005X(11)70046-5

12. Kim TS, Choe JH, Kim YJ, Yang CS, Kwon HJ, Jeong J, Kim G, Park DE, Jo EK, Cho YL, Jang

J. Activity of LCB01-0371, a Novel Oxazolidinone, against *Mycobacterium abscessus*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017;61(9):1-12. doi: 10.1128/AAC.02752-16.