

# Aislamiento de micobacterias en pacientes con fibrosis quística: Estudio prospectivo

F. Pedraza Gutiérrez, C. San José Alemany, N. Cobos Barroso\*, F. Fernández Pérez, N. Martín Casabona

**Resumen.** *Fundamento:* Estudio prospectivo para valorar la incidencia de las infecciones por micobacterias en los pacientes con fibrosis quística en nuestra área geográfica. *Método:* Fue realizado el seguimiento de 91 pacientes un periodo de 20 meses, durante los que se obtuvieron 522 muestras, todas ellas respiratorias, que fueron procesadas mediante las técnicas habituales de descontaminación con laurilsulfato sódico, cultivo en Löwenstein-Jensen, e identificación a partir de las características bioquímicas, culturales e hibridación por sondas específicas. A su vez fueron revisadas las historias clínicas de todos los pacientes con cultivo positivo. *Resultado:* Se obtuvieron cultivos positivos a micobacterias de 4 pacientes. En tres de ellos se aislaron micobacterias ambientales (*M. xenopi*, *M. fortuitum* y *M. avium*) en el cuarto paciente se aisló *M. chelonae* y posteriormente *M. tuberculosis*. Ninguno de los aislamientos de m. ambiental se asoció con deterioro de la función pulmonar, en tanto que el aislamiento de *M. tuberculosis* en uno de los pacientes coincidió con un episodio de descompensación de su proceso respiratorio. Ninguno de los pacientes presentó sensibilidad a la tuberculina. *Conclusiones:* Es recomendable la investigación de micobacterias ante una exacerbación del proceso respiratorio para descartar la enfermedad tuberculosa, como sucedió en uno de nuestros casos, sobre todo teniendo en cuenta la alta incidencia tuberculosis en nuestra área geográfica. Los aislamientos de micobacterias ambientales no se asociaron a deterioro de la función pulmonar, pero representan un peligro potencial como patógenos oportunistas en pacientes candidatos a transplante pulmonar.

*An Esp Pediatr 1996;45:157-160.*

**Palabras clave:** Infección respiratoria; Micobacterias; Fibrosis quística

## ISOLATION OF MYCOBACTERIA IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A PROSPECTIVE STUDY

**Abstract.** *Objective:* A prospective study to assess the incidence of mycobacterial infection in patients with cystic fibrosis in our geographical area was performed. *Patients and methods:* A monitored follow-up was carried out in 91 patients over a period of 20 months, during which time 522 respiratory samples were obtained. These were processed by standard techniques of decontamination with sodium-laurylsulphate, cultured on Löwenstein-Jensen medium and identified by biochemical and cultural characteristics and hybridization by specific probes. At the same time, the clinical reports of the patients with positive culture were reviewed. *Results:* Positive cultures of mycobacteria were obtained from 4 patients. Environmental

mycobacteria were isolated in three of them (*M. xenopi*, *M. fortuitum* and *M. avium*) and *M. chelonae* and later *M. tuberculosis* in the fourth. None of the isolations of environmental mycobacteria were associated with deterioration of pulmonary function, while the isolation of *M. tuberculosis* in one of the patients coincided with an episode of decompensation in respiratory function. None of the patients presented sensitivity of the tuberculin skin test. *Conclusions:* It is advisable to investigate the mycobacteria in the presence of exacerbation of the respiratory process, above all taking into account the high incidence of tuberculosis in our geographical area. The isolation of environmental mycobacteria was not associated with pulmonary deterioration, but they represent a potential danger as opportunist pathogens, affecting patients of which many are candidates for lung transplants.

**Key words:** Respiratory infection; Mycobacteria; Cystic fibrosis.

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es el síndrome genético letal más frecuente en la población blanca. Se transmite como un proceso autosómico recesivo con una incidencia de uno de cada 2.000 nacidos vivos<sup>(1)</sup>. En estos pacientes la mayor causa de mortalidad es la enfermedad pulmonar progresiva, con un alto índice de colonizaciones permanentes e infecciones recurrentes. Los agentes causales más comunes son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas* sp.<sup>(2)</sup>. Por el contrario, las infecciones por micobacterias son poco frecuentes<sup>(3)</sup>, pero cuando ocurre suele ser una complicación importante<sup>(4)</sup>.

En estos pacientes la colonización o infección del tracto respiratorio por determinados microorganismos, sobre todo *Pseudomonas aeruginosa*, dificulta la recuperación de micobacterias en el laboratorio, ya que estos microorganismos resisten los procesos de descontaminación de las muestras y producen la destrucción de los cultivos.

El diagnóstico clínico de una infección por micobacterias en estos pacientes resulta complejo, debido a que los síntomas de la infección se solapan con los de la enfermedad crónica subyacente. Así mismo es difícil diferenciar entre colonización e infección cuando se aíslan micobacterias no tuberculosas.

Las infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en nuestro país presentan una alta incidencia; así, por ejemplo, en Barcelona en 1993, la incidencia de este tipo de infecciones fue de 60 por 100.000 habitantes<sup>(5)</sup>. Por otro lado las infecciones por micobacterias ambientales resultan cada vez más frecuentes, especialmente en pacientes con enfermedades predisponentes<sup>(6)</sup> como sería la FQ.

Servicio de Microbiología y Parasitología, \*Unidad de Fibrosis Quística. Ciudad Sanitària i Universitària Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron 119-129 08035 Barcelona.

*Correspondencia:* Nuria Martín Casabona. Servicio de Microbiología y Parasitología. Ciutat Sanitària Universitària Vall d'Hebron. 08035 Barcelona.

*Recibido:* Agosto 1995

*Aceptado:* Marzo 1996

Tabla I Pacientes con aislamiento de micobacterias

Pacientes (edad,sexo)	Cultivos positivos*	Microorganismos acompañantes	Cultivos negativos / contaminados	Tratamiento
1 (22a,M)	<i>M. xenopi</i> <sup>(1)</sup>	<i>Penicillium</i> sp.	4 (80%) / 0	-
2 (8a,F)	<i>M. fortuitum</i> <sup>(1)</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	1(12,5%) / 6(75%)	-
3 (14a, M)	<i>M. avium</i> <sup>(5)</sup>	<i>S. aureus</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>Cephalosporium</i> sp., <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. maltophilia</i>	5(50%) / 0	Isoniacida Rifampicina Ciprofloxacina.
4 (15a, M)	<i>M. chelonae</i> <sup>(2)</sup> <i>M. tuberculosis</i> <sup>(1)</sup>	<i>P. aeruginosa</i>	5(20%) / 2(20%)	Isoniacida Rifampicina Pirazinamida

\*Número de aislamientos; a: años; M: sexo masculino; F: sexo femenino.

En nuestra área geográfica, no hay datos de la incidencia de infección o colonización por micobacterias en pacientes afectados de FQ, lo que nos ha llevado a la realización de un estudio prospectivo.

### Pacientes y métodos

El estudio se realizó en los pacientes controlados cada 2 meses en la Unidad de Fibrosis Quística de la C.S.U.V.H. realizando exploración física, estudio de función pulmonar y cultivo aerobio de muestras respiratorias, que en el periodo de estudio se incluyeron también para investigación de micobacterias.

Durante 20 meses recibimos en el laboratorio de micobacterias 522 muestras de 91 pacientes con FQ, 49 varones y 42 mujeres con una edad media de 11.1 años (rango 3 a 31).

Todas las muestras fueron de origen respiratorio: 520 esputos, un aspirado nasal y un lavado broncoalveolar. La media de muestras por enfermo fue de 5,73 (rango 1 a 20 muestras). Cada paciente se siguió durante una media de cuatro meses (rango de 1 a 20 meses)

Las muestras se procesaron mediante las técnicas habituales de descontaminación con laurilsulfato de sosa según la técnica de Tacquet y Tison, cultivo en medio de Löwenstein-Jensen e identificación a partir de las características bioquímicas, culturales e hibridación por sondas específicas<sup>(7)</sup>.

Se efectuó la revisión de la historia clínica de todos los paciente en que se aislaron micobacterias.

### Resultados

Tras el procesado de las 522 muestras se obtuvieron 10 cultivos positivos a micobacterias (1,9%), resultaron contaminados 159 (30,5%) y negativos 353 (67,6%). Las baciloscopias fueron todas negativas. Las muestras con cultivo positivo procedían de 4 de los 91 pacientes (4,39%), tres varones y una mujer. La contaminación de al menos uno de los cultivos se produjo en 43 de los 91 enfermos (47,3%), en 5 enfermos (4,5%) todos los cultivos resultaron contaminados. La prueba de la tuberculina PPD-S, fue negativa en los cuatro pacientes con cultivo positivo.

Tras revisar las historias clínicas de los cuatro pacientes con cultivos positivos a micobacterias (tabla I) se comprobó que: En los pacientes 1 y 2, en los que tan sólo se realizó un aislamiento de micobacteria ambiental, ambos permanecían estables en el momento del aislamiento, por lo que no se consideraron las micobacterias causa de descompensación o agravamiento. En el paciente 3, en el que se aisló *M. avium* de 5 muestras consecutivas, se instauró tratamiento tras el segundo aislamiento. El tratamiento se suspendió a los 9 meses por no coincidir los posteriores episodios de descompensación con los aislamientos de *M. avium*. El paciente 4, con 2 aislamientos de micobacteria ambiental no fue tratado por no coincidir los aislamientos con periodos de descompensación; posteriormente y coincidiendo con una exacerbación del proceso respiratorio se aisló *M.tuberculosis* instaurándose tratamiento.

### Discusión

El aislamiento de micobacterias en pacientes con FQ es considerado un hecho infrecuente que conlleva serias complicaciones<sup>(1,4)</sup>. La revisión de las series publicadas permite detectar un incremento progresivo en los porcentajes de aislamiento (tabla II): Wood et al.<sup>(1)</sup> en 1976, refiere un porcentaje del 0,7%; Boxerbaun<sup>(4)</sup> en 1980 un 1,85%; Smith et al<sup>(8)</sup> en 1984 un 2,4%; Mulherin et al<sup>(10)</sup> un 2,3% y Hjelte<sup>(9)</sup> un 11% en 1990; Kilby et al<sup>(11)</sup> en 1992 un 19,5%; Aitken et al<sup>(12)</sup> en 1993 un 12,5%. Nuestra serie, la primera realizada en nuestro país, en un periodo de estudio inferior a las anteriores, presentó un 4,4% de pacientes afectados sobre el total de pacientes.

Por otra parte, el alto porcentaje de cultivos contaminados en estos enfermos hace suponer que los índices de afectación pueden ser aún mayores. Esta contaminación, que ocasiona la licuefacción de los cultivos, está producida por la flora resistente a la descontaminación, y principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>(8,11)</sup>. Se ha supuesto que en el esputo de estos pacientes debe haber otros factores, como proteasas, que dañarían los tejidos pulmonares y serían en parte causantes de la licuefacción de los cultivos<sup>(8)</sup>. En nuestra serie el 30,5% de los cultivos re-

Tabla II Revisión bibliográfica de las series publicadas

Autor	Periodo estudio	Pacientes	Pacientes con baciloscopia positiva	Aislamientos (*)
WOOD <sup>(1)</sup> 1976, USA	18 años	700	-	<i>M. tuberculosis</i> <sup>(2)</sup> <i>M. fortuitum</i> <sup>(3)</sup>
BOXERBAUM <sup>(4)</sup> 1980, USA	NC	431	-	<i>M. fortuitum</i> <sup>(2)</sup> <i>M. chelonae</i> <sup>(6)</sup>
SMITH <sup>(8)</sup> 1984, Londres	16 años	286	3	<i>M. tuberculosis</i> <sup>(3)</sup> <i>M. chelonae</i> <sup>(1)</sup> <i>M. fortuitum</i> <sup>(1)</sup> <i>M. ambiental</i> <sup>(1)</sup> <i>M. no identificada</i> <sup>(1)</sup>
HJELTE <sup>(9)</sup> 1990, Estocolmo	3 años	54	4	<i>M. tuberculosis</i> <sup>(1)</sup> <i>M. avium</i> <sup>(2)</sup> <i>M. kansasii/M. avium</i> <sup>(1)</sup> <i>M. gordonae</i> <sup>(1)</sup> <i>no clasificada</i> <sup>(1)</sup>
MULHERIN <sup>(10)</sup> 1990, Dublin	NC	43	-	<i>M. avium</i> <sup>(1)</sup>
KILBY <sup>(11)</sup> 1992, USA	NC	87	6	<i>M. avium</i> <sup>(11)</sup> <i>M. avium/M. chelonae</i> <sup>(2)</sup> <i>M. fortuitum</i> <sup>(1)</sup> <i>M. chelonae</i> <sup>(3)</sup>
AITKEN <sup>(12)</sup> 1993, USA	1 año	64	2	<i>M. avium</i> <sup>(4)</sup> <i>M. avium complex</i> <sup>(2)</sup> <i>M. intracellulare</i> <sup>(1)</sup> <i>M. fortuitum</i> <sup>(1)</sup>

\*Número de pacientes en que se aislaron micobacterias. NC: No consta

sultaron contaminados, afectando a todos los cultivos de 5 pacientes, datos comparables a los de Kilby<sup>(10)</sup> con un 22,5% de cultivos contaminados y 6 pacientes afectados en todos sus cultivos.

Otro importante problema en estos pacientes es la valoración clínica de los aislamientos de micobacterias ambientales. En condiciones normales, ante un aislamiento de este tipo, el diagnóstico de infección se basa en una combinación de signos clínicos, radiológicos y bacteriológicos. En los pacientes de FQ ninguna de estas técnicas es concluyente, ya que cualquier signo puede solaparse con los de la enfermedad de base<sup>(8)</sup>. En nuestro caso el criterio utilizado, común a otros autores<sup>(3,8,9)</sup>, ha sido el repetido aislamiento de micobacterias en el esputo, asociado a un deterioro de la función pulmonar; así mismo se ha considerado que es más probable la infección que la colonización cuando la baciloscopia es positiva, ya que ello representa un mayor número de micobacterias en el esputo.

En nuestros pacientes ninguna de las baciloscopias fue positiva. Los pacientes 1 y 2 tan sólo tuvieron una muestra positiva a micobacteria ambiental, en tanto que en el paciente 3 se obtuvieron aislamientos repetidos de *Mycobacterium avium*, pero en ninguno de ellos pudo ser apreciado empeoramiento en la función pulmonar coincidente con los aislamientos de la micobacteria ambiental, por lo que todos ellos fueron considera-

dos colonizaciones. En estos pacientes no puede indicarse una actitud diagnóstica ni terapéutica ya que no existe suficiente experiencia; sin embargo, antes de iniciar tratamiento antibiótico frente a micobacteria ambiental debe confirmarse su posible patogenicidad mediante aislamiento en varias muestras, incremento en el número de colonias aisladas o baciloscopia positiva y empeoramiento del estado clínico.

Los aislamientos de *M. tuberculosis* no presentan problemas de interpretación clínica, ya que esta micobacteria es patógena obligada, por lo que todo aislamiento se considera causante de infección y el paciente recibe tratamiento. La incidencia de este tipo de aislamientos también ha ido en aumento en los últimos años (tabla II): Wood<sup>(1)</sup> en 1976 refiere el aislamiento de *M. tuberculosis* en 2 de 700 pacientes (0,29%) en un periodo de 18 años; Smith<sup>(8)</sup> en 1984, 3 de 286 (1,05%) en un periodo de 16 años; Hjelte<sup>(9)</sup>, en 1990, 1 de 54 (1,85%) en un periodo de 3 años. En nuestra serie tan sólo un paciente presentó infección por *M. tuberculosis* (paciente 4) lo que implica una incidencia del 1,1%, en un periodo de seguimiento de 20 meses, un alto índice que nos hace pensar que este tipo de infecciones deberían ser tenidas en cuenta ante un agravamiento de la enfermedad de base, sobre todo considerando la incidencia de este tipo infección en nuestra área geográfica<sup>(5)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;**113**:833-878
- 2 Friend P.A. Pulmonary infection in cystic fibrosis. *J. Infec* 1986;**13**:55-72
- 3 Kinney JS, Little B, Yolken RH, Rosenstein BJ. Mycobacterium avium complex in a patient with cystic fibrosis: disease vs. colonization. *Pediatr Infect Dis J* 1986;**8**:393-396.
- 4 Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *J. Pediatr* 1980;**96**:689-691.
- 5 Cayla JA. La tuberculosis en Barcelona, informe 1993. Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Barcelona. Servicio de Epidemiología. Institut Municipal de la Salut. Area de Salut Publica. Ayuntamiento de Barcelona.
- 6 Griffith D, Girard WM, Wallace RJ. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. *Am Rev Respir Dis*, 1993;**147**:1271-1278.
- 7 Vidal Pla R, Martín Casabona N, De March Ayuela P. Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. Primera ed. Ediciones Doyma S.A. 1992 Barcelona.
- 8 Smith MJ, Efthimiou J, Hodson ME, Batten JC. Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. *Torax* 1984;**39**:369-375.
- 9 Hjelte L, Petrini B, Källenius G, Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1990;**45**:397-400.
- 10 Mulherin D, Coffey MJ, Halloran DO et al. Skin reactivity to atypical mycobacteria in cystic fibrosis. *Respir Medicine* 1990;**84**:273-276.
- 11 Kilby JM, Gilligar PH, Yankaskas JR, et al. Nontuberculous Mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992;**102**:70-75.
- 12 Aitken ML, Burke W, Mc Donald G, et al. Nontuberculous mycobacterial disease in adult cystic fibrosis patients. *Chest* 1993;**103**:1096-1099.