
CLINICA, CIRUGIA, ESPECIALIDADES MEDICAS

TRATAMIENTO DE MICOBACTERIOSIS NO TUBERCULOSAS (MNT) CON QUINOLONAS

Gregorio Kevorkoff, Zulma Micheli, Dante R. A. Nigro

Cátedra de Medicina II. U.N.C. Unidad Hospitalaria N° 5 Hosp. Tránsito Cáceres de Allende.
Buchardo 1006, 5000-Córdoba

RESUMEN

Se presentan dos casos de micobacteriosis no tuberculosa del Grupo MAI y otro por *Mycobacterium Fortuitum*. Ninguno de ellos con manifestaciones extrapulmonares, tratados con un esquema de 4 drogas entre las que se incluyó una Quinolona. Los pacientes eran adultos con procesos pulmonares clínica y radiológicamente similares a la Tuberculosis Pulmonar (TBC); aislándose en esputo micobacterias no tuberculosas.

Ha sido demostrado "in vitro"^{4,8} que las micobacterias no tuberculosas son sensibles a las Fluorquinolonas. Por lo cual, se usaron Ciprofloxacina u Ofloxacina; habiendo tenido en cuenta la polirresistencia inicial a los tuberculostáticos habituales. Por ello estos pacientes fueron tratados con esquemas que incluían estas "nuevas" Quinolonas, obteniéndose buena respuesta clínica negativizándose los esputos en todos los casos.

Palabras clave: Micobacteriosis no tuberculosas - Lesiones pulmonares - Tratamiento - Quinolonas.

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias no tuberculosas son biológicamente diferentes de *mycobacterium tuberculosis* (MT), *leprae* y *bovis*. Han sido denominadas atípicas, anónimas, no clasifi-

cadas; es correcto referirse a ellas como micobacterias no tuberculosas (MNT), en su mayoría son saprófitas y de distribución mundial, aunque permanecen endémicas en ciertas regiones³. Han sido identificadas más de 50 especies de MNT, algunas potencialmente patógenas para el hombre.

Responden a las siguientes características: son abundantes en la naturaleza, sus cultivos son morfológicamente diferentes, tienen velocidades de crecimiento muy variables, tienen metabolismos, enzimas y pigmentos muy diferentes, no son transmisibles como la TBC, determinan infecciones oportunistas locales o sistémicas y son polirresistentes a las drogas antituberculosas.

Las micobacterias son muy abundantes en la naturaleza, se encuentran distribuidas en el suelo, el agua, leche, polvo, plantas, excretas de aves y animales domésticos. Para su diferenciación in vitro generalmente se requiere de una serie de pruebas bioquímicas, de medios especiales y de su incubación a distintas temperaturas. Producen enfermedades que se conocen con el nombre genérico de micobacteriosis, que aunque son de baja incidencia, aumentan su frecuencia a medida que disminuye la TBC en una comunidad.

A pesar de su baja virulencia pueden causar enfermedad cuando colonizan en el hombre en gran número o cuando se presentan en huésped inmunocomprometido. La incidencia y gravedad es mayor en personas con

silicosis, cicatrices pulmonares de origen tuberculoso o enfermedad bronquial obstructiva crónica. Las micobacteriosis se presentan en clínica en dos condiciones totalmente diferentes:

1) cuando fallan los mecanismos de defensa locales, secundaria a un daño pulmonar crónico o cicatrizal.

2) en presencia de inmunodepresión sistémica como ocurre en el SIDA. En esta situación la enfermedad es sistémica³.

El grupo MAI comprende al *Mycobacterium Avium* y al *Mycobacterium Intracelulare*. Son no fotocromógenas o acromógenas porque no producen pigmentos cuando son expuestas a la luz, aún durante la oscuridad. Son de crecimiento lento. El *Mycobacterium Fortuitum* es de crecimiento rápido (Tabla I). La enfermedad que provocan estas micobacterias es clínica y radiológicamente indistinguible de la TBC, pues producen lesiones granulomatosas crónicas en pulmones, acompañándose de cavitación y evolución tórpida.

TABLA I: Clasificación de las micobacterias

Micobacterias de crecimiento lento (Patógenas Esstrictas)	M. Tuberculosis, M. Bovis, M. Africans, M. Leprae.
Micobacterias No Tuberculosas	
Fotocromógenas	M. Kanasii, M. Marinum, M. Simiae, M. Asiaticum.
Escotocromógenas	M. Escrofulaceum, M. Szulgai, M. Xenopi.
No Fotocromógenas (acromógenas)	M. Avium, M. Intracelulare, M. Malmoense, M. Haemophilus, M. Ulcerans.
De crecimiento RAPIDO	M. Fortuitum, M. Chelonei.
Micobacterias Patógenas para animales	M. Lepraemurium, M. Microti, M. Senegalense, M. Paratuberculosis, M. Farcinogenes.

En la República Argentina su prevalencia en Buenos Aires es de 0,50 % con respecto a TBC. En Córdoba, de 1973 a 1990 representa el 1,73 % de de todos los casos de TBC, siendo el 87,5 % MAI y el 2,5 % *Fortuitum*. Estos datos son no-SIDA¹. En USA un 2 al 5 % de los pacientes internados por TBC tienen MNT, en cambio, en el 50 % de las autopsias en pacientes con SIDA hay MAI. Las MNT son de difícil tratamiento debido a que los agentes causales son resistentes a los tuberculostáticos de que se dispone.

El objetivo del presente trabajo es mostrar la respuesta al tratamiento con quinolonas fluoradas; demostrada su eficacia "in vitro", el modo de acción es bactericida e inhibe la ADN girasa (siendo ésta una enzima que gobierna el proceso de maduración del cromosoma bacteriano). Esta inhibición destruye el helicoide cromosómico por lo que se produce el efecto bactericida.^{2,9}

MATERIAL Y METODOS

Los criterios de diagnóstico utilizados en este trabajo para confirmar MNT fueron los siguientes:

- 1) Obtención en dos o más cultivos de la misma cepa de bacilos y del mismo paciente. Aislamiento repetido de una MNT patógena.
- 2) Enfermedad clínica y radiológicamente demostrable.
- 3) Cultivo con más de 10 colonias.
- 4) Resistencia inicial a los medicamentos antituberculosos.

Las cepas de micobacterias fueron aisladas en el Laboratorio Regional de Bacteriología de la TBC de Córdoba y tipificadas en el Instituto de Microbiología "Carlos Malbrán" de la ciudad de Buenos Aires.

La tipificación de los MNT es compleja. El laboratorio puede sospechar por las características tintoriales atípicas del cultivo, diferenciándose del bacilo de Koch tanto morfológicamente como por su metabolismo enzimático, velocidad de multiplicación y sensibilidad a las drogas antituberculosas. Para su diferenciación "in vitro" se requiere de pruebas bioquímicas (son Niacina (-)), me-

dios de cultivo especiales e incubación a distintas temperaturas.

Los pacientes fueron tratados con quinolonas una vez detectada la MNT; fueron seguidos cada 2 meses con baciloscopías de esputo, radiología de tórax, hepatograma y función renal; no detectándose toxicidad por los fármacos utilizados.

DESCRIPCION DE CASOS CLINICOS

CASO N° 1: O.D.S., 43 años, sexo femenino, oriunda de Chilecito (La Rioja). Su enfermedad comenzó en 1986 con tos, expectoración mucopurulenta y hemoptoica; diagnosticándose TBC pulmonar, siendo tratada durante 6 meses con esquema habitual de 4 (cuatro) drogas bactericidas. No mejora en forma satisfactoria. En enero de 1992 es derivada a nuestro nosocomio por tos, disnea y hemoptisis, hallándose asténica al ingreso. El exámen físico mostró rales subcrepitantes en ambos campos con soplo cavitario en hemitórax derecho campo superior. PPD 0mm VSG al ingreso 55mm en la 1ra h. En directo de esputo-2 muestras, se observaron 10 formas de Acido-Alcohol Resistente (FAAR) por campo, que no responden a las características morfológicas típicas del *Mycobacterium Tuberculosis*.

Las colonias fueron Disgónicas Niacina Negativa, tipificadas como MAI. La Rx. de tórax mostró lesiones fibrocavitarias en el lóbulo superior derecho (Fig. 1). Recibió tratamiento con Etambutol (EMB), Isoniacida (INH), Rifampicina (Ramp) y Pirazinamida (PZA) durante 2 meses. Al comprobarse MNT se administró EMB, INH y Ramp más Ofloxacina 400mg por día (200mg c/ 12 hs.) durante 7 meses.

La paciente mejoró clínica y radiológicamente (Fig. 2), desapareció la hemoptisis y al cabo del tratamiento se obtuvieron 3 cultivos negativos.

CASO N° 2: A.O., 65 años, sexo femenino, oriunda de Vicuña Maquena (Dpto. Río IV - Cba.). Cinco años previos a su internación se le diagnosticó TBC pulmonar realizándose tratamiento en forma discontinua. Ingresa al

Hospital Tránsito Cáceres de Allende en febrero de 1992, derivada de la localidad de origen con cuadro compatible con TBC. Desde hacía 6 meses se hallaba con tos, expectoración hemoptoica, astenia y pérdida de peso con disnea a esfuerzos habituales. Presentaba rales subcrepitantes en campos medios y bases con murmullo vesicular rudo, VSG 126mm 1ra h y PPD = 0 mm. La Rx de tórax (Fig. 3) mostró lesiones fibrocavitarias biapicales.

El estudio bacteriológico informó FAAR y el cultivo infinitas colonias Disgónicas Niacina Negativas que se tipificaron como MAI. Fue tratada con INH, Ramp, Estreptomina (SM) durante 2 meses. Al detectarse MNT fue tratada con INH, Ramp, EMB más Ciprofloxacina 500mg por día (250mg c/12 hs.) durante 7 meses más lo que hace un total de 9 meses. Los cultivos se negativizaron al 4to. mes de tratamiento con esta asociación y se mantuvieron de esta forma al cabo de todo el tratamiento. Hubo buena evolución con mejoría clínica persistiendo lesiones cavitarias (Fig. 4) detegidas. La cicatriz residual le provoca severo defecto ventilatorio de carácter restrictivo.

CASO N° 3: L.L.A., 64 años, sexo masculino, oriundo de la ciudad de Córdoba, de profesión carpintero. Antecedente de TBC pulmonar en 1985 aislándose en esa oportunidad *Mycobacterium Tuberculosis* siendo tratado con esquema habitual en forma ambulatoria y supervisada. En agosto de 1990 consulta por tos y expectoración mucopurulenta, fiebre y puntada de costado de una semana de evolución. El paciente se hallaba asténico, el exámen físico mostró murmullo vesicular disminuído en campo medio derecho con rales subcrepitantes a ese nivel. VSG 62mm 1ra h, PPD = 17mm. La Rx. de tórax mostró lesión fibrocavitaria en el lóbulo superior derecho, secuela de TBC e infiltrado acinar en campo medio derecho (Fig. 5). Se aislaron de esputo FAAR. Se inicia el tratamiento de INH, Ramp, SM y PZA. Al cultivo se aislaron 75 colonias de morfología diferente al *Mycobacterium Tuberculosis*, siendo Niacina Negativas; tipificándose como *Mycobacterium Fortuitum* y resistente a las

drogas tuberculostáticas. El tratamiento continuó con INH, Ramp, Etionamida (ETN) más Ofloxacin 400mg por día (200mg c/12 hs.. Los cultivos se negativizaron al 5to. mes de iniciado el tratamiento y al 3er mes con la Quinolona. Esta última asociación se continuó por 10 meses, lo cual sumó 12 meses en total. La evolución fue buena observándose mejoría clínica y radiológica (Fig. 6).

DISCUSION

Los casos anteriores corresponden a Micobacterias No Tuberculosas sin manifestaciones extrapulmonares, ya que ésto ocurre en pacientes con severa inmunodepresión. Los tres casos citados tienen antecedentes de TBC pulmonar, probablemente los dos primeros siempre fueron MNT ya que sólo se estudió en nuestro laboratorio el tercer caso, donde se comprobó M. Tuberculosis antes que la MNT. Estas enfermedades son de evolución tórpida y es frecuente que afecten a individuos con antecedentes de TBC pulmonar. Los síntomas que padecían nuestros pacientes son los habituales en estas enfermedades: evolución crónica, tos, expectoración mucopurulenta, hemoptisis, astenia y pérdida de peso; con imágenes radiológicas fibrocavitarias. Estas patologías de evolución progresiva y tórpida que tienen en común la polirresistencia a los tuberculostáticos son verdaderos desafíos terapéuticos. Se ha observado "in vitro" la sensibilidad a las Quinolonas Fluoradas y se ha comprobado su mejora clínica y radiológica. Aunque pueden presentar lesiones cicatrizales y cavitares detegidas, con negativización de los esputos. Según diferentes publicaciones³ se ha recomendado la asociación de medicamentos incluyendo 4 o 5 drogas diferentes, manteniéndose por períodos de 12 a 18 meses hasta el límite de la tolerancia de los enfermos. Muchos grupos propician la administración de esquemas más bien empíricos recomendándose EMB, Ramp, Amikacina más una Quinolona cuando se aísla la MNT. En el 1er caso se utilizó después de la tipificación INH, Ramp, EMB más Ofloxacin durante 7 meses; en el segundo caso INH, Ramp, EMB más Ciprofloxacina también durante 7 meses y en

el 3er caso INH, Ramp, ETN más Ofloxacin durante 10 meses.

No se registró intolerancia. Para Ofloxacin se mantuvo una dosis de 400mg por día obteniéndose una concentración plasmática de 3,5 a 5,3 µg/l. Para Ciprofloxacina se mantuvo una dosis de 400 mg por día obteniéndose una concentración plasmática de 2µg/l.

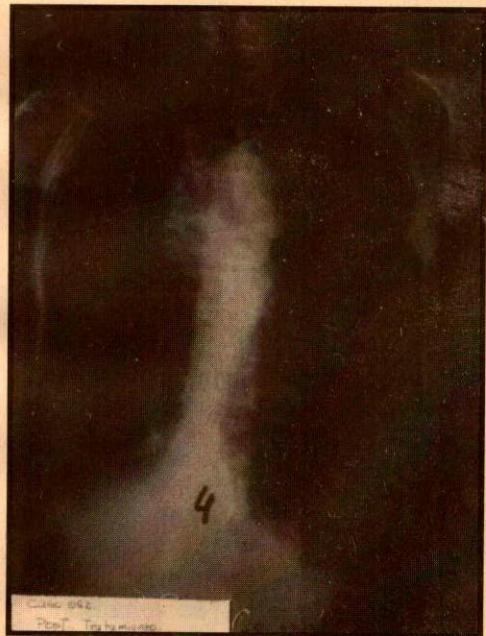
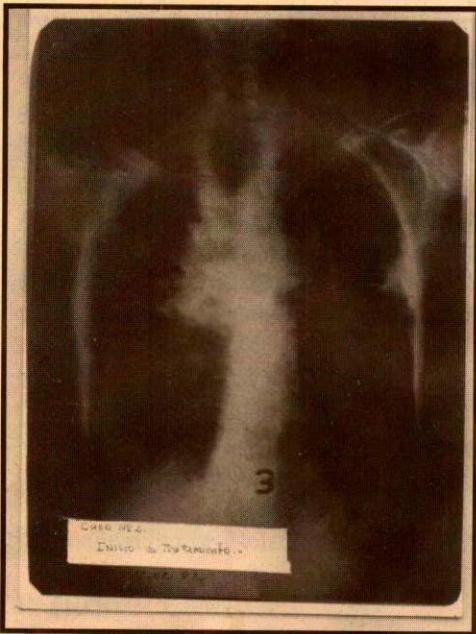
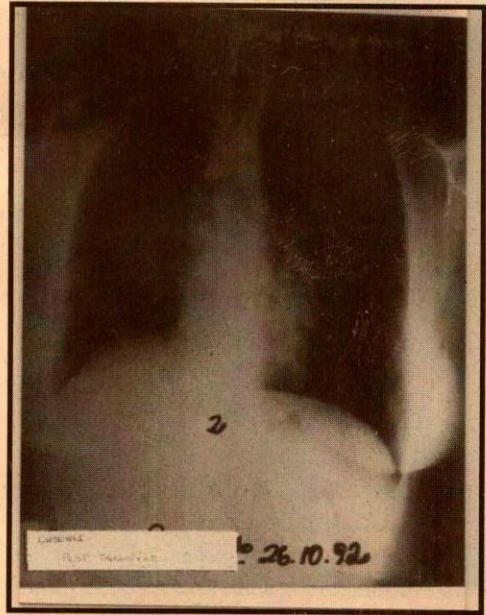
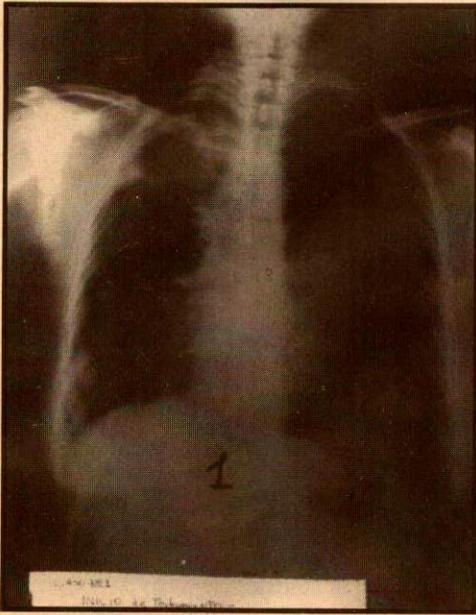
Estas son las dosis útiles para alcanzar el poder bactericida con menos efectos tóxicos. Basándose en los resultados obtenidos y los datos aportados por otros autores^{6,7} en sus respectivas experiencias consideramos que las Quinolonas Fluoradas son útiles para el tratamiento de estas patologías asociándose a las drogas habituales e inclusive se sabe de la sensibilidad de MNT a la Cefalexina por lo que podría ser satisfactorio el uso de drogas tuberculostáticas con Cefalexina más una Quinolona.⁵

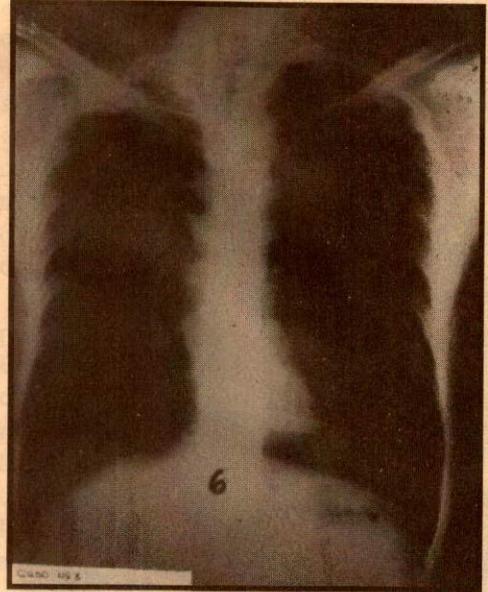
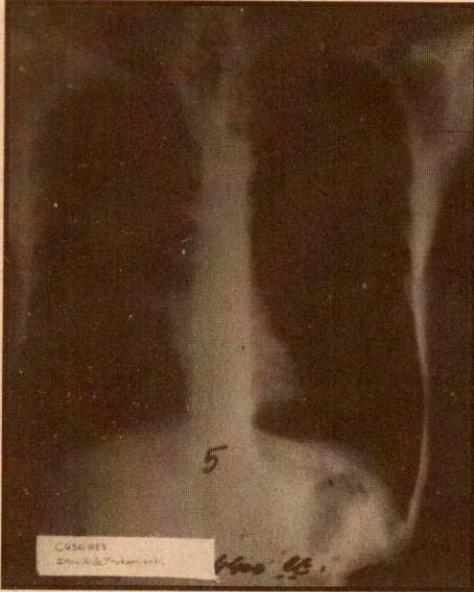
SUMMARY

Two cases of Non-tuberculous Mycobacterium from the MAI group and another by Mycobacterium Fortuitum are presented. None of them with extrapulmonary manifestations. They were treated with a scheme of four drugs among which the Quinolone was included. The patients were adults with pulmonary processes clinically and radiologically similar to pulmonary Tuberculosis (TBC); non-tuberculous mycobacteria were isolated from the sputum.

It has been shown "in vitro" that the non-tuberculous mycobacteria are sensitive to the Fluorquinolones. Thus, Ciprofloxacine or Ofloxacin were used, taking into consideration the initial polirresistence to the habitual tuberculostatics. Consequently, these patients were treated with schemes which included these new Quinolones, getting good clinical responsiveness and negativization of the sputum in all the cases.

Keywords: non-tuberculous mycobacteriosis - pulmonary lesions - treatment - quinolones.





BIBLIOGRAFÍA

1. Amadio G: Resistencia bacteriana en tuberculosis: tendencia actual y su trascendencia. Informe de la Comisión Argentina de Bacteriología de la Tuberculosis al XXI Congreso Argentino de Tisiología y Neumonología. Revista Argentina del tórax 49:1, 1988.
2. Bergoglio R M: Antibióticos. Ed. Médica Panamericana, 1993, 5ta. Ed., pg. 261-286.
3. Farga V: Tuberculosis. Ed. Doyma, 2da. Ed., 1992, pg. 207-210.
4. Fouret Yx: Newly documented antimicrobial activity of quinolones. Eur Clin Microbiol Infect Dis 10:249-254, 1991.
5. Marticorena B: Micobacteriosis no tuberculosas. Rev Cien Med Córdoba 45:28-32, 1987.
6. Neu H C: Sinergy and antagonism of combinations with quinolones. Eur Clin Microbiol Infect Dis 10:255-261, 1991.
7. Scheld W: Evaluations of quinolones in experimental models of infections. Eur Clin Microbiol Infect Dis 10:279-290, 1991.
8. Van Caekenberge D: Comparative in vitro activities of ten fluorquinolones and fusidic acid against mycobacterium. J Antimicrob Chemotherapy 26(3):381-386, 1990.
9. Walker R C: The fluorquinolones. Mayo Clinic Proc 66:1249-1259, 1991.