

## Patógenos emergentes multirresistentes: complejo *Mycobacterium abscessus* (Multidrug-resistant emerging pathogens: *Mycobacterium abscessus* complex)

Ana Ramírez<sup>1</sup>✉, María Araque<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Los Andes, Facultad de Farmacia y Bioanálisis, Departamento de Microbiología y Parasitología, Laboratorio de Microbiología Molecular, Mérida-5101, Venezuela

Recibido: 28 de Febrero de 2017.

Aceptado: 2 de Mayo de 2017.

Publicado online: 10 de Junio de 2017

### [ARTÍCULO DE REVISIÓN]

PII: S2477-9369(17)06027-R

### Resumen (español)

El complejo *Mycobacterium abscessus* está conformado por las micobacterias de crecimiento rápido (MCR) más patógenas y resistentes a los agentes antimicrobianos. Estas son aisladas frecuentemente en muestras clínicas principalmente en infecciones de piel y tejidos blandos asociadas con procedimientos quirúrgicos y cosméticos, así como en pacientes con fibrosis quística o enfermedad pulmonar crónica. A pesar que se desconoce la verdadera prevalencia e incidencia de las infecciones causadas por MCR, en las últimas 3 décadas se ha registrado un incremento importante de las infecciones producidas por el complejo *M. abscessus*, tanto localizadas como diseminadas, además de ocasionar brotes intrahospitalarios por contaminación de equipos médicos. El grupo *M. abscessus*, está dotado de factores de virulencia (micobacteriales y no micobacteriales) que facilitan el reconocimiento por diversos receptores en macrófagos y células dendríticas e interfieren con los mecanismos microbiocidas naturales del hospedero. En este artículo comentamos aspectos relevantes sobre las infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, incluyendo su biología, epidemiología, tratamiento e importancia de la resistencia antimicrobiana de este grupo de microorganismos.

### Palabras clave (español)

*Mycobacterium abscessus*, factores de virulencia, epidemiología, enfermedad pulmonar, infecciones de piel y tejido blando, mecanismos de resistencia

### Abstract (english)

The *Mycobacterium abscessus* complex comprehends the most pathogenic and antimicrobial-resistant species of rapidly-growing mycobacteria (RGM). These are frequently isolated in clinical specimens, mainly in skin and soft tissue infections associated with surgical and cosmetic procedures, as well as in patients with cystic fibrosis or chronic lung disease. Although the true prevalence and incidence of RGM infections is unknown, in the last 3 decades there has been a significant increase of localized and disseminated infections caused by the *M. abscessus* complex, as well as outbreaks of intrahospital infections by contamination of medical equipment. The *M. abscessus* complex is endowed with virulence factors (mycobacterial and non-mycobacterial) that facilitate the recognition by diverse receptors in macrophages and dendritic cells and interfere with the natural microbiocidal mechanisms of the host. In this article, we discuss relevant aspects of *M. abscessus* species infections, including their biology, epidemiology, treatment and importance of the antimicrobial resistance of this group of microorganisms.

### Keywords (english)

*Mycobacterium abscessus*, virulence factors, epidemiology, lung disease, skin and soft tissue infections, resistance mechanisms

## Introducción

El complejo *Mycobacterium abscessus* incluye especies patógenas emergentes que pertenecen al grupo de las micobacterias no tuberculosas (MNT) de crecimiento rápido (MCR), denominación que está relacionada con el tiempo de aparición de colonias visibles en menos de 7 días en cultivos sólidos primarios (1). En su mayoría estos microorganismos son considerados saprófitos y pueden encontrarse en el suelo, agua, fango, materia orgánica, depósito de alimentos para animales, sedimentos, vegetales, entre otros, por lo cual el medio ambiente constituye la fuente principal de infección para el hombre. La importancia del estudio de estos microorganismos reside en la capacidad que tienen de sobrevivir en ausencia de nutrientes, crecer en un margen amplio de temperaturas, formar biopelículas y resistir a la acción de los desinfectantes clorados y al glutaraldehído (1,2). Además, este grupo bacteriano se caracteriza por ser intrínsecamente resistentes a los antibióticos antituberculosos clásicos y a muchos otros agentes antimicrobianos, de manera que son limitadas las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de las infecciones causadas por los miembros de este complejo (1,3).

En las últimas décadas la incidencia de las infecciones de piel y tejido blando, así como las enfermedades pulmonares producidas por el complejo *M. abscessus* se ha incrementado significativamente en todo el mundo (1,3). En Venezuela, se han registrado infecciones de piel y tejidos blandos asociadas con procesos cosméticos causadas por estos microorganismos (4-6). Con base en lo anteriormente descrito, en esta revisión comentamos aspectos relevantes sobre las infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, incluyendo su biología, epidemiología, tratamiento e importancia de la resistencia antimicrobiana de este grupo de microorganismos. Lo concerniente al aspecto de cultivo e identificación microbiológica fue desarrollado en un artículo de revisión publicado recientemente (7).

La revisión bibliográfica que se muestra en este trabajo se realizó mediante una búsqueda en

PubMed, utilizando los términos claves: “rapidly growing mycobacteria”, “*Mycobacterium abscessus* complex”, “Pulmonary disease”, “skin and soft tissue infections”. Solo se seleccionaron artículos en inglés y español publicados entre enero de 2005 y julio de 2016.

## Taxonomía y aspectos microbiológicos

De acuerdo a la clasificación de Ruyon, inicialmente *M. abscessus* fue ubicado en el grupo IV de las micobacterias no pigmentadas de crecimiento rápido. Posteriormente, este microorganismo fue incluido como una subespecie de *Mycobacterium chelonae* y luego agrupado dentro del complejo *Mycobacterium fortuitum*, pero mediante estudios de hibridación ADN-ADN, *M. abscessus* es separado taxonómicamente de este grupo (8-10).

En el año 2006, se describen nuevas especies estrechamente relacionadas con *M. abscessus*, indistinguibles fenotípicamente y causantes de un espectro similar de infecciones en humanos, denominadas *Mycobacterium massiliense* y *Mycobacterium bolletii* (11). Posteriormente, estas especies fueron agrupadas en una sola subespecie, llamada *M. abscessus* subsp. *bolletii* (12). Sin embargo, el análisis comparativo del genoma de las especies del complejo *M. abscessus* permitió proponer nuevamente la clasificación en genomoespecies: *M. abscessus*, *M. bolletii* y *M. massiliense* (13,14).

Algunos investigadores señalan que las distancias genómicas encontradas entre estas micobacterias no son suficientes para justificar la distinción en especie, pero sí cumplen con los criterios para diferenciarlas en subespecies: *M. abscessus* subsp. *abscessus*, *M. abscessus* subsp. *bolletii* y *M. abscessus* subsp. *massiliense* (15,16). En la figura 1 se resume los cambios taxonómicos del complejo *M. abscessus*. A pesar de que el grupo *M. abscessus* sigue siendo objeto de intensa investigación y en algunos aspectos taxonómicos, aún no se ha logrado un consenso definitivo, en esta revisión utilizaremos la clasificación en genomoespecies.

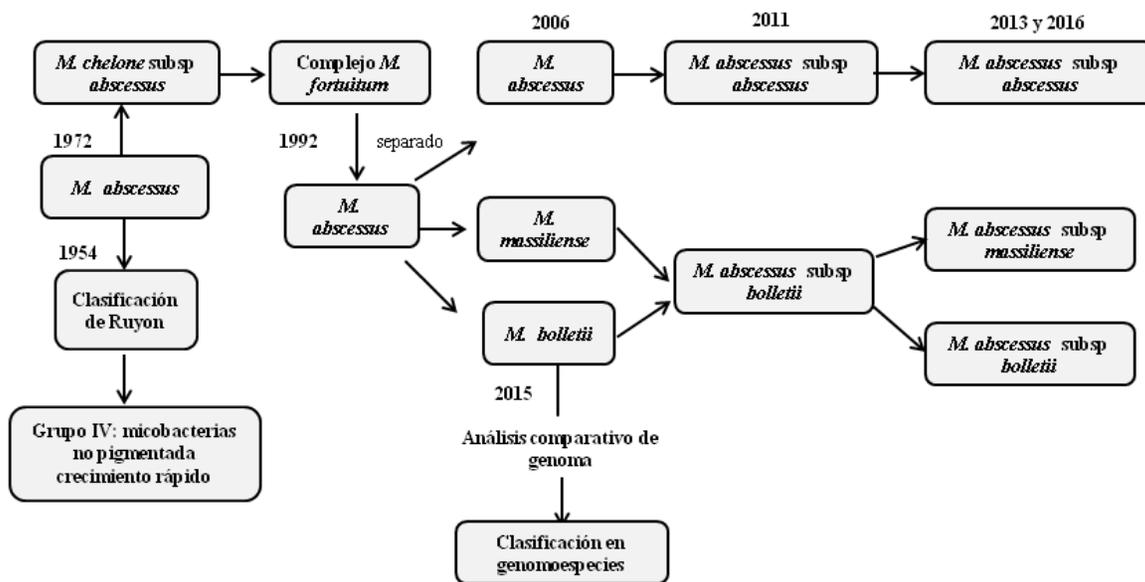


Figura 1. Cambios en la clasificación taxonómica del complejo *M. abscessus*

Desde el punto de vista microbiológico, las especies del complejo *M. abscessus* son bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR, denominación por la reacción a la tinción de Zielh-Neelsen), aerobios obligados, inmóviles, no esporulados, no producen pigmentos y crecen en un rango de temperaturas entre 28 y 35°C. Dependiendo de la disminución o abundancia del glicopeptidolípido (GPL) o C-micósido en la pared celular, estas micobacterias pueden formar en los medios de cultivos dos tipos coloniales uno rugoso (R) y otro liso (S), respectivamente (2,17-20).

### Factores de virulencia y patogénesis

**Factores de virulencia.** Entre estos se incluyen los componentes de la pared celular, enzimas y otras moléculas que actúan como moduladores de la respuesta inmune. Al igual que en otras bacterias la función global de estos elementos consiste en favorecer la colonización y supervivencia micobacteriana en diversos tejidos del hospedero (21). Los factores de virulencia que presenta *M. abscessus*, se dividen en dos tipos: micobacteriales y no micobacteriales (10). Estos factores se describen en la tabla 1.

**Patogénesis.** Las especies del complejo *M. abscessus* son bacterias intracelulares que requieren la interacción con las células presentadoras de antígenos. Este proceso necesita de múltiples receptores que facilitan el mecanismo de opsonización, tales como: receptores del complemento tipo 3 (CR3),

inmunoglobulinas (IgG), proteínas de unión a la manosa (MBP), componentes glicosilados y el factor surfactante A (SPA) (24).

Una vez dentro de la célula hospedera, las micobacterias limitan la acidificación en el fagosoma a través de los siguientes mecanismos: a) incorporación de protones para la reducción de las ATPasas, b) disminución de la adquisición de marcadores endosomales/lisosomales rab7 y c) presencia de proteínas de membrana lisosomal (LAMP). De esta manera la bacteria crea un microambiente adecuado para su propia supervivencia dentro del fagosoma (21,24,27,28).

Por otra parte, la evolución del fagosoma a fagolisosoma es bloqueada mediante: a) Inhibición de la transcripción, síntesis de enzimas lisosomales proteolíticas (Ej. catepsina D) y el aumento de la expresión de la  $\alpha$ -1-antitripsina; b) Inhibición de la expresión de la H<sup>+</sup>-ATPasa, que actúa como bomba de protones en la superficie del fagosoma, lo que impide la acidificación de las vacuolas que contienen la micobacteria; c) Interferencia del tráfico de proteínas provenientes del complejo de Golgi y la inhibición de respuestas inducidas por el interferón gamma (IFN $\gamma$ ); d) Activación de genes específicos que permiten a las micobacterias sobrevivir dentro del fagolisosoma; e) Incremento de la serina/treonina quinasa G (PknG) que fosforila las proteínas del fagocito (21,24,27-29).

### Vías de transmisión

Las especies del complejo *M. abscessus* se transmiten por contacto directo entre una herida (o catéter u otra superficie expuesta) y el medio ambiente (agua, suelo, etc.) o por equipos contaminados (instrumentos quirúrgicos, agujas, etc.) (30,31). Las infecciones cutáneas causadas por *M. abscessus* generalmente se deben a una inoculación directa de la micobacteria a través de inyecciones, heridas traumáticas, procedimientos quirúrgicos no estériles, implantes, hemodiálisis y tatuajes, además de la aplicación de técnicas de medicina complementaria y alternativa, como la acupuntura,

entre otras. También se han reportado casos de furunculosis en miembros inferiores relacionados con procedimientos cosméticos en los pies realizados en centros estéticos (1,5,32-36). Por otra parte, se ha descrito la transmisión del complejo *M. abscessus* a través de las vías respiratoria y digestiva, así como la diseminación hematológica a partir de un foco visceral (30,31).

La enfermedad pulmonar causada por las especies del complejo *M. abscessus* está asociada a pacientes con fibrosis quística (FQ), bronquiectasia, enfermedad obstructiva crónica, bronquitis crónica e infecciones postquirúrgicas o traumáticas del tracto respiratorio. Los factores de riesgo potenciales para la colonización/infección con especies del grupo *M.*

Tabla 1. Factores de virulencia de las especies del complejo *M. abscessus*.

Factores de virulencia	Funciones	Referencia
<b>Pared celular</b>	Sus componentes de naturaleza sacarídica son reconocidos por diversos receptores en macrófagos y células dendríticas. Interfieren con los mecanismos microbiocidas y no microbiocidas del macrófago infectado. GPL: 1) capacidad de supervivencia del microorganismo en los macrófagos, 2) estimulación de los receptores TLR2 y 3) inducción de la producción de TNF por los macrófagos	Medjahed <i>et al.</i> (17); Nessar <i>et al.</i> (19); Park <i>et al.</i> (20) Gorocica <i>et al.</i> (22); Hett y Rubin (23)
<b>Familia de proteínas PE y PPE</b>	Estas participan en la variación antigénica y la patogénesis de enfermedades	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Proteínas MCE y yrbE</b>	Relacionadas con la entrada de la micobacteria a la célula hospedadora y pueden estar relacionadas con la patogenicidad de estos microorganismos	Ripoll <i>et al.</i> (10); Gey <i>et al.</i> (25); Sundaramurthy y Pieters (26);
<b>Proteína similares a la LpqH</b>	Proteína 19kDa, es un antígeno inmunodominante reconocido por las células T y posiblemente modifican la respuesta del hospedador	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Reguladores de factores de virulencia</b>	<i>M. abscessus</i> posee homólogos de los factores sigmas (SigA, SigC, SigD, SigE, SigH), que están relacionados con la capacidad de virulencia de <i>M. tuberculosis</i> .	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Fosfolipasa C</b>	Requerida para la supervivencia intracelular. Facilita el escape de la vacuola fagosomal por disrupción de la membrana	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Proteínas MgtC</b>	Incrementa la concentración de Mg <sup>2+</sup> intracelular, facilitando la supervivencia del microorganismo en el interior de la célula	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>MsrA</b>	Protege al microorganismo de daños oxidativos causados por intermediarios del nitrógeno producido por los macrófagos	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Captación de hierro</b>	<i>M. abscessus</i> tiene un cluster de cuatro genes que codifican el transportador ABC Fe <sup>3+</sup> , limitando la concentración de hierro en el hospedador	Ripoll <i>et al.</i> (10)

GPL: glicopeptidolípido; TLR2: receptores tipo toll; TNF: factor de necrosis tumoral; PE y PPE: familia de proteínas prolina-ácido glutámico; MCE: del inglés mammalian cell entry. MsrA: Metionina sulfoxido reductasa.

*abscessus* en pacientes con FQ incluyen tratamiento con esteroides, uso de broncoscopios y nebulizadores contaminados (1,2,37,38). Sin embargo, en pacientes con FQ el mecanismo de infección pulmonar es desconocido (30,31).

El hombre no es un reservorio importante de las especies del complejo *M. abscessus*, y hasta ahora la evidencia de la transmisión persona a persona de estos microorganismos es muy limitada (30,39,40). Sin embargo, Bryant *et al.*, (41) al realizar la comparación de las secuencias del genoma completo de especies de *M. massiliense* provenientes de muestras clínicas de adultos con FQ, sugirieron la transmisión de esta micobacteria entre pacientes, a pesar de la aplicación de medidas convencionales para evitar la infección cruzada.

### Importancia clínico-epidemiológica

Durante las últimas tres décadas se ha incrementado la frecuencia de las enfermedades producidas por MNT, incluyendo las producidas por especies del complejo *M. abscessus*, debido a tres factores fundamentales: a) mayor virulencia de las micobacterias; b) incremento de individuos inmunocomprometidos, particularmente pacientes con virus inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia humana (VIH/SIDA), pacientes con trasplantes de órganos y uso generalizado de fármacos antineoplásicos en terapias de intervención y tratamiento del cáncer; c) avances en las técnicas o procedimientos para detectar e identificar a estos microorganismos (42,43).

Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, las infecciones más importantes producidas por especies del complejo *M. abscessus* son la enfermedad pulmonar y las infecciones de piel y tejidos blandos (1). Sin embargo, estos microorganismos pueden causar endocarditis, otitis media crónica, keratitis, endoftalmitis e infección diseminada en pacientes inmunodeprimidos (1,2).

**Enfermedad pulmonar.** Actualmente se desconoce la verdadera prevalencia e incidencia de las infecciones causadas por MCR, la cual varía de acuerdo a las zonas geográficas y regiones ecológicas e incluso entre ciudades de una misma región. En general, dentro del grupo de las MCR, *M. abscessus* y *M. fortuitum* son las especies aisladas con mayor frecuencia y *M. abscessus* representa el 80% de los aislados clínicos obtenidos a partir de muestras respiratorias (44). Se ha reportado que el porcentaje de recuperación de MCR a partir de muestras

provenientes del tracto respiratorio es: 1% en el continente Africano; 15% Europa y Australia, en América del Norte y Sur 20% y 31% en Asia. Sin embargo, existen diferencias importantes en cuanto a la frecuencia de aislamiento de estas micobacterias entre países del continente Asiático. De hecho en Tokio (Japón), las MCR sólo representan el 6,6% de todos los aislamientos de MNT, en contraste, con Corea del Sur y Taiwán, donde estas constituyen el 28,7 y el 50%, respectivamente (45).

De las infecciones producidas por MNT, *M. abscessus* representa el 5-20%. Sin embargo, es probable que la incidencia sea subestimada debido a la ausencia de informes epidemiológicos en la mayoría de países (30). Las proporciones relativas de casos de infecciones respiratorias causadas por *M. abscessus* reportadas en el Reino Unido es del 56%, en Francia 52% y 45% en Estados Unidos, mientras que en China, la prevalencia de esta micobacteria se ha estimado en menos del 13,3% de los aislamientos de MNT (30). Además, se ha descrito que las proporciones de aislamientos clínicos de las especies del complejo *M. abscessus* también varían de acuerdo al área geográfica, siendo *M. abscessus* la especie recuperada con mayor frecuencia, excepto en Corea del Sur, donde destaca *M. massiliense* con 55% (45).

En pacientes con FQ la tasa de aislamiento de *M. abscessus* a partir de muestras pulmonares oscila entre 1,1 y 14,1%. Un estudio prospectivo ampliado realizado en Francia, reportó el aislamiento de especies del complejo *M. abscessus* en el 3,2% de los pacientes pediátricos con FQ, con un pico de incidencia entre los 11 y 15 años de edad (5,8%) (38,43). En Venezuela no existen reportes oficiales de la prevalencia ni incidencia de infecciones pulmonares causadas por las especies del complejo *M. abscessus* como tampoco por otras MNT.

**Infecciones cutáneas y de tejidos blandos.** La presentación clínica de las infecciones cutáneas y de tejidos blandos es variable e incluye abscesos subcutáneos piógenos con una reacción inflamatoria aguda, nódulos eritematosos violáceos, dermatitis, celulitis, foliculitis, úlceras y reacción inflamatoria crónica con formación de fístulas. Es característico de estas infecciones el inicio tardío de la sintomatología, entre 2 a 14 semanas, posterior al antecedente de inoculación (5,35,36).

Las infecciones cutáneas por MCR asociadas a los procedimientos cosméticos incluyen: mesoterapias, liposucciones, cirugías estéticas, entre otras, razón por la cual, la localización habitual de la infección es en miembros inferiores, glúteos, abdomen y senos. En diversos casos se ha reportado que la causa de las

infecciones es la deficiente o inadecuada esterilización del material quirúrgico, debido a que solo se realizan técnicas de desinfección utilizando sustancias poco efectivas contra MCR, tales como amonio cuaternario, glutaraldehído y el cloro libre (46). Así mismo, en brotes de infección por MCR se han identificado como fuente principal de contaminación recipientes, productos, sustancias y medicinas no esterilizadas, como también tapas de viales de medicamentos no estériles o la reutilización de un inyector común contaminado colocado en soluciones como lidocaína de uso intramuscular (4,5,34-36,47,48). En Latinoamérica, la mesoterapia se utiliza en algunas afecciones cutáneas y en tratamientos estéticos como: reducción de cicatrices queloides, alopecias, lipólisis corporal y terapia anticelulitis. Las sustancias inyectadas con este fin son vasodilatadores, lipolíticos (L-carnitina, aminofilina), minerales, vitaminas y extractos naturales de plantas (alcachofa, centella asiática), que pueden estar mezclados con anestésicos locales (lidocaína o procaína) (4,49). En los últimos años, se han publicado diversos estudios sobre infecciones causadas por *M. abscessus* posterior a la aplicación de la mesoterapia y acupuntura. Estos se describen en las tablas 2 y 3, respectivamente.

### Tratamiento farmacológico

Generalmente es prolongado, costoso y con frecuencia los efectos adversos están en relación con la toxicidad a las drogas. En muchos casos la falla en la terapia antimicrobiana se debe a la elevada resistencia

natural y adquirida que presentan estas micobacterias a los antituberculosos convencionales (1,62).

La Sociedad Americana de Tórax (ATS, del inglés American Thoracic Society) recomienda para la enfermedad pulmonar causada por el complejo *M. abscessus* la combinación de amikacina más cefoxitina o imipenem durante 2 meses. Para la enfermedad extrapulmonar se recomienda claritromicina o azitromicina en combinación con medicamentos parenterales (amikacina, cefoxitina o imipenem). Además, se sugiere como terapia alternativa la combinación de por lo menos 2 fármacos que resulten susceptibles en pruebas *in vitro*, y en el caso de linfadenitis o infecciones de la piel y de tejidos blandos debe realizarse una actuación quirúrgica, drenaje de los abscesos, eliminación del tejido necrótico, además de extraer materiales no biológicos tales como: prótesis, implantes de silicona u otros (1,2,63).

El linezolid es indicado para el tratamiento de infecciones por especies del complejo *M. abscessus*, pero el uso prolongado es limitado por los efectos colaterales hematológicos y neurológicos, así como por su alto costo. La tigeciclina es considerada por varios autores como una opción terapéutica válida que ha mostrado buena actividad sobre MCR. Un estudio demostró la efectividad de tigeciclina en más del 60% de pacientes con enfermedad pulmonar causada por *M. abscessus* tratados por 1 mes, pero en el 90% de ellos experimentaron reacciones adversas al medicamento (1,2,62,64,65). Además se ha demostrado que clofazimina y bedaquilina tiene actividad inhibitoria *in vitro* contra aislados clínicos de *M. abscessus*. Además, las combinaciones de

Tabla 2. Estudios publicados sobre infecciones causadas por *M. abscessus* asociadas a mesoterapias.

País/año	Especie aislada	Fuente de infección	Referencia
Venezuela/2002-2003	<i>M. abscessus</i>	Productos caseros	Rivera-Olivero <i>et al.</i> (4)
Venezuela/2004-2005	<i>M. abscessus</i>	"Lipoescultor" (contiene plantas, algas, sales y minerales), usados en la homeopatía	Da Mata Jardín <i>et al.</i> (5)
Colombia/2004-2005	<i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> , <i>M. fortuitum</i>	No se describe	Correa <i>et al.</i> (50)
Colombia 2004/2007	<i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> , <i>M. abscessus</i>	No se describe	García <i>et al.</i> (51)
Francia/2006-2007	<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	Probablemente el agua utilizada en la limpieza del inyector automático	Carbonne <i>et al.</i> (52)
España/2009	<i>M. abscessus</i>	Ampollas utilizadas en homeopatía	Gutiérrez <i>et al.</i> (53)
España/2009	<i>M. abscessus</i>	Drogas homeopáticas en viales multidosis	Galmés-Truyols <i>et al.</i> (54)
Venezuela/2011	<i>M. abscessus</i>	Probablemente el agua utilizada en la hidrolipoclasia	Torres-Coy <i>et al.</i> (6)
Tailandia/s.f.	<i>M. abscessus</i>	Sustancia desconocida administrada por esteticista no certificada.	Wongkitisophon <i>et al.</i> (55)

**Tabla 3. Estudios publicados sobre infecciones causadas por el complejo *M. abscessus* asociadas a acupuntura.**

País/año del brote	Especie aislada	Fuente de infección	Referencia
Corea del Sur/2001	<i>M. abscessus</i>	Compresas calientes o agua hervida	Song <i>et al.</i> (56)
Corea del Sur/2001	<i>M. abscessus</i>	No se describe	Ryu <i>et al.</i> (57)
Canada/2002	<i>M. abscessus</i>	Reutilización de agujas desinfectadas con glutaraldehído diluido con agua del grifo	Tang <i>et al.</i> (58)
Corea del Sur/2008	<i>M. abscessus</i>	Posiblemente la solución de glutaraldehído diluido	Koh <i>et al.</i> (59)
Corea del Sur/s.f	<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i>	No se describe	Lee <i>et al.</i> (60)
Corea del Sur/2011	<i>M. massiliense</i>	No se describe	Jung <i>et al.</i> (61)

clofazimina y amikacina, clofazimina y tigeciclina, y clofazimina y bedaquilina, tienen efectos sinérgicos (65).

Recientemente, Kaushik *et al.* (66) describen una actividad sinérgica con la combinación de doripenem o biapenem y rifampicina contra la especie *M. abscessus*, debido a que las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) alcanzadas con la asociación de estos antibióticos pueden tener un efecto potenciador en comparación con los valores de inhibición obtenidos si se utilizan individualmente. De manera que, se sugiere evaluar la utilidad clínica de la terapia combinada de un carbapenemo y rifampicina para el tratamiento de las infecciones causadas por este grupo de micobacterias, especialmente en pacientes con FQ.

En la práctica clínica, las distintas especies que conforman el complejo *M. abscessus* fenotípicamente presentan perfiles de susceptibilidad variables a los antimicrobianos de uso habitual. Por consiguiente, existe la necesidad de identificar correctamente cada aislamiento clínico y realizar estudios de susceptibilidad en todos los casos con el fin de orientar la elección del antibiótico y monitorear la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento (2,16,66-69). El método de referencia para la determinación de la susceptibilidad en cepas de MCR según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) es microdilución en caldo (70). Los antimicrobianos que el CLSI recomienda ensayar son: claritromicina, amikacina, ciprofloxacina, moxifloxacina, ceftioxina, imipenem, linezolid, tigeciclina, doxiciclina, minociclina y trimetoprima-sulfametoxazol (1,70). La prueba de susceptibilidad para los macrólidos requiere de una incubación prolongada debido a la presencia de un gen *erm*(41) funcional en las especies *M. abscessus* y *M. bolletii* que

media la resistencia inducible a este grupo de antibióticos (66,68,69,71).

### Importancia de la resistencia antimicrobiana

La resistencia intrínseca y adquirida de las especies del complejo *M. abscessus* a los antibióticos de uso común limita las opciones quimioterapéuticas para el tratamiento de las infecciones causadas por estas micobacterias. La resistencia intrínseca es atribuida a una combinación de la estructura compleja e hidrofóbica de la pared celular, los sistemas de exportación de drogas (bombas de eflujo), alteración del sitio blanco de los antibióticos y enzimas que neutralizan los antibióticos en el citoplasma (72). En relación a la resistencia adquirida, no se ha reportado la incorporación de genes de resistencia mediante elementos genéticos transmisibles como plásmidos y/o transposones, pero si la ocurrencia de mutaciones espontáneas en determinados genes y su transferencia horizontal (10,69,71). Las especies del complejo *M. abscessus* son naturalmente resistentes a los fármacos convencionales de primera línea contra la tuberculosis, así como a muchos otros antibióticos utilizados en el tratamiento de las micobacteriosis (69,71). Los mecanismos implicados en la resistencia de estos microorganismos a los antimicrobianos se resumen en la tabla 4.

Debido a la importancia clínica y epidemiológica que actualmente tienen las MCR, en particular el complejo *M. abscessus*, los investigadores han centrado su atención en estudiar a este grupo de microorganismos, considerándolas un problema de salud pública, especialmente por ser las especies de micobacterias más resistentes a los antibióticos (8,71).

El análisis del genoma de *M. abscessus* reveló la presencia de muchos determinantes potenciales de

**Tabla 4. Mecanismos de resistencia de especies del complejo *M. abscessus*.**

Antibiótico	Mecanismo de resistencia natural	Mecanismo de resistencia adquirida	Referencias
<b>Rifampicina (RMP)</b>	Mediante la rifampicina ADP-ribosiltransferasa (Arr_Mab) codificada por MAB_0591 ( <i>arrMab</i> ) y homólogos de monooxigenasas.	Ocho sustituciones de aminoácidos en la subunidad <i>rpoB</i> de la ARN polimerasa.	Arraiz <i>et al.</i> (72); Hristea <i>et al.</i> (73); Rominski <i>et al.</i> (74)
<b>Isoniacida (INH)</b>	Falta de activación de la prodroga. Bombas de eflujo. <i>M. abscessus</i> presenta 43 genes que codifican proteínas de membrana micobacterial (MMPL).	Mutaciones en los genes: <i>katG</i> (codifica la catalasa-peroxidasa llamada KatG); <i>inhA</i> (codifica una enoil-ACP reductasa involucrada en la vía de síntesis de los ácidos micólicos); <i>oxyR</i> (regulador central de la respuesta al estrés oxidativo bacteriano); <i>aphC</i> (codifica para una alquilo-hidroperóxido) y <i>ndh</i> (codifica para la NADH deshidrogenasa).	Nessar <i>et al.</i> (71); Arraiz <i>et al.</i> (72); Hristea <i>et al.</i> (73); De La Iglesia y Morbidoni (75)
<b>Etambutol (EMB)</b>	Sobreexpresión de las proteínas Emb. Mutación en una región conservada del gen <i>embB</i> en el codón 306. Bomba de eflujo. Polimorfismo en el gen <i>lfrA</i> .	Mutación en la región conservada del gen <i>embR</i> y otros genes en el operon <i>emb</i> . En <i>M. abscessus</i> , alto nivel de resistencia a EMB (CIM>64 µg/mL) fue asociado con una variante motif aminoácida en la región conservada <i>embB</i> (ERDR), se presenta la sustitución de Ile303→Gln y Leu304→Met	van Ingen <i>et al.</i> (7); Brown-Elliott <i>et al.</i> (69); Alcaide <i>et al.</i> (76); Almeida Da Silva y Palomino (77)
<b>Pirazinamida (PZA)</b>	Mutaciones en el gen <i>pncA</i> . La principal sustitución ocurre en una región de 561 pb en el marco abierto de lectura o en una región de 82 pb correspondiente al promotor putativo.	No conocido	Arraiz <i>et al.</i> (72); Almeida Da Silva y Palomino (77); Petrella <i>et al.</i> (78)
<b>Estreptomicina (SM)</b>	Mutaciones en los genes <i>rpsL</i> , <i>rrs</i> que codifican la proteína ribosomal S12 y ARNr16S, respectivamente.	No conocido	Arraiz <i>et al.</i> (72)

AG: arabinogalactano; LAM: lipoarabinomanano; Ile: isoleucina; Gln: glutamina; Leu: leucina; Met: metionina

resistencia a los antibióticos, además este microorganismo comparte algunas características genéticas que codifican para factores de virulencia con especies de micobacterias de crecimiento lento, por lo tanto, se puede inferir la posibilidad de que ambos grupos de microorganismos, también presenten mecanismos de resistencia similares (10,69).

### Prevención y control

Actualmente no existen recomendaciones específicas para la prevención de las infecciones por *M. abscessus*, sin embargo, se sugieren algunas medidas generales que pueden ser aplicables a este grupo bacteriano. En el entorno de la comunidad, los sistemas de abastecimiento de agua se han propuesto como la fuente de infecciones humanas, por lo tanto se ha sugerido como métodos para reducir la presencia de MNT en sistemas de suministro de agua: la filtración por membrana, hipercloración, el mantenimiento de gradientes de presión constante, la

utilización de materiales de tuberías particulares y evitar el uso de agua del grifo en equipos como calentadores-enfriadores, respiradores artificiales, etc. Por otro lado, el reemplazo periódico de los cabezales de ducha ha sido recomendado para pacientes inmunocomprometidos con enfermedades pulmonares subyacentes. No obstante, la eficacia de estas medidas no se ha demostrado en ensayos clínicos prospectivos (3,29,86). En ambientes intrahospitalarios, no está claro si los pacientes con enfermedad pulmonar por el complejo *M. abscessus* deben ser aislados de individuos vulnerables, como por ejemplo los pacientes con FQ (3,29,41,86). Sin embargo, en el Reino Unido se emitió una guía de medidas de control en pacientes con FQ, en la cual se recomienda que los pacientes con esta enfermedad que adquieran una infección causada por *M. abscessus* deben ser separados del resto de personas con FQ en habitaciones bien ventiladas, con puertas cerradas. Por otra parte, no hay suficientes datos para recomendar el uso de tapa bocas, pero se sugiere realizar la promoción de equipos de un solo uso por paciente. En

**Tabla 4. Mecanismos de resistencia de especies del complejo *M. abscessus* (continuación).**

Antibiótico	Mecanismo de resistencia natural	Mecanismo de resistencia adquirida	Referencia
<b>Tetraciclinas</b>	Protección del ribosoma codificados por los genes <i>otr(A)</i> y <i>tet(M)</i> . Bombas de eflujo: P55, <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(V)</i> , <i>otr(B)</i> y <i>tap</i> .	Protección del ribosoma codificados por los genes <i>otr(A)</i> y <i>tet(M)</i> . Bombas de eflujo: P55, <i>tet(K)</i> , <i>tet(L)</i> , <i>tet(V)</i> , <i>otr(B)</i> y <i>tap</i> . Cuatro homólogos de monooxigenasas potencialmente involucrados en la resistencia a este grupo de antibióticos.	van Ingen (78); Ripoll <i>et al.</i> (10); Brown-Elliott <i>et al.</i> (69); Garcia <i>et al.</i> (51)
<b>Sulfonamidas</b>	No conocido.	Mutaciones en DHPS. Dos homólogos FolP.	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Oxazolidinonas</b>	No conocido.	Mutaciones en el gen ARNr23S.	Brown-Elliott <i>et al.</i> (69)
<b>Fosfomicina</b>	No conocido.	Homólogo de UDP-N-acetil-glucosamina 1-carboxivinil-transferasa <i>MurA</i> .	Ripoll <i>et al.</i> (10)
<b>Quinolonas</b>	Bombas de eflujo <i>LfrA</i> .	Sustitución de Ser83→Ala del gen <i>gyrA</i> y dos mutaciones puntuales en el gen <i>gyrB</i> Lys447→Arg y Ser464→Asn (Mutaciones en los genes <i>gyrA</i> y <i>gyrB</i> )	Brown-Elliott <i>et al.</i> (69); Guillemain <i>et al.</i> (80); Chen <i>et al.</i> (81)
<b>Macrólidos</b>	Polimorfismo en el nucleótido 28 del gen <i>erm(41)</i> .	Mutación en el gen <i>rrl</i> (peptidiltransferasa ARNr23S).	van Ingen <i>et al.</i> (8); Ramirez <i>et al.</i> (68); Nessar <i>et al.</i> (71); Nash <i>et al.</i> (82)
<b>Aminoglucósidos</b>	Enzimas modificadoras de aminoglucósidos (EMA): 2' acetiltransferasas (2'-AAC, catalizan la acetil-CoA dependiente de N-acetilación de un grupo amino), fosfotransferasas (transfieren el grupo γ-fosforil de ATP a un sustituyente hidroxilo), adeniltransferasas (catalizan la transferencia de un grupo ciclasa a uno hidroxilo).	Mutaciones en los genes <i>rpsL</i> (proteína ribosomal S12) y <i>rrs</i> (ARNr16S) en éste último se presenta una sustitución puntual A1408→G (según numeración de <i>E. coli</i> ) lo que confiere alto nivel de resistencia a estos antibióticos (CIM de 1000 µg/mL). Recientemente, la expresión de 2'-AAC funcional es constitutiva y su actividad basal se incrementa en exposición a estos antibióticos.	Ripoll <i>et al.</i> (10); Prammananan, <i>et al.</i> (83); Maurer, <i>et al.</i> (84)
<b>β-lactámicos</b>	β-lactamasas.	Mutación en las PBP.	van Ingen <i>et al.</i> (8); Brown-Elliott <i>et al.</i> (69). Ramirez <i>et al.</i> (85)

DHPS: dihidropteroato sintetasa; Ser: serina; Ala: alanina; Lys: lisina; Arg: arginina; Asn: asparagina; PBP: proteínas de unión a las penicilinas

general, los pocos datos existentes sobre la evaluación de algunas medidas propuestas para la prevención y control de las infecciones producidas por MCR no permiten, hasta el momento, formular estrategias efectivas consensuadas (29,87).

### Conclusión

Las especies del complejo *M. abscessus* se han convertido en verdaderos patógenos con características que lo distinguen de las especies oportunistas. Esto es debido a que están dotados de

un arsenal genético que le permiten potenciar su capacidad de supervivencia, adaptación, patogenicidad y resistencia a los antibióticos. Por lo tanto, estas características constituyen el blanco ideal para estudios biológicos y clínicos, así como de evolución genética en micobacterias.

### Conflicto de interés

Los autores declaramos no tener ningún conflicto

### Referencias

- García-Martos P, García-Agudo L. Infecciones por micobacterias de crecimiento rápido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012; 30: 192-200. [\[Google Scholar\]](#)
- Petrini B. *Mycobacterium abscessus*: an emerging rapid-growing potential pathogen. *APMIS* 2006; 114: 319-28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* complex infections in Humans. *Emerg Infect Dis*, 2015; 21: 1638-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
- Rivera-Olivero IA, Guevara A, Escalona A, Oliver M., Pérez-Alfonzo R, Piquero J, Zepa O, de Waard JH. Infecciones en tejidos blandos por micobacterias no tuberculosis secundarias a mesoterapia. ¿Cuánto vale la belleza?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24: 302-6. [\[Google Scholar\]](#)
- Da Mata O, Hernández-Pérez R, Corrales H, Cardoso-Leao S, de Waard JH. Seguimiento de un brote de infección en tejido blando causado por *Mycobacterium abscessus* posterior a la

- mesoterapia en Venezuela. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28: 596-601. [\[Google Scholar\]](#)
6. Torres-Coy JA, Rodríguez-Castillo BA, Pérez-Alfonzo R, de Waard JH. Source investigation of two outbreaks of skin and soft tissue infection by *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* in Venezuela. *Epidemiol Infect*, 2016; 144: 117-20. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  7. Ramírez A, Araque M. Aspectos clínicos y microbiológicos de las infecciones producidas por el complejo *Mycobacterium abscessus*. *Avan Biomed* 2017; 6: [En imprenta]. [\[Google Scholar\]](#)
  8. van Ingen J, Boeree MJ, van Soolingen D, Mouton JW. Resistance mechanisms and drug susceptibility testing of nontuberculous mycobacteria. *Drug Resist Updat* 2012; 15: 149-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  9. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 716-46. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  10. Ripoll F, Pasek S, Schenowitz C, Dossat C, Barbe V, Rottman M, Macheras E, Heym B, Herrmann JL, Daffé M, Brosch R, Risler JL, Gaillard JL. Non mycobacterial virulence genes in the genome of emerging pathogen *Mycobacterium abscessus*. *PloSOne* 2009; 4: 1-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  11. Tan JL, Khang TF, Ngeow YF, Choo SW. A phylogenomic approach to bacterial subspecies classification: proof of concept in *Mycobacterium abscessus*. *BMC Genomics* 2013; 14: 879. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  12. Leao SC, Tortoli E, Euzéby JP, García MJ. Proposal that *Mycobacterium massiliense* and *Mycobacterium bolletii* be united and reclassified as *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* comb. nov., designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* subsp. nov. and emended description of *M. abscessus*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2011; 61: 2311-3. [\[Google Scholar\]](#)
  13. Sassi M, Drancourt M. Genome analysis reveals three genomospecies in *Mycobacterium abscessus*. *BMC Genomics* 2014; 15:359. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  14. Tan JL, Ngeow YF, Choo SW. Support from phylogenomic networks and subspecies signatures for separation of *Mycobacterium massiliense* from *Mycobacterium bolletii*. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3042-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  15. Cho YJ, Yi H, Chun J, Cho SN, Daley CL, Koh WJ, Shin SJ. The genome sequence of 'Mycobacterium massiliense' strain CIP 108297 suggests the independent taxonomic status of the *Mycobacterium abscessus* complex at the subspecies level. *PLoSOne* 2013; 8:e81560. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  16. Tortoli E, Kohl TA, Brown-Elliott BA, Trovato A, Leão SC, Garcia MJ, Vasireddy S, Turenne CY, Griffith DE, Phillely JV, Baldan R, Campana S, Cariani L, Colombo C, Taccetti G, Teri A, Niemann S, Wallace RJ Jr, Cirillo DM. Emended description of *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* and designation of *Mycobacterium abscessus* subsp. *massiliense* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2016 Nov;66: 4471-9. [\[PubMed\]](#)
  17. Medjahed H, Gaillard JL, Reyat JM. *Mycobacterium abscessus*: a new player in the mycobacterial field. *Trends Microbiol* 2009; 18:117-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  18. Howard ST, Rhoades E, Recht J, Pang X, Alsup A, Kolter R, Lyons CR, Byrd TF. Spontaneous reversion of *Mycobacterium abscessus* from a smooth to a rough morphotype is associated with reduced expression of glycopeptidolipid and reacquisition of an invasive phenotype. *Microbiology* 2006; 152:1581-90. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  19. Nessar R, Reyat JM, Davidson LB, Byrd TF. Deletion of the *mmpL4b* gene in the *Mycobacterium abscessus* glycopeptidolipid biosynthetic pathway results in loss of surface colonization capability, but enhanced ability to replicate in human macrophages and stimulate their innate immune response. *Microbiology* 2011; 157: 1187-95. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
  20. Park I, Hsu A, Tettelin H, Shallom S, Drake S, Ding L, Wu UI, Adamo N, Prevots DR, Olivier KN, Holland SM, Sampaio EP, Zelazny AM. Clonal diversification and changes in lipid traits and colony morphology in *Mycobacterium abscessus* clinical isolate. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 3438-47. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  21. Garza R, Monroy F y Perea L. Micobacterias no tuberculosas: actual importancia clínica y principales factores de virulencia. [Internet] s.f. [Consultado: 03 de octubre de 2010] Disponible en: <http://depa.pquim.unam.mx/bacteriolo> [\[Google Scholar\]](#)
  22. Gorocica P, Jiménez-Martínez MC, Garfias Y, Sada I, Lascurain R. Componentes glicosilados de la envoltura de *Mycobacterium tuberculosis* que intervienen en la patogénesis de la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2005; 18:142-53. [\[Google Scholar\]](#)
  23. Hett EC, Rubin EJ. Bacterial growth and cell division: a mycobacterial perspective. *Microbiol Mol Biol Rev* 2008; 72: 126-56. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  24. Houben EN, Nguyen L, Pieters J. Interaction of pathogenic mycobacteria with the host immune systems. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9:76-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  25. Gey van Pittius NC, Sampson SL, Lee H, Kim Y, van Helden PD, Warren RM. Evolution and expansion of the *Mycobacterium tuberculosis* PE and PPE multigene families and their association with the duplication of the ESAT-6 (esx) gene cluster regions. *BMC Evol Biol* 2006; 6:95. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  26. Sundaramurthy V, Pieters J. Interactions of pathogenic mycobacteria with host macrophages. *Microbes Infect* 2007; 9:1671-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  27. Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria. *Annu Rev Microbiol* 2003; 57:641-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  28. Majlessi L, Combaluzier B, Albrecht I, Garcia JE, Nouze C, Pieters J, Leclerc C. Inhibition of phagosome maturation by mycobacteria does not interfere with presentation of mycobacterial antigens by MHC molecules. *J Immunol* 2007; 179: 1825-33. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  29. Chatterjee D. The mycobacterial cell wall: structure, biosynthesis and site of drug action. *Curr Opin in Chem Biol* 1997; 1:579-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  30. Mougari F, Guglielmetti L, Raskine L, Sermet-Gaudelus I, Veziris N, Cambau E. Infections caused by *Mycobacterium abscessus*: epidemiology, diagnostic tools and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016; 14:1139-54. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  31. Valdés F, Cid A. Micobacterias atípicas. *Actas Dermosifiliogr* 2004;95: 331-57. [\[Google Scholar\]](#)
  32. Winthrop KL, Abrams M, Yakus M, Schwartz I, Ely J, Gillies D, Vugia DJ. An outbreak of mycobacterial furunculosis associated with footbaths at a nail

- salon. N Engl J Med 2002; 346:1366-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
33. Sniezek PJ, Graham BS, Busch HB, Lederman ER, Lim ML, Poggemyer K, Kao A, Mizrahi M, Washabaugh G, Yakus M, Winthrop K. Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. Arch Dermatol 2003; 139:629-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  34. Alcaide F, Esteban J. Infecciones cutáneas y de partes blandas por micobacterias no tuberculosas. Enferm Infecc Microbiol Clin 2010; 28:46-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  35. Gnatta JR, Sato-Kurebayashi L, Paes-da Silva M. Micobacterias atípicas asociadas a la acupuntura: revisión integral. Rev Latino-Am Enfermagem 2013; 21: 1-10. [\[Google Scholar\]](#)
  36. Wu TS, Yang CH, Brown-Elliott BA, Chao AS, Leu HS, Wu TL, Lin CS, Griffith DE, Chiu CH. Postcesarean section wound infection caused by *Mycobacterium massiliense*. J Microbiol Immunol Infect. 2016; 49: 955-61. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  37. Satana D, Erkose-Genc G, Tamay Z, Uzun M, Guler N, Erturan Z. Prevalence and drug resistance of mycobacteria in Turkish cystic fibrosis patients. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2014; 13:28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  38. O'Driscoll C, Konjek J, Heym B, Fitzgibbon MM, Plant BJ, Ni Chróinín M, Mullane D, Lynch-Healy M, Corcoran GD, Schaffer K, Rogers TR, Prentice MB. Molecular epidemiology of *Mycobacterium abscessus* complex isolates in Ireland. J Cyst Fibros 2016; 15: 179-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  39. van der Werf MJ, Ködmön C, Katalinić-Janković V, Kummik T, Soini H, Richter E, Papaventsis D, Tortoli E, Perrin M, van Soolingen D, Zolnir-Dovč M, Ostergaard Thomsen V. Inventory study of non-tuberculous mycobacteria in the European Union. BMC Infect Dis 2014; 14:62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  40. Shao Y, Chen C, Song H, Li G, Liu Q, Li Y, Zhu L, Martinez L, Lu W. The epidemiology and geographic distribution of nontuberculous mycobacteria clinical isolates from sputum samples in the eastern region of China. PLoS Negl Trop Dis 2015; 9:e0003623. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  41. Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, Foweraker J, Roddick I, Inns T, Reacher M, Haworth CS, Curran MD, Harris SR, Peacock SJ, Parkhill J, Floto RA. Whole genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2013; 381:1551-60. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  42. Koh W, Kwon J, Jeon K, Kim T, Lee K, Park Y, Bai GH. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. Chest 2006; 129:341-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  43. Roux AL, Catherinot E, Ripoll F, Soismier N, Macheras E, Ravilly S, Bellis G, Vibet MA, Le Roux E, Lemonnier L, Gutierrez C, Vincent V, Fauroux B, Rottman M, Guillemot D, Gaillard JL; Jean-Louis Herrmann for the OMA Group. Multicenter study of prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis in France. J Clin Microbiol. 2009; 47:4124-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  44. Griffith DE. Emergence of nontuberculous mycobacteria as pathogens in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167:810-2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  45. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, Angeby K, Bauriaud R, Bemer P, Beylis N, Boeree MJ, Cacho J, Chihota V, Chimara E, Churchyard G, Cias R, Daza R, Daley CL, Dekhuijzen PN, Domingo D, Drobniewski F, Esteban J, Fauville-Dufaux M, Folkvardsen DB, Gibbons N, Gómez-Mampaso E, Gonzalez R, Hoffmann H, Hsueh PR, Indra A, Jagielski T, Jamieson F, Jankovic M, Jong E, Keane J, Koh WJ, Lange B, Leao S, Macedo R, Mannsåker T, Marras TK, Maugein J, Milburn HJ, Mlinkó T, Morcillo N, Morimoto K, Papaventsis D, Palenque E, Paez-Peña M, Piersimoni C, Polanová M, Rastogi N, Richter E, Ruiz-Serrano MJ, Silva A, da Silva MP, Simsek H, van Soolingen D, Szabó N, Thomson R, Tórtola Fernandez T, Tortoli E, Totten SE, Tyrrell G, Vasankari T, Villar M, Walkiewicz R, Winthrop KL, Wagner D. Nontuberculous Mycobacteria Network European Trials Group. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. Eur Respir J 2013; 42: 1604-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  46. Cortesia C, Lopez GJ, de Waard JH, Takiff HE. The use of quaternary ammonium disinfectants selects for persisters at high frequency from some species of non-tuberculous mycobacteria and may be associated with outbreaks of soft infections. J Antimicrob Chemother 2010; 65: 2574-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  47. Wentworth AB, Drage LA, Wengenack NL, Wilson JW, Lohse CM. Increased incidence of cutaneous nontuberculous mycobacterial infection, 1980 to 2009: a population-based study. Mayo Clin Proc 2013; 88:38-45. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  48. Zhang X, Liu W, Liu W, Jiang H, Zong W, Zhang G, Jin P, Wang H. Cutaneous infections caused by rapidly growing mycobacteria: Case reports and review of clinical and laboratory aspects. Acta Derm Venereol 2015; 95:985-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  49. Munayco CV, Grijalva CG, Culqui DR, Bolarte JL, Suárez-Ognio LA, Quispe N, Calderon R, Ascencios L, Del Solar M, Salomón M, Bravo F, Gotuzzo E. Outbreak of persistent cutaneous abscesses due to *Mycobacterium chelonae* after mesotherapy sessions, Lima, Peru. Rev Saude Publica 2008; 42:146-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  50. Correa NE, Cataño JC, Mejía GI, Realpe T, Orozco B, Estrada S, Vélez A, Vélez L, Barón P, Guzmán A, Robledo J. Outbreak of mesotherapy-associated cutaneous infections caused by *Mycobacterium chelonae* in Colombia. Jpn J Infect Dis. 2010; 63: 143-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  51. García LM, Garzón MC, Orjuela DL, Mejía G, Llerena C. Micobacterias no tuberculosas asociadas a procedimientos de mesoterapia en Colombia, 2004-2007. Infectio 2010; 14: 93-6. [\[Google Scholar\]](#)
  52. Carbonne A, Brossier F, Arnaud I, Bougmiza I, Caumes E, Meningaud J, Dubrou S, Jarlier V, Cambau E, Astagneau P. Outbreak of Nontuberculous Mycobacterial subcutaneous infections related to multiple mesotherapy injections. J Clin Microbiol 2009; 47: 1961-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  53. Gutiérrez-de la Peña J, Ruiz-Veramendi M, Montis-Suau A, Martín-Santiago A. Tres casos de paniculitis por *Mycobacterium abscessus* postmesoterapia. Actas Dermosifiliogr 2010; 101:188-90. [\[PubMed\]](#)
  54. Galmés-Truyols A, Giménez-Duran J, Bosch-Isabel C, Nicolau-Riutort A, Vanrell-Berga J, Portell-Arbona M, Seguí-Prat B, Gumá-Torá M, Martí-Alomar I, Rojo-Arias MÁ, Ruiz-Veramendi M. An outbreak of cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus* associated to mesotherapy. Enferm Infecc Microbiol Clin 2011; 29: 510-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  55. Wongkitisophon P, Rattanakaemakorn P, Tanrattanakorn S, Vachiramon V. Cutaneous *Mycobacterium abscessus* infection associated with mesotherapy injection. Case Rep Dermatol 2011; 3: 37-41. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  56. Song JY, Sohn JW, Jeong HW, Cheong HJ, Kim WJ, Kim MJ. An outbreak of

- post-acupuncture cutaneous infection due to *Mycobacterium abscessus*. BMC Infect Dis 2006; 6:6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
57. Ryu HJ, Kim WJ, Oh CH, Song HJ. Iatrogenic *Mycobacterium abscessus* infection associated with acupuncture: clinical manifestations and its treatment. Int J Dermatol 2005; 44:846-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  58. Tang P, Walsh S, Murray C, Alterman C, Varia M, Broukhanski G, Chedore P, DeKoven J, Assaad D, Gold WL, Ghazarian D, Finkelstein M, Pritchard M, Yaffe B, Jamieson F, Henry B, Phillips E. Outbreak of acupuncture-associated cutaneous *Mycobacterium abscessus* infections. J Cutan Med Surg 2006; 10: 166-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  59. Koh SJ, Song T, Kang YA, Choi JW, Chang KJ, Chu CS, Jeong JG, Lee JY, Song MK, Sung HY, Kang YH, Yim JJ. An outbreak of skin and soft tissue infection caused by *Mycobacterium abscessus* following acupuncture. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 895-901. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  60. Lee WJ, Kang SM, Sung H, Won CH, Chang SE, Lee MW, Kim MN, Choi JH, Moon KC. Non-tuberculous mycobacterial infections of the skin: a retrospective study of 29 cases. J Dermatol 2010; 37: 965-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  61. Jung MY, Lee JH, Kim CR, Kim HJ, Koh WJ, Ki CS, Lee JH, Yang JM, Lee DY. Cutaneous *Mycobacterium massiliense* Infection of the Sole of the Feet. Ann Dermatol 2014; 26:92-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  62. Nie W, Duan H, Huang H, Lu Y, Bi D, Chu N. Species identification of *Mycobacterium abscessus* subsp. *abscessus* and *Mycobacterium abscessus* subsp. *bolletii* using *rpoB* and *hsp65*, and susceptibility testing to eight antibiotics. Int J Infect Dis 2014; 25:170-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  63. Esteban J, García-Pedraza M, Muñoz-Egea M, Alcaide F. Current treatment of nontuberculous mycobacteriosis: an update. Expert Opin Pharmacother 2012; 13: 967-86. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  64. Wallace RJ Jr, Dukart G, Brown-Elliott BA, Griffith DE, Scerpella EG, Marshall B. Clinical experience in 52 patients with tigecycline-containing regimens for salvage treatment of *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae* infections. J Antimicrob Chemother 2014; 69:1945-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  65. Stout JE, Koh WJ, Yew WW. Update on pulmonary disease due to non-tuberculous mycobacteria. Int J Infect Dis. 2016; 45: 123-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  66. Kaushik A, Makkar N, Pandey P, Parrish N, Singh U, Lamichahane G. Carbapenems and rifampin exhibit synergy against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium abscessus*. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59: 6561-67. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  67. Ramírez A, Da Mata O, Fernández S, Araque M, de Waard JH. Estudio de la susceptibilidad a los antibióticos de aislados clínicos de *Mycobacterium abscessus*. Reporte preliminar. Rev Soc Ven Microbiol. 2013; 33: 13-17. [\[Google Scholar\]](#)
  68. Ramírez A, de Waard JH, Araque M. Molecular mechanisms of clarithromycin resistance in *Mycobacterium abscessus* complex in clinical isolates from Venezuela. J Glob Antimicrob Resist. 2015; 3: 205-09. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  69. Brown-Elliott B, Nash K, Wallace R Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous Mycobacteria. Clin Microbiol Rev. 2012; 25: 545-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  70. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard CLSI document M24-A2. Wayne: CLSI; 2011.
  71. Nessar R, Cambau E, Reyat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. J Antimicrob Chemother. 2012; 67: 810-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  72. Arraiz N, Bermudez V, Urdaneta B. Resistencia a drogas en *Mycobacterium tuberculosis*: Bases moleculares. AVFT 2005; 24: 23-31. [\[Google Scholar\]](#)
  73. Hristea A, Otelea D, Paraschiv S, Macri A, Baicus C, Moldovan O, Tinischi M, Arama V, Streinu-Cercel A. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* resistance mutations to rifampin and isoniazid by real-time PCR. Indian J Med Microbiol. 2010; 28: 211-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  74. Rominski A, Roditscheff A, Selchow P, Böttger EC, Sander P. Intrinsic rifamycin resistance of *Mycobacterium abscessus* is mediated by ADP-ribosyltransferase MAB\_0591. J Antimicrob Chemother. 2017;72: 376-84. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  75. De La Iglesia A, Morbidoni H. Mecanismos de acción y de resistencia a rifampicina e isoniácida en *Mycobacterium tuberculosis*: nueva información sobre viejos conocidos. Rev Arg Microbiol 2006; 38: 97-109. [\[Google scholar\]](#)
  76. Alcaide F, Pfyffer GE, Telenti A. Role of embB in natural and acquired resistance to ethambutol in Mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41, 2270-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  77. Almeida Da Silva PE, Palomino JC. Molecular basis and mechanisms of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: classical and new drugs. J Antimicrob Chemother 2011; 66:1417-30. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  78. Petrella S, Gelus-Ziental N, Maudry A, Laurans C, Boudjelloul R, Sougakoff W. Crystal structure of the pyrazinamidase of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights into natural and acquired resistance to pyrazinamide. PLoS ONE. 2011; 6: e15785. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  79. Ramón-García S, Martín C, Aínsa JA, De Rossi E. Characterization of tetracycline resistance mediated by the efflux pump Tap from *Mycobacterium fortuitum*. J Antimicrob Chemother. 2006; 57:252-59. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  80. Guillemin I, Jarlier V, Cambau, E. Correlation between quinolone susceptibility patterns and sequences in the A and B subunits of DNA gyrase in mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 2084-88. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  81. Chen S, Nie W, Shang Y, Liang Q, Fu Y, Ma Y, Chu N, Huang H. Detection of mutations in the *gyrA* and *gyrB* genes associated with fluoroquinolone-resistance among clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* in China. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2015; 38: 507-10. [\[PubMed\]](#) [\[Google scholar\]](#)
  82. Nash KA, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. A Novel Gene, *erm(41)*, confers inducible macrolide resistance to clinical isolates of *Mycobacterium abscessus* but is absent from *Mycobacterium chelonae*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:1367-76. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  83. Prammananan T, Sander P, Brown BA, Frischkorn K, Onyi GO, Zhang Y, Böttger EC, Wallace RJ Jr. A single 16S ribosomal RNA substitution is responsible for resistance to amikacin and other 2-deoxystreptamine aminoglycosides in *Mycobacterium abscessus* and *Mycobacterium chelonae*. J Infect Dis. 1998; 177: 1573-81. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
  84. Maurer FP, Bruderer VL, Castelberg C, Ritter C, Scherbakov D, Bloemberg GV, Böttger EC. Aminoglycoside-modifying enzymes determine the innate susceptibility to aminoglycoside

- antibiotics in rapidly growing mycobacteria. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 1412-9. [[PubMed](#)] [[Google scholar](#)]
85. Ramirez A, Ruggiero M, Aranaga C, Cataldi A, Gutkind G, de Waard JH, Araque M, Power P. Biochemical Characterization of  $\beta$ -Lactamases from *Mycobacterium abscessus* Complex and Genetic Environment of the  $\beta$ -Lactamase Encoding Gene. *Microb Drug Resist.* 2017; 23: 294-300. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Thomson RM, Carter R, Tolson C, Coulter C, Huygens F, Hargreaves M. Factors associated with the isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from a large municipal water system in Brisbane, Australia. *BMC Microbiol* 2013; 13:89. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Andrew J. *Mycobacterium abscessus* suggestions for infection prevention and control (Interim guidance – October 2013). Cystic Fibrosis trust *Mycobacterium abscessus* infection Control Working Group, Cystic Fibrosis Trust, London, UK; 2013.

**Como citar este artículo:** Ramírez A, Araque M. Patógenos emergentes multirresistentes: complejo *Mycobacterium abscessus*. *Avan Biomed* 2017; 6: 203-15.



Avances en Biomedicina se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista son completamente gratuitos.