

4. [consultado 16 Oct 2017]. Disponible en: <https://www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption-tue/medical-information-to-support-the-decisions-of-tuecs-asthma>.
5. [consultado 16 Oct 2017]. Disponible en: <http://www.aepsad.gob.es/aepsad/control-dopaje/autorizaciones-de-uso-terapeutico.html>.
6. Carlsen KH, Hem E, Stensrud T, Held T, Herland K, Mowinckel P. Can asthma treatment in sports be doping? The effect of the rapid onset, long-acting inhaled beta2-agonist formoterol upon endurance performance in healthy well-trained athletes. *Respir Med*. 2001;95:571-6.
7. Pluim BM, de Hon O, Staal JB, Limpens J, Kuipers H, Overbeek SE, et al. β -Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med*. 2011;41:39-57.
8. Drobnic F. Consideraciones sobre el informe de la prueba de broncoconstricción en el deportista. *J Arch Med Deporte*. 1997;58:147-8.
9. Hostrup M, Kalsen A, Onslev J, Jessen S, Haase C, Habib S, et al. Mechanisms underlying enhancements in muscle force and power output during maximal cycle ergometer exercise induced by chronic (2-adrenergic stimulation in men. *J Appl Physiol* (1985). 2015;119:475-86.
10. Ryall JG, Church JE, Lynch GS. Novel role for β -adrenergic signalling in skeletal muscle growth, development and regeneration. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37:397-401.
11. Krogh N, Rzeppa S, Dyreborg A, Dehnes Y, Hemmersbach P, Backer V, Hostrup M. Terbutaline Accumulates in Blood and Urine following Daily Therapeutic Inhalation. *Med Sci Sports Exerc*. 2017. PMID: 28072631 DOI: 10.1249/MSS.0000000000001199. Pendiente de publicación.

Franchek Drobnic^{a,b,c,*} y Jesús Blanco-Alfaro^d

^a Departamento de Investigación en Ciencias del deporte del CAR, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

^b Servicios Médicos FC, Barcelona

^c Unidad Medicina del Deporte, Hospital San Juan de Dios, Barcelona, España

^d Departamento de Control del Dopaje, Agencia Española de Protección de la Salud en el Deporte AEPSAD, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drobnic@car.edu (F. Drobnic).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.008>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Micobacteriosis pulmonar en un paciente en tratamiento crónico con metotrexato



Pulmonary Mycobacteriosis in a Patient Receiving Chronic Methotrexate Treatment

Estimado Director:

Se trata de un varón de 42 años, holandés, con 11 años de residencia en España. Fumador activo con un índice acumulado de 15 paquetes-años, sin otros hábitos tóxicos. No utiliza saunas ni jacuzzis. Diagnosticado de pitiriasis liquenoide, tratada con 7,5 mg semanales de metotrexato durante los 5 años previos. Acudió al Servicio de Urgencias por fiebre de 38 °C, mialgias, tos, expectoración mucosa y disnea de moderados esfuerzos de dos semanas de evolución. En el análisis inicial presentaba 11.190 leucocitos/mm³ (70% neutrófilos, 19% linfocitos, 9% monocitos), proteína C reactiva 11,2 mg/dl y procalcitonina 0,56 ng/mL. La gasometría arterial con FiO₂ 0,24 mostró pH 7,48, PaCO₂ 37 mmHg, PaO₂ 87 mmHg y HCO₃ 27 mmol/l. En la radiografía de tórax se objetivaron consolidaciones bilaterales que afectaban campos medios e inferiores. Los antígenos en orina para *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serogrupo-1 resultaron negativos; así como el frotis nasofaríngeo para virus H1N1, la baciloscopia de esputo y la serología para el VIH. Con la orientación diagnóstica de neumonía adquirida en la comunidad Fine-III¹ en paciente inmunodeprimido, se instauró antibioticoterapia empírica con ceftriaxona y levofloxacino y se solicitó ingreso en Neumología. Tras tres días de ingreso el paciente persistía con fiebre sin mejoría clínica por lo que se realizó una primera fibrobroncoscopia que mostró recuento celular de predominio mononuclear en el lavado broncoalveolar (LBA): 58% macrófagos, 60% linfocitos, 3% neutrófilos. Únicamente, se identificó adenovirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que se añadió cidofovir al tratamiento. A la semana de hospitalización, por falta de mejoría clínica y radiológica, se solicitó una tomografía computarizada (TC) torácica que confirmó un patrón consolidativo en ambas bases (fig. 1A) por lo que se decidió realizar una segunda fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial. Además, se determinaron anticuerpos antinucleares, anticitoplasma de los neutrófilos, factor reumatoide y enzima convertidora de la angiotensina, que resultaron negativos. Dos días más tarde, el paciente presentó empeoramiento clínico con progresión del patrón consolidativo

y con altas necesidades de oxígeno (PaO₂/FiO₂:97 mmHg) por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos para monitorización y administración de oxigenoterapia de alto flujo. El cultivo convencional, tanto del aspirado bronquial como del LBA, mostró crecimiento de flora saprófita, con baciloscopia, galactomanano y estudio de virus y parásitos negativos. En la citología del LBA persistía un recuento celular de predominio mononuclear. En la biopsia transbronquial se observaron granulomas no necrotizantes (fig. 1B). Ante la sospecha de micobacteriosis, sin poder excluir otras etiologías como sarcoidosis o neumonitis por metotrexato, se inició tratamiento antituberculoso convencional y metilprednisolona (1 mg/kg/día). Se solicitó detección de *Mycobacterium tuberculosis* por PCR (MTBC-Real Cycler, Progenie Molecular) en el LBA y la biopsia que resultaron negativas. Una vez descartada la tuberculosis, se decidió realizar PCR para micobacterias no tuberculosas (MNT) (INNO-LIPA *Mycobacteria* v2, Innogenetics) sobre el primer LBA que identificó *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*) y *Mycobacterium simiae* (*M. simiae*). Se reajustó el tratamiento a rifampicina, etambutol, azitromicina y moxifloxacino y se inició el descenso rápido de los corticoides. Se objetivó mejoría clínica y radiológica, con saturaciones del 94% respirando aire ambiente al alta. No se obtuvo la confirmación microbiológica en los cultivos para micobacterias en ninguna de las muestras respiratorias que se analizaron. El paciente completó el tratamiento durante un año, manteniéndose asintomático con práctica resolución de las alteraciones radiológicas.

La incidencia y la prevalencia de enfermedad pulmonar por MNT están aumentando en todo el mundo. Afectan tanto a individuos inmunodeprimidos como inmunocompetentes², en nuestro caso, a un paciente en tratamiento crónico con metotrexato.

En relación con las micobacterias identificadas, *M. simiae* se asocia raramente a enfermedad pulmonar, lo que sugiere que su aislamiento se debe a contaminación ambiental³. De hecho, se han comunicado pseudobrotes en el laboratorio por agua caliente sanitaria⁴. La mayoría de los casos han sido descritos en el sur de Estados Unidos, Cuba e Israel³⁻⁵. Los pacientes afectados son principalmente inmunocompetentes de edad avanzada, con enfermedad pulmonar subyacente, pero también puede producir infección diseminada en pacientes con infección por VIH avanzada (sida)⁶. El tratamiento es complicado por la falta de correlación de la sensibilidad *in vitro* con la respuesta *in vivo*; pero debe incluir claritromicina asociada a otros antimicrobianos, como

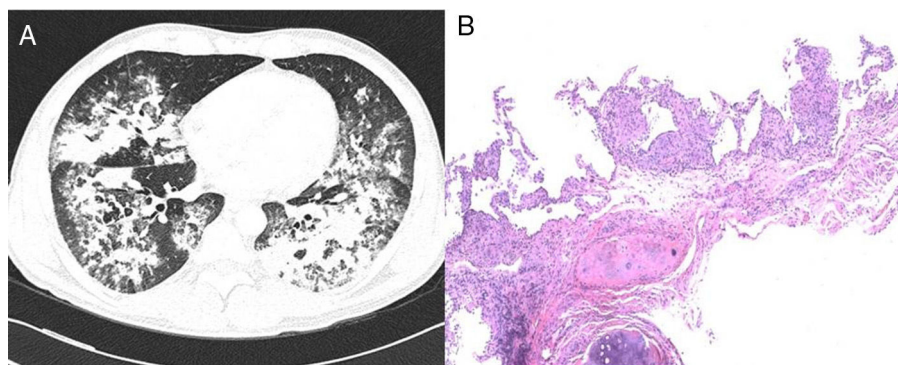


Figura 1. A) TC torácica: consolidaciones pulmonares en lóbulo medio, llingula y ambos lóbulos inferiores. B) Biopsia transbronquial basal derecha: presencia de neumonitis granulomatosa no necrosante (tinción hematoxilina-eosina, 4x).

fluoroquinolonas y cotrimoxazol^{3,6}. *M. intracellulare*, por su parte, se incluye dentro del grupo *Mycobacterium avium* (*M. avium*) complex. Dicha especie, a diferencia del *M. avium*, se aísla más frecuentemente en pacientes no infectados por el VIH y se presenta con dos patrones radiológicos principales: fibrocavitario y bronquiectasias nodulares³. Se han comunicado casos en Estados Unidos, Japón, Europa y Sudáfrica⁷. Es resistente al cloro y sobrevive a temperaturas elevadas, por lo que se asocia a brotes en jacuzzis⁸. El tratamiento debe incluir un macrólido, rifampicina, etambutol y, si existen lesiones cavitarias o diseminadas, un aminoglicósido inyectable durante la fase de inducción³.

Respecto al metotrexato, es un fármaco, que posee actividad antiproliferativa e inmunosupresora, que se encuentra dentro de las opciones terapéuticas de la pitiriasis liquenoide⁹. Su uso crónico puede causar una alteración en la inmunidad que favorece infecciones oportunistas¹⁰⁻¹².

Este caso sería el primero en la bibliografía en describir una micobacteriosis por *M. simiae* y *M. intracellulare* durante el tratamiento crónico con metotrexato. Nuestro paciente cumplía los criterios ATS/IDSA³ para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MNT, dada la presencia de lesiones granulomatosas en la biopsia y su identificación por técnicas de biología molecular. Además, el paciente mejoró clínica y radiológicamente con el tratamiento dirigido para ambas. Sin embargo, el papel patógeno del *M. simiae* sería cuestionable ya que estudios previos han sugerido que únicamente un 20% de los aislamientos en muestras respiratorias son relevantes clínicamente¹³. Desconocemos el impacto que pudo tener el tratamiento inicial, que incluía levofloxacino, sobre la ausencia de crecimiento de *M. simiae* y *M. intracellulare* en los cultivos de micobacterias, sin embargo, objetivamente, las técnicas de biología molecular resultaron más sensibles para el diagnóstico.

En conclusión, las infecciones por MNT deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la neumonía en pacientes en tratamiento inmunodepresor.

Agradecimientos

A la Dra. Lara Pijuan del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Mar y a la Dra. Ana C. Siverio Parés del Servicio de Microbiología del Laboratorio de Referencia de Cataluña.

Bibliografía

1. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 1997;336:243-50.
2. Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34:87-94.
3. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:367-416.
4. Hana M, Sahly EL, Septimus E, Hanna S, Septimus J, Wallace RJ, et al. *Mycobacterium simiae* pseudo-outbreak resulting from a contaminated hospital water supply in Houston Texas. *Clin Infect Dis.* 2002;35:802-7.
5. Hummer D, Dux S, Samra Z, Kaufman L, Lavy A, Block CS, et al. *Mycobacterium simiae* infection in Israeli patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1993;17:508-9.
6. Maoz C, Shitrit D, Samra Z, Peled N, Kaufman L, Kramer MR, et al. Pulmonary *Mycobacterium simiae* infection: comparison with pulmonary tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27:945-50.
7. Inderlied CB, Kemper CA, Bermúdez LE. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:266-310.
8. Surgita Y, Ishii N, Katsuno M, Yamada R, Nakajima H. Familial cluster of cutaneous *Mycobacterium avium* infection resulting from use of a circulating, constantly heated bath water system. *Br J Dermatol.* 2000;142:789-93.
9. Khachemoune A, Blyumin M. Pityriasis lichenoides pathophysiology, classification and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2007;8:29-36.
10. Likuni N, Kitahama M, Ohta S, Okamoto H, Kamatani N, Nishinarita M. Evaluation of *Pneumocystis pneumonia* infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol.* 2006;16:282-8.
11. Vadillo Font C, Hernández-García C, Pato E, Morado IC, Salido M, Júdez E, et al. Incidence and characteristics of tuberculosis in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rev Clin Esp.* 2003;203:178-82.
12. Park JS, Jung ES, Choi W, Park SY, Rim MY, Yu I, et al. *Mycobacterium intracellulare* pulmonary disease with endobronchial caseation in a patient treated with methotrexate. *Tuberc Respir Dis.* 2013;75:28-31.
13. Van Ingen J, Boeree MJ, Dekhuijzen PN, van Soolingen D. Clinical relevance of *Mycobacterium simiae* in pulmonary samples. *Eur Respir J.* 2008;31:106-9.

María Agustina Dal Molín-Veglia^{a,b,c},
Francisca Sánchez-Martínez^{a,b,c,d,f},
Antonio Fernando Fernández-Alarza^{b,e}
y Marisol Domínguez-Álvarez^{b,c,f,g,*}

^a Servicios de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

^c Universidad Autónoma de Barcelona (UAB), Barcelona, España

^d Grupo de Estudio de las Infecciones por Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC)

^e Servicio de Radiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^f Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^g Centro de Investigación en red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (ISC III), Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 94422@parcdesalutmar.cat
(M. Domínguez-Álvarez).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.09.009>
0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.