



Carta científica

Enfermedades por micobacterias no tuberculosas en España: tratamiento y evolución

Non-Tuberculous Mycobacterial Diseases in Spain: Treatment and Evolution

Al Director:

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas (MNT) se ha incrementado llamativamente en los últimos 20 años^{1,2}.

Las recomendaciones sobre las distintas pautas terapéuticas y su duración se realizan en base a la revisión de un pequeño número de casos para cada una de las especies, y según la experiencia con las micobacterias mejor conocidas, *M. avium complex* (MAC) y *M. kansasii*³. Se dispone de pocos estudios que permitan concretar la realidad asistencial en España en cuanto a los tratamientos utilizados o la evolución de estos pacientes⁴.

Teniendo en cuenta estas premisas, se ha diseñado el presente estudio con el objetivo de analizar los tratamientos pautados para las diferentes especies de MNT en nuestro país, así como el resultado de los mismos.

Se trata de un estudio observacional multicéntrico prospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con aislamiento de una MNT en cualquier muestra, entre septiembre de 2015 y noviembre de 2017, recogidos en la base de datos del Registro Nacional SEPAR del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) a la cual se accedía mediante usuario y contraseña. Se obtuvo consentimiento informado de todos los sujetos y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de los 20 centros participantes, pertenecientes a 9 comunidades autónomas españolas.

Se analizaron las siguientes variables: datos sociodemográficos y antropométricos, factores de riesgo, criterios de enfermedad, tratamiento pautado y resultado final (curación, tratamiento completado, tratamiento exitoso y recaída). Se establecieron las siguientes definiciones:

Enfermedad por MNT: aislamiento de una MNT en cualquier muestra que cumplía los criterios recomendados por la *American Thoracic Society* (ATS)⁵.

Curación: cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior⁵.

Tratamiento completado (curación clínico-radiológica): tratamiento completado sin evidencia de fracaso, ni constancia de cultivo negativo en el último mes de tratamiento y en al menos una ocasión anterior⁶.

Tratamiento exitoso: la suma de curados más el tratamiento completado⁶.

Recaída: aparición de al menos 2 cultivos positivos con la misma cepa de la especie causal tras la finalización del tratamiento⁶.

La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado, con el test de Fisher bilateral cuando los valores esperados eran menores de 5. Se realizó un análisis de regresión

logística «paso a paso» hacia adelante, utilizando como variable dependiente tratamiento exitoso. Se consideró significativo un valor de *p* menor de 0,05.

Se estudiaron un total de 515 pacientes, 191 (37%) cumplían criterios de enfermedad: 172 de localización pulmonar (90%). Ciento sesenta (31%) presentaban factores de riesgo asociados, siendo los más comunes: bronquiectasias en 44 (8,5%), EPOC en 50 (9,7%) y lesiones residuales en 40 (7,7%). Doce (2,3%) tenían fibrosis quística.

De los 191, se indicó tratamiento en 145 (75,9%); en los 46 restantes (24,1%) no se pautó por: estabilidad clínica (17 casos), comorbilidades (9 casos), edad avanzada y síntomas no graves (3 casos), decisión del paciente (3 casos), tratamiento quirúrgico que se aceptó como curativo (un caso) o fallecimiento previo (un caso); en 12 no se especificó el motivo.

En la **tabla 1** se resumen los diferentes tratamientos pautados, su duración, los efectos secundarios detectados y los cambios de tratamiento según la especie de MNT.

En los pacientes con enfermedad por MAC las pautas incluían macrólidos en el 98,7%, en los casos por *M. kansasii* el 92,8% recibieron una pauta de isoniazida, rifampicina y etambutol, mientras que para *M. abscessus* se utilizaron 13 fármacos combinados en 13 regímenes diferentes, especialmente claritromicina (65%), amikacina intravenosa (59%), linezolid (59%) y amikacina nebulizada (47%). Se realizó cirugía en 6 casos: 4 debidos a MAC y 2 a *M. abscessus*.

En la **tabla 2** se refleja la evolución final de los casos de las diferentes MNT. El tratamiento se consideró exitoso en 123 (85%), que en el estudio univariado se relacionaba con ausencia de factores de riesgo (*p*=0,03) y especie de MNT distinta a *Mycobacterium abscessus* (*p*=0,04); en el análisis de regresión logística, únicamente mantenía asociación independiente, no tener factores de riesgo (OR: 7,25; IC 95%: 0,93-56,44; *p*=0,04). En 13 pacientes (7,2%) se constató recaída.

La decisión de iniciar tratamiento debe basarse en la presentación clínica, la especie de micobacteria responsable y el estado inmunitario del paciente. En nuestra serie se comenzó tratamiento en el 76% de los casos. En los pacientes con enfermedad por MAC, este porcentaje fue del 72%, prácticamente todas las pautas incluían macrólidos y la evolución final fue favorable en el 82% de los casos. Como resumen de lo expresado, el 91% de los pacientes habrían recibido un tratamiento acorde con las diferentes guías clínicas³, porcentaje, junto con el de enfermos tratados, muy superior al descrito en un estudio previo, en el que se trataron el 55%, y solo el 13% con una pauta terapéutica adecuada⁷.

Similares hallazgos se observaron en los casos de enfermedad por *M. kansasii*, donde se instauró tratamiento con un régimen correcto en más del 90%, y la evolución fue favorable en el 85,7%, el 75% con curación, resultado acorde con lo reflejado en otros estudios, en los que alcanzaba el 76%⁸. En este sentido, en un metaanálisis donde se revisaron 24 estudios, *M. kansasii* fue la

Tabla 1
Tratamientos pautados y efectos secundarios, según especie

Especie	Pautas tratamiento		Duración	Efectos secundarios		Cambio de tratamiento
	n	Pauta		%	%	
MAC	38	Cla + R + E	> 12 meses	11	Digestivos	18
	22	Azt + R + E		5	Cutáneos	
	4	Cla + R + E + Amg		3	Hepáticos	
	3	Cla + R + E + Mxf				
	2	Cla + E + Mxf				
	1	Cla + E + St				
	1	Cla + E + Ctx				
	1	Azt + E + Ptn				
	2	Cla + Cpx				
	1	Azt + E				
	1	Azt + Rfb				
	1	Azt + Mxf				
	1	Cla				
	1	E				
<i>M. kansasii</i>	11	H + R + E	9-12 meses	7	Fiebre	14
	1	H + R + E + Lfx + Cla		7	Vértigo	
	1	H + R + E + St		7	Alt. hepática	
<i>M. simiae</i>	3	R + E + Azt	> 12 meses	13	Digestivos	25
	3	R + E + Cla		13	Ocular	
<i>M. xenopi</i>	2	R + E + Cla + Mxf	> 12 meses			17
	1	R + Cla + Mxf + H		17	Digestivos	
	1	R + E + Azt + Mxf				
	1	R + E + Cla + Mxf				
<i>M. lentiflavum</i>	2	R + E + Cla + H	> 12 meses			0
	1	Rfb + Cla + Am		100	Digestivos	
<i>M. gordonae</i>						
<i>M. szulgai</i>	2	R + E + Cla	> 12 meses	0		0
<i>M. marinum</i>	1	R + E + Cla	> 12 meses	0		0
<i>M. parascrofulaceum</i>	1	Rfb + E + Azt	> 12 meses	100	Hipoacusia	0
<i>M. stomatepiae</i>						
<i>M. abscessus</i>	5	Cla + Lzd + Am	4 meses- 2 años	18	Digestivos	41
	1	Cla + Mxf + Am		12	Neurológicos	
	1	Clar + Mxf + Am + Lzd + Imp		6	Anemia	
	1	Cla + Lzd + Am + Cft		6	Hipoacusia	
	1	Cla + Lzd + Am + Cpx				
	1	Cla + Cpx + Imp + Am				
	1	Mxf + Lzd + Am				
	1	Tgc + Lzd + Mrp + Cfx				
	1	Mrp + Mfx + Am				
	1	Am + Cft + Tgc				
	1	Am + Imp + Tgc				
	1	Cla + Cpx				
	1	Cla + Cft + Am + Mxf				
	1	Cpx + Cla + R + H				
<i>M. fortuitum</i>	1	Mxf + R + Ctx	4-16 meses	0		0
	1	Lfx + Am + Mrp				
	1	Lfx + Cla				
	1	Cpx + Am + R + Ctx				
	2	R + H + E				
<i>M. chelonae</i>	2	Cla + Cpx + R	6-12 meses	13	Poliartralgias	0
	1	Cla + Cpx				
	1	Cla + Dxc				
	1	Cla + Dxc + H				
	1	Cla + Mrp				
	1	Azt + Lfx				
	1	Azt + R + E				
<i>M. mucogenicum</i>						
<i>M. smegmatis</i>	1	Azt + R + E		0		0

Am: amikacina; Amg: aminoglicósido; Azt: azitromicina; Cft: cefoxitina; Cfx: clofazimina; Cla: claritromicina; Cpx: ciprofloxacino; Ctx: cotrimoxazol; Dxc: doxiciclina; E: etambutol; H: isoniazida; Imp: imipenem; Lfx: levofloxacino; Lzd: linezolid; MAC: *Mycobacterium avium complex*; Mrp: meropenem; Mxf: moxifloxacino; Ptn: protionamida; R: rifampicina; Rfb: rifabutina; St: estreptomicina; Tgc: tigeciclina.

MNT con mayor tasa de conversión tras el tratamiento, mostrando cifras superiores al 80%⁹.

El tratamiento de las enfermedades por micobacterias de crecimiento rápido es notablemente más complejo¹⁰. Las recomendaciones actuales para *M. abscessus* contemplan una primera fase que debe incluir fármacos orales e intravenosos y otra de mantenimiento con fármacos orales y nebulizados, que se seleccionarán

según el estudio de susceptibilidad, la vía de administración, la evolución y la tolerancia. Por dicho motivo, establecer un esquema adecuado resulta arduo, como se refleja en diferentes estudios, en los que se utilizaban múltiples antibióticos combinados en diferentes pautas¹¹ o era precisa la resección quirúrgica en el 22% de los casos ante el alto porcentaje de intolerancias¹², con una tasa de toxicidad elevada¹³. En nuestra serie completaron tratamiento el 89%

Tabla 2
Evolución final de los casos más frecuentes de MNT tratados

	MAC	<i>M. kansasii</i>	<i>M. simiae</i>	<i>M. xenopi</i>	<i>M. lentiflavum</i>	<i>M. abscessus</i>	<i>M. fortuitum</i>	<i>M. chelonae</i>
Casos	110	14	8	6	5	19	10	9
Tratamiento	79 (72%)	14 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	1 (20%)	17 (89%)	7 (70%)	8 (89%)
Revisión	97 (88%)	13 (93%)	8 (100%)	6 (100%)	3 (60%)	18 (95%)	10 (100%)	9 (100%)
Curación	36 (46%)	9 (64%)	2 (25%)	3 (50%)	0	5 (29%)	5 (71%)	5 (63%)
Tratamiento completado	29 (37%)	3 (21%)	5 (62%)	3 (50%)	0	3 (18%)	2 (29%)	2 (25%)
Tratamiento exitoso	82%	86%	87%	100%	0	47%	100%	88%

MAC: *Mycobacterium avium complex*; MNT: micobacterias no tuberculosas.

de los enfermos y se realizaron 13 pautas diferentes, combinando 13 fármacos, se observó toxicidad en el 37% y el tratamiento fue exitoso en el 47% (29% con curación). Como datos diferenciales, son destacables la alta proporción de pacientes tratados, que en otras series no alcanzaba el 50%⁷, el bajo porcentaje de utilización de claritromicina y de curación, inferior al logrado en estudios previos donde oscilaba entre el 48%¹¹ y el 58%¹². Ante las grandes dificultades para el tratamiento, con una mala respuesta al mismo y con gran cantidad de efectos secundarios asociados, se deben explorar otras opciones terapéuticas. En este aspecto, parece esperanzadora la utilización de la vía inhalada, ya que la alta concentración local lograda, la penetración en el tejido pulmonar y la reducción de los efectos secundarios sistémicos, hacen que sea potencialmente beneficiosa en todos los tipos de infecciones por micobacterias¹⁴.

Por último, analizamos qué aspectos se relacionaron con el resultado final del tratamiento y apreciamos que la probabilidad de que este no fuese exitoso se vinculaba en el análisis univariado con infección por *M. abscessus* y la presencia de factores de riesgo, aunque únicamente estos últimos lo hacían de forma independiente. Podemos teorizar que no solo la especie sino también los factores de riesgo y enfermedades asociadas repercutirían en el resultado final.

Nuestro estudio tiene limitaciones inherentes a su diseño, que hacen que pueda existir un sesgo de selección. Queremos destacar que una de sus principales fortalezas radica en que todos los investigadores eran expertos en micobacterias, con participación habitual en el PII-TB, lo que creemos influye positivamente en la adecuada recogida de datos, reduciendo esta posibilidad.

Concluimos que en nuestra serie se han tratado un número elevado de casos con enfermedad por MNT, con evolución satisfactoria en un porcentaje similar a lo comunicado previamente, probablemente debido al alto grado de cumplimiento de las recomendaciones de las diferentes guías clínicas; aunque la presencia de enfermedades asociadas también parece influir en el resultado final.

Financiación

Este estudio fue financiado por la SEPAR, por medio de una beca con referencia 034/2014. El investigador principal es Fernando Álvarez Navascués y los colaboradores: José Antonio Gullón Blanco, José María García García, Manuel Ángel Villanueva Montes, Juan Rodríguez López, Gema Castaño de las Pozas, Henar Villar, Juan José Palacios y José Antonio Caminero Luna.

Anexo 1. Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PIITB)

Antón Penas Truque (H. Lucus Augusti, Lugo); Concepción Prados Sánchez (H.U. La Paz, Madrid); Eva M. Tabernero Huguet (H. de Cruces, Vizcaya); José Jesús Blanco Pérez (H. Álvaro Cunqueiro, Vigo); Josefina Sabriá Mestras (H. Moisés Broggi-Hgh, Sant Joan Despí); M. Ángeles Jiménez Fuentes (H.U. Vall d'Hebrón, Barcelona); María Somoza González (H. Consorcio Sanitario,

Terrassa); Marta María García-Clemente (H.U. Central de Asturias, Oviedo); Nieves Altet Gómez (H. Servicios Clínicos, Barcelona); Paquita Sánchez Martínez (H. del Mar, Barcelona); Xavier Casas García (H. Parc Sanitari Sant Joan de Déu, Sant Boi); Izaskun Jiménez Setuain (Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona); Isabel Mir Viladrich (H.U. Sant Llatzer, Barcelona); Isabel Suarez Toste (H.U. de Canarias, Santa Cruz de Tenerife); Luis Anibarro García (Complejo Hospitalario Univ. de Pontevedra, Pontevedra); Marisol Domínguez Álvarez (Hospital del Mar, Barcelona); Sarai Quirós Fernández (Complejo Hospt. La Paz-Cantoblanco-Carlos III, Madrid); David Barros Casa (Complejo Hospt. Univ. de Pontevedra, Pontevedra); M. de Souza Galvão (H.U. Vall D'hebrón, Barcelona).

Bibliografía

- Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease: A systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:1370–7. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0120>.
- Chin KL, Sarmiento ME, Alvarez-Cabrera N, Norazmi MN, Acosta A. Pulmonary non-tuberculous mycobacterial infections: Current state and future management. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:799. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-019-03771-0>.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1–36. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00535-2020>.
- Martín Casabona N, Rosselló Urgell J, Alberte A, Alcaide F, Campus-Herrero I, Casal M, et al. Micobacterias ambientales en España: Aislamientos en el período 1976-1996. *Med Clin (Barc).* 2000;115:663–70. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(00\)71655-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(00)71655-1).
- 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200604-571ST>.
- Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis. Ginebra. 2013 [consultado 12 Ene 2022] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/111016>.
- Adjemian J, Prevots DR, Gallagher J, Heap K, Gupta R, Griffith D. Lack of adherence to evidence-based treatment guidelines for nontuberculous mycobacterial lung disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:9–16. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201304-085OC>.
- Sauret J, Hernández-Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: Results of 18 vs 12 months' chemotherapy. *Tuberc Lung Dis.* 1995;76:104–8. [http://dx.doi.org/10.1016/0962-8479\(95\)90550-2](http://dx.doi.org/10.1016/0962-8479(95)90550-2).
- Diel R, Ringshausen F, Richter E, Welker L, Schmitz J, Nienhaus A. Microbiological and Clinical Outcomes of Treating Non-Mycobacterium Avium Complex Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest.* 2017;152:120–42. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.166>.
- Tan S, Kasperbauer S. Nontuberculous Mycobacteria. *Semin Respir Crit Care Med.* 2021;42:567–86. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1730997>.
- Jarand J, Levin A, Zhang L, Huiitt G, Mitchell JD, Daley CL. Clinical and microbiologic outcomes in patients receiving treatment for *Mycobacterium abscessus* pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2011;52:565–71. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciq237>.
- Jeon K, Kwon OJ, Nam YL, Kim BJ, Kook YH, Lee SH, et al. Antibiotic treatment of *Mycobacterium abscessus* lung disease: A retrospective analysis of 65 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:896–902. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200905-0704OC>.
- Novosad SA, Beekmann SE, Polgreen PM, Mackey K, Winthrop KL. Treatment of *Mycobacterium abscessus* infection. *Emerg Infect Dis.* 2016;22:511–4. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2203.150828>.
- Banaschewski B, Hofmann T. Inhaled antibiotics for mycobacterial lung disease. *Pharmaceutics.* 2019;11. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics11070352>.

Manuel Ángel Villanueva-Montes^{a,*},
Fernando Álvarez Navascués^a, José Antonio Gullón Blanco^a,
Teresa Rodrigo Sanz^b, Juan Francisco Medina Gallardo^c,
José Antonio Caminero Luna^d, José María García-García^b y Grupo
de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en
Tuberculosis (PII-TB) de SEPAR[◇]

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés,
Asturias, España

^b Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) de
SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica),
Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío,
Sevilla, España

^d Servicio de Neumología, Hospital General de Gran Canaria
Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Gran Canaria, España

Autor para correspondencia.
Correo electrónico: manuel.villanueva.montes@gmail.com
(M.Á. Villanueva-Montes).

◇ El listado de investigadores del Grupo de Trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PIITB) se puede consultar en el [anexo 1](#).