



## Editorial

## Micobacterias atípicas en las bronquiectasias: ¿cuándo tratar?

### Atypical Mycobacteria in Bronchiectasis. When do we Treat it?

 Javier Perez-Miranda<sup>a</sup>, Letizia Traversi<sup>b</sup> y Eva Polverino<sup>a,c,\*</sup>
<sup>a</sup> Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR), Barcelona, España

<sup>b</sup> Department of Medicine and Surgery, Respiratory Diseases, Università dell'Insubria, Varese-Como, Italia

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), CIBER, Barcelona, España


El manejo clínico de las infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) representa uno de los principales retos de la medicina respiratoria actual, siendo tema frecuente de discusión multidisciplinar. Las MNT engloban todas aquellas micobacterias excepto *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium leprae*, siendo por tanto un amplio y heterogéneo grupo de especies que comparten características como la ubicuidad natural (reservorios en agua, tierra, animales, humanos) y la escasa virulencia en ausencia de factores predisponentes. La infección se produce por exposición ambiental al reservorio, si bien la transmisión entre humanos ha sido descrita en pacientes afectos de fibrosis quística (FQ)<sup>1</sup>. El cuadro clínico y el pronóstico de la infección será variable dependiendo de la especie infectiva (más frecuentes *M. avium complex*, *M. abscessus* y *M. fortuitum*) o las comorbilidades del paciente, aunque la afectación pulmonar constituye la principal manifestación en todos los casos.

En los últimos años se ha observado un progresivo incremento a nivel mundial de la incidencia y prevalencia de enfermedad pulmonar por MNT, hasta situarse incluso por encima de *M. tuberculosis* en países desarrollados<sup>2</sup>, si bien estos datos continúan siendo inciertos al ser obligatoria su declaración. Un mayor grado de alerta por parte de los profesionales, así como las mejoras en las técnicas de laboratorio puede justificar parcialmente este aumento en la detección de las MNT; no obstante el envejecimiento de la población, las comorbilidades asociadas y el aumento del número de pacientes inmunodeprimidos (mayor volumen de pacientes trasplantados, desarrollo de fármacos biológicos) conlleva un incremento de infecciones oportunistas entre las que se encuentran las MNT, siendo por ejemplo uno de los criterios clínicos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida en pacientes infectados por virus de inmunodeficiencia humana. Por otra parte, el abuso de antibióticos descrito mundialmente aumenta la presión antibiótica sobre la vía aérea y podría estar produciendo una selección de microorganismos menos sensibles al tratamiento antibiótico en

monoterapia, como las MNT, y/o cepas resistentes con peor respuesta a los esquemas antibióticos convencionales<sup>3</sup>.

Aunque la fisiopatología de la infección por MNT no es del todo conocida, se ha descrito su asociación con alteraciones inmunes (primarias o secundarias)<sup>4</sup> y otros factores de riesgo como el bajo peso, alteraciones de caja torácica o enfermedad respiratorias como silicosis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>5</sup>. De entre todos ellos, la presencia de bronquiectasias (BQ) se asocia a un riesgo relativo de infección por MNT muy superior a cualquier otra condición<sup>6</sup>.

La prevalencia de BQ ha aumentado de manera notable en los últimos años, situándose como la tercera enfermedad respiratoria más frecuente tras el asma y la EPOC<sup>7-9</sup>. Una de las principales complicaciones en los pacientes con BQ es la infección bronquial crónica, cuyo manejo específico es uno de las prioridades de la investigación actual en este campo. La prevalencia de MNT en pacientes con BQ se estima en torno al 9-12%<sup>10,11</sup>, y su identificación se considera tanto causa como consecuencia de la enfermedad. Por este motivo, las recientes guías españolas y europeas de BQ<sup>12,13</sup> proponen investigar la presencia de micobacterias en esputo tanto en el proceso diagnóstico de la enfermedad como de forma rutinaria en el seguimiento de estos pacientes, especialmente en aquellos candidatos a recibir tratamiento crónico con macrólidos, debido al riesgo de selección de cepas resistentes y con peor respuesta al tratamiento<sup>14</sup>.

A pesar del aumento en la prevalencia y los avances científicos, el manejo clínico de la enfermedad pulmonar por MNT continúa siendo complejo. Tanto es así que las recientes guías británicas sobre MNT publicadas en 2017<sup>15</sup> mantienen los mismos criterios diagnósticos propuestos por la ATS en 2007<sup>16</sup>.

Recientemente, una encuesta realizada en varios países del mundo detectó una adherencia muy pobre a las guías clínicas (17% global; 9% en Europa) por parte de los profesionales<sup>17</sup>, probablemente debido al desconocimiento de las mismas. Este hecho, junto a la ausencia de síntomas específicos o biomarcadores diagnósticos, junto al lento crecimiento en los cultivos microbiológicos, a menudo provoca un retraso diagnóstico que dificulta todavía más el manejo de estas infecciones. Por otra parte, el aislamiento de MNT suele presentarse en un contexto pluripatológico (incluyendo

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [eva.polverino@vhir.org](mailto:eva.polverino@vhir.org) (E. Polverino).

pacientes con síntomas respiratorios crónicos similares por EPOC o BQ) que hace que aplicar los criterios diagnósticos en la práctica clínica diaria no resulte sencillo.

La decisión de iniciar tratamiento debe ser el resultado de un balance riesgo-beneficio que será diferente en cada caso particular. El objetivo principal del tratamiento será siempre la recuperación sintomática, lo que junto a la mejoría radiológica y la negativización de los cultivos, orientará la duración y efectividad del mismo. En la valoración de la necesidad de tratamiento hay que tener en cuenta las comorbilidades del paciente y los posibles efectos adversos e interacciones farmacológicas del tratamiento, así como la virulencia de la especie de MNT, su potencial respuesta al tratamiento y, finalmente, la decisión informada del individuo.

Tomada la decisión de iniciar tratamiento, es importante conocer la pauta antibiótica recomendada para cada especie de MNT en función de los resultados descritos en la literatura, teniendo en cuenta la escasa correlación entre el antibiograma *in vitro* con la respuesta *in vivo*. En muchos casos será además fundamental la optimización del tratamiento de las comorbilidades y aspectos no farmacológicos como la fisioterapia o la nutrición.

En resumen, las MNT son un grupo heterogéneo de bacterias que afectan principalmente a pacientes con algún factor de riesgo, entre los que destaca la presencia de BQ. En los últimos años tanto el diagnóstico de BQ como la prevalencia de infección por MNT han aumentado notablemente; sin embargo no se ha logrado consensuar los criterios de tratamiento de la infección. La decisión, por tanto, dependerá del riesgo-beneficio en cada caso. En nuestra opinión, no todos los factores tienen el mismo peso en la balanza. Dada la frecuente fragilidad de los pacientes afectados, su estado general será lo principal a considerar en la toma de decisiones, seguido de los potenciales efectos adversos del tratamiento. La virulencia de la especie infectiva y la escasa respuesta clínica en muchos casos serán otros aspectos a valorar. De igual modo, optimizar otros factores como la fisioterapia o la nutrición son elementos clave en el tratamiento global del paciente, más allá de la propia pauta antibiótica.

Queda aún mucho camino por recorrer en cuanto al manejo de la infección por MNT. Optimizar las técnicas microbiológicas, descubrir biomarcadores fiables tanto diagnósticos como de seguimiento y, especialmente, potenciar el conocimiento de las guías clínicas actuales son las principales debilidades a reforzar en el futuro inmediato.

## Conflicto de intereses

EP ha recibido honorarios por consultoría o ponencias de Bayer, Menarini, Grifols, Zambon, Pfizer, Insmad, Polyphor y Chiesi.

El resto de autores no tiene conflicto de intereses a declarar.

## Bibliografía

- Bryant JM, Grogono DM, Rodriguez-Rincon D, Everall I, Brown KP, Moreno P, et al. Emergence and spread of a human-transmissible multidrug-resistant nontuberculous mycobacterium. *Science*. 2016;354:751–7.
- Marras TK, Chedore P, Ying AM, Jamieson F. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003. *Thorax*. 2007;62:661–6.
- Gibson GJ, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. Respiratory health and disease in Europe: The new European Lung White Book. *Eur Respir J*. 2013;42:559–63.
- Wu U-I, Holland SM. Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:968–80.
- Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with non-tuberculous mycobacteria: A review. *Clin Chest Med*. 2015;36:13–34.
- Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68:256–62.
- Quint JK, Millett ERC, Joshi M, Navaratnam V, Thomas SL, Hurst JR, et al. Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: A population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2016;47:186–93.
- Martinez-Garcia MA, Polverino E, Aksamit TR. Bronchiectasis and chronic airways disease: It's not just about asthma and COPD. *Chest*. 2018;154:737–9.
- Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis*. 2017;14:377–84.
- Chu H, Zhao L, Xiao H, Zhang Z, Zhang J, Gui T, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: A meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2014;10:661–8.
- Faverio P, Stainer A, Bonaiti G, Zucchetti SC, Simonetta E, Lapadula G, et al. Characterizing Non-Tuberculous Mycobacteria Infection in Bronchiectasis. *Int J Mol Sci*. 2016;17, pii: E1913.
- Martinez-Garcia MA, Maiz L, Oliveira C, Giron RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish Guidelines on the Evaluation and Diagnosis of Bronchiectasis in Adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:79–87.
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50, pii: 1700629.
- Griffith DE, Brown-Elliott BA, Langsjoen B, Zhang Y, Pan X, Girard W, et al. Clinical and molecular analysis of macrolide resistance in *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:928–34.
- Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurenson IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72, ii1-ii-L64.
- 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.
- Van Ingen J, Wagner D, Gallagher J, Morimoto K, Lange C, Haworth CS, et al. Poor adherence to management guidelines in nontuberculous mycobacterial pulmonary diseases. *Eur Respir J*. 2017;49, pii: 1601855.