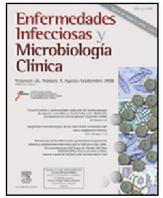


# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

## Prevalencia e importancia de micobacterias no tuberculosas en pacientes adultos con fibrosis quística en un hospital de Madrid



Belén Fernández-Caso<sup>a,\*</sup>, Rocío Vázquez<sup>b</sup>, Teresa Alarcón<sup>a,b</sup>, Rosa Girón<sup>c</sup>, M. Rosario López-Giménez<sup>b</sup> y Diego Domingo<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España

<sup>b</sup> Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital Universitario de La Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 20 de mayo de 2019

Aceptado el 9 de septiembre de 2019

On-line el 16 de noviembre de 2019

#### Palabras clave:

Fibrosis quística

Micobacterias no tuberculosis

*Mycobacterium abscessus*

### R E S U M E N

**Introducción:** El papel de las micobacterias no tuberculosas (MNT) en los pacientes con fibrosis quística (FQ) está, en ocasiones, en controversia. El objetivo del trabajo es evaluar la prevalencia y las características clínicas/microbiológicas de pacientes adultos con FQ colonizados con MNT, destacando *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*).

**Métodos:** Se ha realizado un estudio retrospectivo en 92 pacientes adultos con FQ en el que se diferenció: grupo control, 64 pacientes no colonizados por MNT, y grupo a estudio, 28 pacientes colonizados por MNT. Se han analizado variables como la edad, mutación F508del, función pulmonar, afectación pancreática, tinción de auramina y recolonizaciones entre ambos grupos.

**Resultados:** La prevalencia de MNT encontrada ha sido 30,4%. La MNT más prevalente fue *Mycobacterium avium complex* seguida por *M. abscessus*. Para *M. abscessus*, en el estudio comparativo con pacientes colonizados por otras MNT, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en las variables de edad.

**Discusión:** Hemos encontrado alta prevalencia de MNT en pacientes adultos con FQ y relacionamos la aparición de *M. abscessus* con edades inferiores a 30 años y F508del. Con el fin de conocer mejor el papel patógeno de las MNT, especialmente de *M. abscessus*, se requieren estudios multicéntricos en población con FQ.

© 2019 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

## Prevalence and importance of non-tuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis in a hospital in Madrid

### A B S T R A C T

**Introduction:** The role of non-tuberculous mycobacteria (NTM) among cystic fibrosis (CF) patients, on occasion, remains unknown. The aim of our study is to evaluate the prevalence and clinical/microbiological characteristics of CF adult patients colonized by NTM, highlighting *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*).

**Methods:** A retrospective study was conducted with 92 CF adult patients: including a control group of 64 patients, not colonized by NTM, and a study group of 28 patients, colonized by NTM. We have analyzed variables such as age, F508del mutation, lung function, pancreatic involvement, auramine staining and co-colonizations between both groups.

**Results:** The prevalence of NTM found was 30.4%. The most prevalent was *Mycobacterium avium complex* followed by *M. abscessus*. For *M. abscessus*, in the comparative study with patients colonized by other NTM, significant results were obtained for variables age.

#### Keywords:

Cystic fibrosis

Non-tuberculous mycobacteria

*Mycobacterium abscessus*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: belenfernandezcaso@gmail.com (B. Fernández-Caso).

**Discussion:** We have found a high prevalence of NTM among adult patients with CF, and we associated the presence of *M. abscessus* with ages less than 30 years and F508del. Due to the pathogenic role of NTM, especially *M. abscessus*, multicenter studies are required within the population suffering from CF.

© 2019 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

## Introducción

La fibrosis quística (FQ), la enfermedad genética letal más frecuente en la población blanca, se transmite de forma autosómica recesiva. En España se estima una incidencia de uno de cada 4.500 - 5.000 nacidos vivos. Es consecuencia de mutaciones en el gen que reside en el cromosoma 7 q31-32. Este gen codifica para una proteína llamada proteína reguladora de la conductabilidad transmembrana (CFTR) responsable de actuar como canal de cloro en los tejidos exocrinos. Las mutaciones en el gen CFTR resultan en la falta de proteína funcionalmente activa. La más frecuente es la delección F508del, pero se han descrito más de 2.000 mutaciones posibles del gen, 347 que causan la enfermedad, que varían ampliamente según el origen étnico y la localización geográfica de cada población<sup>1</sup>.

El defecto en el transporte del ion cloro conduce a una deshidratación de las secreciones respiratorias, pancreáticas, hepáticas, intestinales y genitourinarias, aumentando su viscosidad y espesor. Entre otros, se produce un efecto en la función pulmonar caracterizado por una disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y de la capacidad vital forzada (FVC), además de insuficiencia pancreática o aparición de diabetes relacionada con la FQ<sup>1</sup>.

La principal causa de mortalidad asociada a FQ es la afectación pulmonar crónica, con un alto índice de colonizaciones permanentes e infecciones recurrentes, siendo los agentes causales más comunes *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Las colonizaciones/infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) en este contexto están menos documentadas debido a su menor prevalencia. Por ello, la repercusión clínica de estas MNT en FQ está aún en discusión. Sin embargo, su importancia va en aumento a medida que se establece mayor claridad de su patogenicidad<sup>2,3</sup>. Además, varios autores destacan el papel de *Mycobacterium abscessus* (*M. abscessus*) por presentar un patrón más patógeno al tener mayor impacto en la función pulmonar a lo largo del tiempo<sup>4</sup>.

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia y las características clínicas y microbiológicas de pacientes con FQ colonizados/infectados con MNT, así como, la prevalencia y características clínicas de los pacientes que han tenido cultivo positivo para *M. abscessus*, en relación con aquellos pacientes en los que se aislaron otras MNT.

## Metodología

Se han analizado retrospectivamente los datos clínicos y microbiológicos de pacientes adultos atendidos en la consulta monográfica de FQ del Hospital Universitario de La Princesa en el periodo 2010-2017, estableciéndose dos grupos:

- Grupo a estudio: 28 pacientes seleccionados por tener al menos un aislamiento positivo de MNT. En el caso de tener más de un cultivo positivo, se seleccionó el último para el análisis.
- Grupo control: 64 pacientes no colonizados/infectados por MNT.

Por otro lado, se han subanalizado los pacientes con aislamientos positivos para micobacterias distintas a *M. abscessus* (21 pacientes)

con aquellos con aislamiento positivo para *M. abscessus* (7 pacientes).

Se ha realizado el estudio microbiológico sobre las muestras de esputo recogidas de estos pacientes. Todas fueron procesadas siguiendo la metodología convencional para el estudio de bacterias, hongos y micobacterias. La identificación de bacterias se llevó a cabo mediante espectrometría de masas MALDI-TOF (MALDI Biotyper® system, Bruker Daltonics, Fremont, CA, EE. UU.) y MicroScan (Dade Beckman Coulter Inc., CA, EE. UU.); las micobacterias con espectrometría de masas MALDI-TOF y PCR seguida de hibridación reversa (Genotype Mycobacterium CM y Genotype Mycobacterium AS, Hain Lifescience, Alemania); y, MALDI-TOF e identificación microscópica para los hongos.

Las variables estudiadas han sido: edad en el primer aislamiento, edad en el último aislamiento de MNT, edad actual de los pacientes del grupo control, sexo, porcentaje de volumen espiratorio forzado (%FEV1), porcentaje de capacidad vital forzada (%FVC), índice FEV1/FVC, presencia de insuficiencia pancreática y diabetes relacionada con la FQ, determinación del índice de masa corporal (IMC), presencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y mutación F508del. Además, se ha analizado la coinfección con *S. aureus*, *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), *P. aeruginosa*, *Burkholderia* spp., *Aspergillus* spp., *Candida* spp., y otros hongos.

La prevalencia de micobacterias se ha definido como aquellos pacientes con al menos un cultivo positivo para MNT durante los años de estudio.

En el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar y para las variables cualitativas los porcentajes. Para analizar las diferencias entre variables según los grupos se ha utilizado el *t*-Student para las variables cuantitativas y el test de Chi cuadrado, o Fisher cuando fue necesario, para las variables cualitativas. El nivel máximo de error admisible fue  $p < 0,05$ .

## Resultados

La prevalencia de infección por MNT en los pacientes con FQ de nuestra unidad es del 30,4%.

La MNT más frecuentemente aislada fue *Mycobacterium avium* complex (MAC) en 12 pacientes (42,9%), seguida por *M. abscessus* en 7 pacientes (25%) y *Mycobacterium lentiflavum* en 6 (21,4%). Otras micobacterias aisladas, cada una en un paciente, fueron: *Mycobacterium kansasii* (3,6%), *Mycobacterium gordonae* (3,6%); y, un paciente cocolonizado por *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium chimaera* (3,6%).

Es reseñable que el porcentaje de tinción positiva en los casos con aislamiento positivo fue del 7,1%.

Las tablas 1 y 2 muestran el análisis de las variables estudiadas en los distintos grupos.

## Discusión

La prevalencia de micobacterias de nuestro estudio (30,4%) contrasta con la que reportan otros estudios de entre 3,3% y 24%<sup>2,5,6</sup>. En nuestro medio, esta prevalencia ha sufrido un aumento desde 2001<sup>7</sup>. Este aumento puede deberse a diversos factores:

**Tabla 1**

Descripción de las diferentes variables clínicas y microbiológicas en el total de pacientes con FQ y agrupados en MNT positivo o negativo

Variable	Pacientes con FQ, n (%), X ± SD	MNT positivo, n (%), X ± SD	MNT negativo, n (%), X ± SD	P-valor
Pacientes	92 (100%)	28 (100%)	64 (100%)	
Hombres	47 (51,9%)	11 (39,3%)	36 (56,3%)	0,175
Edad (años) <sup>a</sup>	29,14 ± 9,5	30,32 ± 10,7	28,63 ± 8,9	0,470
Edad < 30 (años)	59 (64,4%)	18 (64,3%)	41 (64,1%)	1,000
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	21,9 ± 3,5	22,88 ± 4,5	21,53 ± 2,8	0,161
FEV1 (%)	65,3 ± 22,055	68,53 ± 20,01	63,89 ± 22,89	0,333
FVC (%)	78,27 ± 19,384	82,42 ± 17,6	76,45 ± 19,9	0,343
FEV1/FVC	66,27 ± 13,72	64,21 ± 16,9	67,17 ± 12,10	0,408
Insuficiencia pancreática	62 (67,4%)	16 (57,1%)	46 (71,9%)	0,227
Diabetes	12 (13%)	5 (17,9%)	7 (10,9%)	0,502
Mutación F508del	67 (72,8%)	19 (67,9%)	48 (76,2%)	0,268
ABPA	15 (16,3%)	6 (21,4%)	9 (14,1%)	0,376
<i>S. aureus</i>	25 (38%)	9 (32,1%)	26 (40,6%)	0,491
SARM	13 (14,1%)	5 (17,9%)	8 (12,5%)	0,525
<i>P. aeruginosa</i>	27 (29,3%)	8 (28,6%)	19 (29,7%)	1,000
<i>Burkholderia</i> sp.	12 (13%)	3 (10,7%)	9 (14,1%)	0,750
<i>Aspergillus</i> sp.	7 (7,6%)	2 (7,1%)	5 (7,8%)	1,000
<i>Candida</i> sp.	14 (15,2%)	6 (21,4%)	8 (12,5%)	0,346
Otros hongos	7 (7,6%)	3 (10,7%)	4 (6,3%)	0,431

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

<sup>a</sup> Variables cuantitativas expresadas como media ± desviación estándar.

**Tabla 2**Descripción de las diferentes variables clínicas y microbiológicas en los pacientes con aislamiento de *M. abscessus* frente a aquellos con otra MNT

Variable	Pacientes con <i>M. abscessus</i> , n (%), X ± SD	Pacientes con otra MNT, n (%), X ± SD	P-valor
Pacientes	7	21	
Hombres	3 (57,1%)	7 (33,3%)	0,264
Edad <sup>a</sup>	23,43 ± 3,5	32,62 ± 11,4	<b>0,049</b>
<b>Edad primer aislamiento<sup>a</sup></b>	19,29 ± 4,57	30,10 ± 10,92	<b>0,001</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,06 ± 2,7	22,34 ± 5,09	0,715
FEV1 (%)	63,71 ± 21,5	70,13 ± 19,77	0,473
FVC (%)	76,29 ± 18,5	84,46 ± 17,3	0,297
FEV1/FVC	58,24 ± 25,7	66,20 ± 13,13	0,290
Insuficiencia pancreática	5 (71,4%)	11 (52,4%)	0,378
Mutación F508del	7 (100%)	12 (60%)	0,068
ABPA	2 (28,6%)	4 (19%)	0,595
Diabetes	2 (28,6%)	3 (14,3%)	0,393
<i>S. aureus</i>	3 (42,9%)	6 (28,6%)	0,646
SARM	1 (14,3%)	4 (19%)	1,000
<i>P. aeruginosa</i>	1 (14,3%)	7 (33,3%)	0,633
<i>Burkholderia</i> sp.	0 (0%)	3 (14,3%)	0,551
<i>Aspergillus</i> sp.	0 (0%)	2 (9,5%)	1,000
<i>Candida</i> sp.	1 (14,3%)	5 (23,8%)	1,000
Otros hongos	2 (28,6%)	1 (4,8%)	0,145
<b>Edad &lt; 30 años</b>	7 (100%)	11 (52,4%)	<b>0,030</b>
Tinción con auramina	2 (7,00%)	0	0,056

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica; IMC: índice de masa corporal; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

En negrita, valores estadísticamente significativos (p-valor < 0,05).

<sup>a</sup> Variables cuantitativas expresadas como media ± desviación estándar.

el aumento de la vigilancia<sup>4</sup>, la supervivencia de los pacientes, el uso prolongado de la terapia antibiótica inhalada<sup>3</sup>, el cambio de microbioma en los pulmones por el uso prolongado de antimicrobianos, una mayor conciencia de los clínicos y una mejora en las técnicas microbiológicas de aislamiento e identificación de micobacterias.

Las MNT más aisladas coinciden con las descritas en la literatura<sup>8</sup>, MAC y *M. abscessus*. Sin embargo, las prevalencias representadas por Adjemian et al. - MAC 69% y *M. abscessus* 31% - difieren de las descritas en nuestro estudio, 42,9% y 25% respectivamente. La variabilidad geográfica de la infección por MNT<sup>2,5,6,8</sup> puede justificar esta diferencia.

Atendiendo a las variables clínicas y demográficas estudiadas, la media de edad fue ligeramente mayor en los pacientes con cultivo positivo para MNT (30,3 años) respecto a aquellos con cultivo

negativo (28,6 años), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. La presencia de micobacterias es más frecuente en pacientes de edades más avanzadas por su carácter oportunista y por colonizar los pulmones con lesiones previas. Asimismo, este tipo de infección se relaciona con el tiempo de exposición, que se incrementa con la edad de los pacientes<sup>9</sup>. Sin embargo, en el caso de *M. abscessus*, en nuestro trabajo el 100% de los aislamientos se produjo en pacientes menores de 30 años (p < 0,05). Este hecho disiente de otros trabajos en los que los pacientes infectados por MAC y *M. abscessus* son diagnosticados de FQ en edades más tardías<sup>8</sup>. Además, el primer aislamiento para *M. abscessus* fue en pacientes de menor edad (p < 0,05).

La presencia de MNT no se relacionó con peor función pulmonar. Sin embargo, en los pacientes en los que se aisló *M. abscessus*, la

función pulmonar fue peor que en aquellos con otras MNT, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Es posible que un seguimiento a lo largo del tiempo nos hubiese mostrado valores significativos, como ha ocurrido en trabajos previos, especialmente en los relacionados con *M. abscessus*<sup>4</sup>.

Las variables IMC, la presencia o no de diabetes y la insuficiencia pancreática se recogieron porque se asocian con un estado clínico peor y pueden ser un factor de confusión a la hora de realizar asociaciones. Sin embargo, no mostraron resultados significativos.

Si bien no hemos podido demostrar la asociación entre la infección por MNT y la presencia de la mutación F508del, merece la pena mencionar que la prevalencia de la mutación F508del entre los pacientes infectados con MNT (67,9%) cumple la premisa de que la mutación está presente en alrededor de un 70% de los pacientes<sup>10</sup>. Además, esta mutación se encontró en el 100% de los pacientes infectados con *M. abscessus* y la relación con esta fue casi significativa. No obstante, se necesitan más estudios para probar la relación lo que apoyaría la teoría de que la infección se relaciona con formas más severas de FQ<sup>11</sup>.

A pesar de las controvertidas asociaciones propuestas con otros microorganismos<sup>12</sup>, nuestro estudio no demostró ninguna relación entre el aislamiento de MNT y la coinfección con los patógenos estudiados.

La razón de haber estudiado por separado las implicaciones clínicas de la colonización con *M. abscessus* se debe a que diversos estudios la han relacionado con un mayor deterioro de la función pulmonar<sup>4</sup>. La cuestión de si la aparición de la infección por *M. abscessus* es la causa o la consecuencia de un empeoramiento de la función pulmonar ha sido motivo de debate, sin embargo, tanto el hecho de que la eliminación de la micobacteria conlleve a una mejora de esta, como que la disminución de la misma se produzca durante la infección, apoya la teoría de que la infección por *M. abscessus* es la causa de la disminución de la función pulmonar<sup>4</sup>.

Este estudio tiene varias limitaciones por tratarse de un estudio retrospectivo realizado en un único centro y solo con población adulta. El hecho de ser un estudio transversal limita en parte las variables estudiadas, ya que un seguimiento longitudinal de los pacientes, en especial su evolución clínica y el tratamiento antimicrobiano, habrían aportado más información en el conocimiento del poder patógeno de estos microorganismos; así como la diferenciación entre las subespecies dentro de *M. abscessus*.

Por todo ello, y visto el potencial patógeno de las MNT, especialmente de *M. abscessus*, creemos necesario plantear un estudio

multicéntrico que recoja un mayor número de pacientes, incluyendo población infantil y diferentes orígenes geográficos, que permitan consolidar los resultados obtenidos en el presente estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2003;361:681–9, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(03\)12567-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(03)12567-6).
2. Kendall BA, Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:87–94, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1333567>.
3. Bar-on O, Mussaffi H, Mei-Zahava M, Prais D, Steuera G, Staffera P, et al. Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015;14:53–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.05.008>.
4. Esther CR, Esserman DA, Gilligan P, Kerr A, Noone PG. Chronic Mycobacterium abscessus infection and lung function decline in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9:117–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.12.001>.
5. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:828–34, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200207-6780C>.
6. Roux A, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, et al. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. *J Clin Microbiol*. 2009;47:4124–8, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01257-09>.
7. Girón RM, Domingo D, Buendía B, Antón E, Ruiz-velasco LM, Ancochea J. Micobacterias ambientales en pacientes adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:560–5, <http://dx.doi.org/10.1157/13079840>.
8. Adjemian J, Olivier KN, Prevots DR. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial sputum positivity in patients with cystic fibrosis in the United States. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:817–26, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201709-727OC>.
9. Pierre-audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois M, Offredo C, Vu-Thien H, et al. Age-Related Prevalence and Distribution of Nontuberculous Mycobacterial Species among Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3467–70, <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.43.7.3467-3470.2005>.
10. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*. 2000;67:117–33, <http://dx.doi.org/10.1159/000029497>.
11. Catherinot E, Rouxa AL, Vibete MA, Bellis G, Ravilly S, Lemonnier H, et al. Mycobacterium avium and Mycobacterium abscessus complex target distinct cystic fibrosis patient subpopulations. *J Cyst Fibros*. 2013;12:74–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.06.009>.
12. Floto RA, Olivier KN, Saiman L, Daley CL, Herrmann JL, Nicket 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;71:1–22, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207360>.