

Micobacterias ambientales en pacientes adultos con fibrosis quística

R.M. Girón^a, D. Domingo^b, B. Buendía^b, E. Antón^a, L.M. Ruiz-Velasco^c y J. Ancochea^a

^aServicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^bServicio de Microbiología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^cÁrea de Laboratorio. Clínica Moncloa. Madrid. España.

OBJETIVO: Los pacientes con fibrosis quística (FQ) presentan un mayor riesgo de infección por micobacterias ambientales en relación con ciertos factores predisponentes como bronquiectasias, desnutrición y diabetes. El objetivo del presente estudio es analizar los resultados de las baciloscopias y cultivos de micobacterias de esputos de pacientes con FQ de una unidad de adultos, entre marzo de 1997 y diciembre de 2001.

PACIENTES Y MÉTODOS: Las muestras de esputo se recogieron de forma prospectiva y protocolizada en cada visita y en la mayoría de las exacerbaciones, en las que, además de los cultivos bacterianos habituales y de hongos, se solicitaron tinción y cultivo para micobacterias. Se realizó la prueba de la tuberculina al final del estudio.

RESULTADOS: Se incluyó a 28 pacientes con FQ, 16 varones, con una edad media (\pm DE) de $25,3 \pm 6,7$ años. Se cultivaron un total de 251 muestras (rango por paciente de 1 a 31). El tiempo medio de seguimiento fue de $40,3 \pm 22,1$ meses. En 29 casos (4 pacientes) la baciloscopia fue positiva y se obtuvieron cultivos positivos en 7 pacientes, sólo en 4 en más de 3 muestras. Se aislaron: *Mycobacterium abscessus* en 3 casos, *M. avium complex* en 2 y *M. simiae* en uno y en otro una especie de crecimiento rápido no identificada. En 5 pacientes el Mantoux fue positivo. Dos de los 4 pacientes con aislamientos reiterados presentaron deterioro clínico y requirieron tratamiento.

CONCLUSIONES: Hay una alta prevalencia de micobacterias ambientales en pacientes con FQ. Habría que realizar tinción y cultivo para micobacterias de forma periódica y en caso de exacerbación pulmonar no atribuible a infección bacteriana habitual. Hay que vigilar estrechamente a los pacientes con aislamientos repetidos.

Palabras clave: Fibrosis quística. Micobacterias ambientales. *Mycobacterium avium*. *Mycobacterium abscessus*.

Nontuberculous Mycobacteria in Patients With Cystic Fibrosis

OBJECTIVE: Patients with cystic fibrosis are at great risk of infection by nontuberculous mycobacteria from the environment because of certain predisposing factors such as bronchiectasis, malnutrition, and diabetes. The aim of this study was to analyze the mycobacterial content of sputum smears and cultures from adult patients with cystic fibrosis attended at a specialized unit for adults from March 1997 through December 2001.

PATIENTS AND METHODS: Sputum samples were collected prospectively according to a protocol applied at each visit, and during most exacerbations staining and culture for mycobacteria were ordered in addition to the usual cultures for bacteria and fungi. A tuberculin test was performed at the end of the study.

RESULTS: Twenty-eight patients (16 men) with cystic fibrosis were enrolled. The mean (SD) age was 25.3 (6.7) years. A total of 251 samples were cultured (range in number of samples per patient, 1-31). The mean period of follow up was 40.3 (22.1) months. The sputum smear was positive in 29 cases (4 patients); the culture was positive in 7 patients. More than 3 samples were positive in only 4 patients. *Mycobacterium abscessus* was isolated in 3 cases, *Mycobacterium avium complex* in 2 and *Mycobacterium simiae* in 1 and other an unidentified rapid growth *Mycobacterium* species. The Mantoux test was positive in 5 patients. Two of the 4 patients in whose samples mycobacteria were isolated repeatedly required treatment.

CONCLUSIONS: The prevalence of nontuberculous mycobacterial infection is high in patients with cystic fibrosis. Staining and culture for mycobacteria should be carried out regularly and whenever exacerbation of pulmonary symptoms cannot be attributed to bacteria usually found in such patients. Patients with recurrent isolations of mycobacteria should be monitored closely.

Key words: Cystic fibrosis. Nontuberculous mycobacteria. *Mycobacterium avium complex*. *Mycobacterium abscessus*.

Este artículo está financiado por Red Respira (RTIC C03/011)-SEPAR

Correspondencia: Dra. R.M. Girón.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: med002861@nacom.es

Recibido: 24-8-2004; aceptado para su publicación: 17-5-2005.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, autosómica recesiva, cuya incidencia, en estudios de detección temprana neonatal, es variable en los diferentes países y razas¹. En los últimos 50 años la supervivencia de los pacientes con FQ se ha visto incrementada por

los avances en el tratamiento de la infección pulmonar crónica y por el seguimiento en unidades monográficas multidisciplinares. El defecto en el sistema respiratorio de una proteína de membrana (CFTR, reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ) ocasiona la acumulación de secreciones espesas en las vías respiratorias, lo que permite la invasión bacteriana, a través del epitelio dañado, por bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o *Pseudomonas aeruginosa*, que, a su vez, estimulan una respuesta inflamatoria mediada básicamente por neutrófilos, que incrementa aún más la lesión tisular².

Como consecuencia de los múltiples ciclos antibióticos que reciben estos pacientes para tratar las infecciones de repetición, especialmente en los adultos, se comienzan a aislar microorganismos multirresistentes. Entre ellos se identifican cada vez con mayor frecuencia, aunque con importancia patógena aún por determinar, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* y micobacterias ambientales (MA)^{3,4}.

Las MA son organismos ampliamente distribuidos en la naturaleza, fundamentalmente en el agua y en la tierra, que funcionan como reservorios. Diversos estudios indican que la transmisión persona-persona es rara; el mecanismo de adquisición más aceptado es el de la aerosolización⁵. En general, se está observando un incremento de la incidencia de infecciones por este tipo de micobacterias, que tienden a englobarse, en los últimos años, dentro del concepto de patógenos emergentes^{6,7}. En los pacientes afectados de FQ se está advirtiendo un aumento de las MA, dado que concurren en ellos factores tales como una mayor supervivencia, la mejora en las técnicas diagnósticas y el reconocimiento por parte del clínico de la enfermedad por estos patógenos^{3,8}.

El objetivo de nuestro estudio ha sido valorar el hallazgo de MA en las muestras de esputo de pacientes con FQ, así como evaluar las características de estos enfermos (síntomas clínicos, función pulmonar, radiografía de tórax, evolución y valoración de tratamiento específico) comparándolas con las de los pacientes sin aislamientos de MA.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio prospectivo desde marzo de 1997 a diciembre de 2001 en todos los pacientes procedentes de la unidad monográfica de FQ de adultos del Hospital Universitario de la Princesa, la cual está directamente coordinada con la Unidad Pediátrica del Hospital Universitario del Niño Jesús, de la que los enfermos proceden una vez cumplidos los 18 años.

Variables clínicas

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, presencia de insuficiencia pancreática, diabetes, uso de aerosolterapia antibiótica y colonización bacteriana de la vía respiratoria. Se consideró que el enfermo presentaba insuficiencia pancreática cuando la determinación de grasa en heces de 72 h o test de van de Kamer estaba alterada (esteatorrea leve de 6-10 g de grasa/24 h, moderada de 10-20 g de gra-

sa/24 h y grave con más de 20 g de grasa/24 h)⁹ y el paciente precisaba enzimas pancreáticas para la digestión de los alimentos. Se definió colonización bronquial cuando se aisló un mismo microorganismo en más de 3 muestras respiratorias consecutivas, con un intervalo mínimo de un mes entre ellas. Además, se registraron los porcentajes sobre el valor teórico estándar de los siguientes parámetros de función pulmonar: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y FEV₁/FVC en cada visita médica. Al final del estudio se realizó Mantoux-PPD (Evans RT-23, Celltech Group, Berkshire, Reino Unido), el cual se consideró positivo cuando el diámetro de la zona indurada a las 48-72 h era superior a 5 mm.

La gravedad de la enfermedad se valoró al inicio y una vez al año (fecha próxima al cumpleaños del enfermo) por la puntuación clínica de Shwachman. Esta escala evalúa 4 ítems con puntuación máxima de 25 cada uno de ellos: actividad general, exploración física, crecimiento y nutrición, y radiografía de tórax. La puntuación ideal es 100. El estado de los enfermos se clasificó, según esta puntuación, en excelente (86-100 puntos), bueno (71-85), leve (56-70), moderado (41-55) o grave (≤ 40)¹⁰.

Evaluación radiológica

Las radiografías de tórax se realizaron al inicio del estudio, una vez al año (fecha próxima al cumpleaños del enfermo), en caso de deterioro clínico y funcional respiratorio, en ausencia de mejoría clínica a pesar de antibioterapia con cobertura de bacterias colonizantes y en caso de sospecha de complicaciones respiratorias no infecciosas. Para la valoración de la radiografía de tórax se utilizó la puntuación de Brasfield, que evalúa de 0 a 5 (de menor a mayor afectación) 5 signos radiológicos: atrapamiento aéreo, sombras lineales, lesiones noduloquísticas, consolidaciones segmentarias o lobulares y la impresión general de gravedad. La puntuación global obtenida se le resta a 25. A menor valor obtenido, mayor gravedad radiológica¹¹.

Evaluación microbiológica

Se realizaron tinción de auramina-rodamina y cultivos en medio de Coletsos (BioMérieux, Lyon, Francia) y líquido MGIT 960 (Becton-Dickinson, Sparks, EE.UU.) que contiene un caldo de Middlebrook 7H9 (BioMérieux, Lyon, Francia) modificado, además de los cultivos habituales bacterianos y de hongos, en todos los esputos recogidos en este período. Se analizó la contaminación bacteriana de las muestras. La descontaminación de las muestras respiratorias se realizó mediante la técnica de Kubica et al¹², que consiste en la digestión y descontaminación de la muestra con hidróxido sódico al 2% y utilizando como agente mucolítico N-acetilcisteína; se obtiene una concentración final de sosa en la muestra del 1%, la cual es menos tóxica para las micobacterias.

Las muestras se recogían en cada visita ambulatoria del paciente, incluso durante las exacerbaciones respiratorias.

Protocolo de actuación

Si se detectaba una tinción o cultivo positivo para MA se realizaban recogida mensual de esputo y seguimiento estricto para valorar la existencia de deterioro clínico, funcional respiratorio o radiológico y se estimaba la necesidad de tratamiento específico para la MA detectada (fig. 1).

Si las tinciones o cultivos eran negativos, habitualmente se evaluaba a los pacientes cada 3 meses (valoración de síntomas, análisis de esputo y realización de espirometría) y en caso de exacerbación clínica.

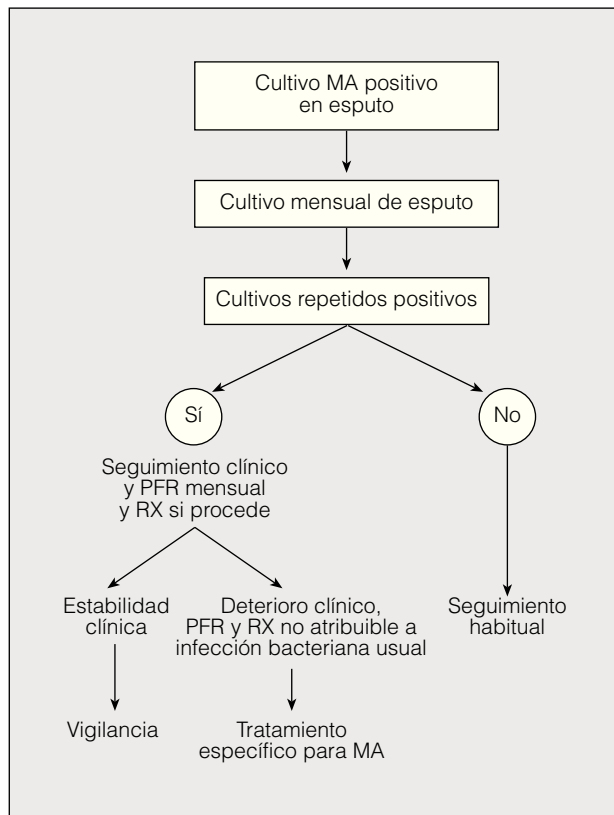


Fig. 1. Algoritmo de toma de decisiones ante el aislamiento de una micobacteria ambiental (MA) en la muestra respiratoria. PFR: pruebas de función pulmonar; RX: radiografía de tórax.

Se definió como deterioro clínico de un enfermo la coincidencia de 3 o más de los siguientes síntomas y signos: incremento de la tos, cambios en el volumen y aspecto del esputo, aparición de disnea, presencia de hemoptisis, astenia, sudación nocturna, pérdida de peso y apetito, fiebre y cambios en la auscultación pulmonar habitual¹³. Se consideró que había deterioro funcional con una disminución del FEV₁ superior al 10% con respecto al valor previo, y deterioro radiológico como la aparición o progresión de una consolidación alveolar, cavitación o nódulos pulmonares.

Análisis estadístico

Se describieron las variables cuantitativas mediante la media \pm desviación estándar y las variables cualitativas calculando los porcentajes de las distintas categorías. Para la comparación de medias se aplicó la prueba de la t de Student. Todos los cálculos se realizaron con la ayuda del programa SPSS versión 11,5 y se consideraron estadísticamente significativos los valores de correlación de $p < 0,05$.

Resultados

El estudio se realizó en 28 pacientes diagnosticados de FQ, 12 mujeres y 16 varones, con una edad media de $25,3 \pm 6,7$ años¹⁴. El 81% de los enfermos presentaba insuficiencia pancreática y el 7,1% tenía diabetes. Los pacientes fueron controlados en la unidad durante un período que oscilaba entre 1 y 58 meses, con una media de $40,3 \pm 22,1$ meses. El principal microorganismo colonizante fue *S. aureus* (67,9%), seguido de *P. aeruginosa* (53,6%), *H. influenzae* (4,3%) y otros bacilos gramnegativos (10,7%). Uno de los pacientes tenía el antecedente de infección por MA (*Mycobacterium abscessus*) y había recibido tratamiento previamente con isoniazida y claritromicina durante 14 meses y, posteriormente, con claritromicina y rifampicina durante 9 meses.

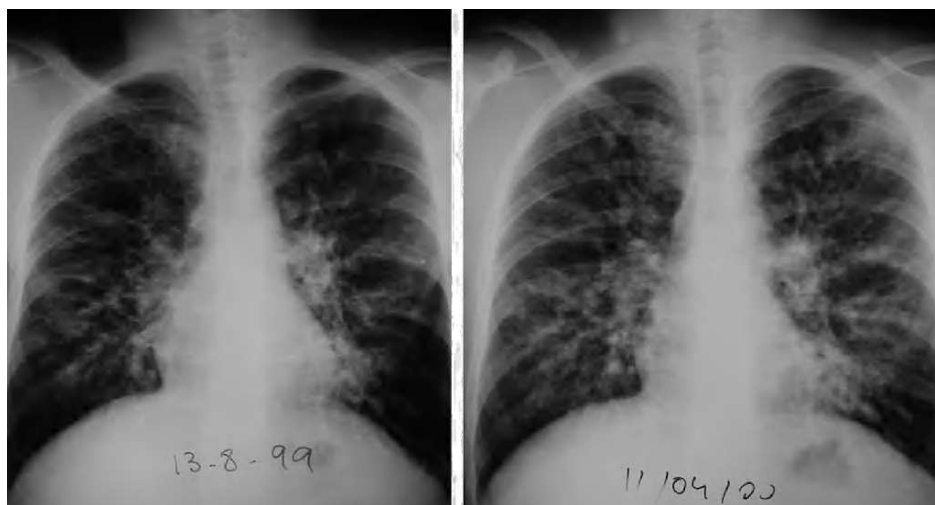
Se cultivaron para micobacterias un total de 251 muestras de esputo (rango por paciente de 1 a 31) y en 29 de ellas (4 pacientes) la tinción fue positiva para auramina. En 7 enfermos el cultivo fue positivo, aunque sólo en 4 lo fue en más de 3 muestras. En el 18,8% (47 muestras) el cultivo estaba contaminado. En ningún caso se aisló *M. tuberculosis*. Las cepas aisladas se identificaron como: *M. abscessus* en 3 casos, *M. avium complex* en 2, *M. simiae* en uno y una micobacteria de crecimiento rápido no identificada. En 5 enfermos el Mantoux fue positivo y en 4 de los enfermos los aislamientos fueron de MA (tabla I). De los 4 pacientes que presentaron aislamientos repetidos, únicamente 2 presentaron deterioro clínico, funcional y radiológico, indicándose en ambos tratamiento específico.

La comparación de la edad, puntuaciones clínicas y radiológicas y datos de función pulmonar, al inicio del estudio, de los enfermos con/sin aislamiento de MA se

TABLA I
Características de los pacientes con aislamientos de micobacterias ambientales

Casos	Sexo	Edad (años)	Diabetes	Corticoides inhalados	Aerosoles antibióticos	N.º de muestras	Tinciones positivas	Cultivos positivos	Tipo de micobacteria ambiental	Tratamiento
1	Varón	25	No	Sí	Sí	16	6	9	<i>M. abscessus</i>	No
2	Mujer	19	No	No	No	6	3	6	<i>M. avium</i>	No
3	Varón	26	No	No	Sí	12	0	1	<i>M. abscessus</i>	No
4	Varón	24	No	No	Sí	9	0	1	Micobacteria de crecimiento rápido	No
5	Varón	22	No	Sí	No	31	12	10	<i>M. abscessus</i>	Imipenem, amikacina y claritromicina
6	Mujer	24	No	No	No	8	0	2	<i>M. simiae</i>	No
7	Mujer	21	No	Sí	Sí	19	8	13	<i>M. avium</i>	Rifampicina, azitromicina y etambutol

Fig. 2. Radiografías posteroanterior de tórax de uno de los enfermos que precisó tratamiento específico contra una micobacteria ambiental. Se observa un aumento del patrón nodular en los campos medios e inferiores de ambos hemitórax (imagen de la derecha).



muestra en la tabla II. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros analizados.

El paciente número 5, colonizado crónicamente por *S. aureus*, presentaba una función pulmonar en fase estable con un FEV₁ de 2,30 l (57%) y una saturación de oxígeno (SaO₂) del 95%. Seis meses después del primer aislamiento de *M. abscessus*, comenzó de forma progresiva con aumento de la tos y la expectoración, febrícula, disnea, astenia intensa e incremento de los crepitantes en la auscultación pulmonar; la SaO₂ era del 91%, el FEV₁ descendió hasta 1,64 l (40%) y la radiografía de tórax mostró un incremento de las imágenes nodulares en campos medios e inferiores (fig. 2). Se prescribió un ciclo de tratamiento por vía oral con amoxicilina-ácido clavulánico, sin que experimentara mejoría. Este enfermo ya había sido tratado en 2 ocasiones de infección por *M. abscessus*, por lo que, dada la similitud clínica con episodios anteriores, se instauró tratamiento intravenoso durante 3 semanas con imipenem y amikacina, más claritromicina por vía oral durante 36 meses. Al mes de iniciar el tratamiento el enfermo mejoró clínicamente de forma paulatina, al igual que la función pulmonar. La negativización de la tinción y los cultivos se obtuvo a los 3 y 5 meses, respectivamente.

La paciente número 7, colonizada de forma crónica por *P. aeruginosa* y con aerosolterapia antibiótica continua con colimicina, presentaba una función pulmonar en fase estable con un FEV₁ de 1,76 l (57%) y SaO₂ del 96%. Siete meses después del primer aislamiento de *M. avium complex* comenzó con fiebre alta, aumento de la tos y la expectoración, cambios en las características de las secreciones, disnea, pérdida de apetito, descenso de la SaO₂ al 92% y del FEV₁ hasta 1,50 l (44%). Se instauró tratamiento con ceftazidima y tobramicina por vía intravenosa durante 14 días, con lo que se produjo una mejoría clínica y funcional. Dos meses más tarde se reiniciaron los síntomas y se volvió a instaurar tratamiento antibiótico frente a *Pseudomonas*. En esta ocasión la enferma no mejoró, el FEV₁ descendió hasta 1,20 l (38%) y en la radiografía de tórax se observó una consolidación alveolar en el lóbulo superior izquierdo, por

lo que se decidió prescribir tratamiento con azitromicina, rifampicina y etambutol durante 17 meses, con el cual se consiguió la mejoría clínica a las 2 semanas, y funcional y radiológica aproximadamente a los 3 meses; la negatividad de las tinciones y cultivos se logró a los 2 y 6 meses, respectivamente, del inicio del tratamiento.

Discusión

Nuestro trabajo demuestra una alta prevalencia de MA en adultos con FQ, que llega a alcanzar el 25% en los pacientes controlados en nuestra unidad. En el 42,8% de los casos en los que se aislaron MA la baciloscopia fue negativa. Un 50% de los pacientes con aislamientos repetitivos presentaron clínica relacionada con la MA y precisaron tratamiento específico, con el cual mejoraron. La MA aislada con más frecuencia fue *M. abscessus*. Ninguno de los pacientes con MA era diabético, el 57,1% utilizaba antibióticos en aerosol y el 42,8% corticoides inhalados de forma crónica. Cuando, al inicio del estudio, comparamos los valores de la función pulmonar y las puntuaciones de Brasfield y Shwachman entre los enfermos en los que aislamos MA y el resto, no observamos variaciones significativas.

TABLA II
Edad, puntuaciones de Brasfield y Shwachman y datos espirométricos, al inicio del estudio, de los pacientes con y sin aislamientos de micobacterias ambientales

Variables	Con aislamiento (n = 7)	Sin aislamiento (n = 21)	P
Edad (años)	23 ± 4,4	26 ± 7,6	0,305
FVC%	85,4 ± 21,1	89,85 ± 24	0,670
FEV ₁ %	78 ± 25,1	76 ± 26,5	0,863
Puntuación de Brasfield	17 ± 3,8	18,6 ± 3,7	0,336
Puntuación de Shwachman	77 ± 9	80,1 ± 13,9	0,608

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar.
FVC%: porcentaje sobre el valor teórico estándar de la capacidad vital forzada;
FEV₁%: porcentaje sobre el valor teórico estándar del volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Según los estudios publicados, las MA más comúnmente aisladas en el esputo de pacientes con FQ son *M. avium complex*, *M. abscessus*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*¹⁵. Desde la descripción de los primeros casos en FQ por Wood et al¹⁶ en 1976, se han sucedido las publicaciones en las que cada vez con mayor frecuencia se describe la presencia de estas MA en las secreciones respiratorias, fundamentalmente en pacientes adultos, aunque con un significado clínico controvertido, sobre todo en los casos en los que el aislamiento es único¹⁷⁻³⁰. En una reciente publicación que incluye a 986 enfermos con FQ de 21 centros de EE.UU. y que analiza 2.955 muestras de esputo, se describe una prevalencia de MA del 13%. Cuando se compara a los enfermos con aislamientos de MA con el resto de pacientes, se observa que los primeros presentan más edad, tienen mejor función pulmonar y mayor proporción de colonización por *S. aureus* que *P. aeruginosa*⁸. En nuestro trabajo no se encontraron diferencias en cuanto a la edad y la función pulmonar, y tampoco en las puntuaciones clínicas y radiológicas.

En realidad, el diagnóstico de enfermedad por MA en la FQ es difícil de establecer. Los criterios diagnósticos establecidos por la American Thoracic Society (ATS) en 1997 se basan en datos clínicos, radiológicos y microbiológicos. Estos criterios no son fácilmente aplicables a los enfermos con FQ³¹. Así, la clínica habitual que puede presentarse en pacientes sin FQ infectados por MA se ve solapada en el enfermo con FQ por los síntomas habituales asociados a la presencia de bronquiectasias y a la colonización persistente de la vía aérea. Quizá, como señalan Olivier et al²⁵, la presencia de fiebre persistente o de sudoración nocturna puede poner en alerta acerca de una posible infección. Lo mismo ocurre con las imágenes radiológicas descritas habitualmente en las micobacteriosis (nódulos, consolidaciones alveolares y pequeñas cavitaciones). Todas ellas son lesiones que se observan con frecuencia en el enfermo con FQ, por lo que estos hallazgos resultan de poca ayuda para establecer el diagnóstico. Quizá resulte orientativo el hecho de que en la FQ los nódulos asociados a bronquiectasias suelen afectar a los lóbulos superiores, mientras que los debidos a MA se localizan en los campos medios e inferiores. Probablemente las tomografías computarizadas seriadas, como defiende el estudio multicéntrico estadounidense⁸, junto con los síntomas clínicos, puedan ayudar a establecer el diagnóstico y la necesidad de un tratamiento antimicobacteriano. En nuestro estudio los pacientes que precisaron tratamiento presentaban datos indicativos de exacerbación pulmonar de origen bacteriano, a lo que se añadía febrícula persistente en uno de ellos. El dato más orientativo para iniciar tratamiento específico contra MA fue la falta de respuesta a la antibioterapia frente a los gérmenes colonizantes habituales, más evidente en uno de nuestros pacientes.

Un trabajo publicado hace 8 años sobre autopsias de pacientes con FQ y cultivos positivos para MA proporcionó algunas claves de lo que puede ocurrir en el pulmón de estos enfermos. En 12 de los 18 pacientes en los que se habían aislado MA en una única ocasión no se

encontró ninguna alteración clínica o histológica atribuible a la micobacteria, mientras que la mitad de los enfermos en quienes se cultivó una MA en más de una muestra presentó síntomas pulmonares y sólo un tercio evidencias histológicas de infección granulomatosa. De ahí que sea al paciente con múltiples cultivos positivos de una misma especie de MA al que haya que vigilar y tratar en caso de deterioro clínico³².

Por otro lado, la ATS incluye entre sus criterios diagnósticos la confirmación de granulomas en muestras histológicas. La realización de técnicas invasivas, como la biopsia transbronquial o la biopsia pulmonar, multiplicaría el riesgo de complicaciones (hemorragia) en estos enfermos, dada la existencia en muchas ocasiones de hipertensión pulmonar e hipertrofia de las arterias bronquiales.

Un problema añadido es la dificultad de cultivar las micobacterias, dado el elevado sobrecrecimiento de otros patógenos que coexisten en las vías respiratorias del enfermo con FQ, especialmente *Pseudomonas*. En nuestro caso el porcentaje de contaminación fue del 18,8%, inferior al descrito en la bibliografía, quizá debido a la baja incidencia de colonización por *P. aeruginosa* en nuestros pacientes^{21,24}. Es por ello que se propugna la utilización de 2 pasos en el proceso de descontaminación de las muestras previa al cultivo en medios selectivos (un 0,25% de N-acetilcisteína con un 1% de hidróxido sódico seguido de un 5% de ácido oxálico), lo que reduce la contaminación bacteriana hasta en un 3-5%³³. En nuestro laboratorio se introdujo en el año 2002, para el tratamiento de las muestras de enfermos con FQ, un método de descontaminación con ácido oxálico con el que se han obtenido tasas sensiblemente inferiores de contaminaciones.

Los resultados con pruebas cutáneas de antígenos específicos de una determinada micobacteria han mostrado poca especificidad, pues se han evidenciado reacciones cruzadas entre unas y otras, incluido *M. tuberculosis*. Entre los pacientes de nuestro estudio en quienes se aisló MA, 4 presentaron, por reacción cruzada posiblemente, un Mantoux positivo. En un trabajo de Pinto-Powell et al³⁴ con antígeno de *M. avium*, se encuentra una buena sensibilidad del test cutáneo, aunque no permite distinguir entre el simple aislamiento y la verdadera infección. Hoy día, por tanto, el papel de las pruebas cutáneas está aún por determinar.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Así, el período de seguimiento no es homogéneo en todos los enfermos, ya que aproximadamente el 35% de ellos se fueron incorporando al estudio conforme cumplían 18 años y se transferían desde el hospital pediátrico a nuestra unidad. Por otra parte, tal como ocurrió en uno de nuestros pacientes, la auramina podía ser positiva en la primera muestra de esputo y desconocíamos si ya lo era previamente, dado que en la unidad pediátrica no se solicitan de forma sistemática técnicas microbiológicas específicas para la detección de MA.

En definitiva, la prevalencia de MA en los pacientes adultos con FQ es elevada y, aunque su implicación clínica aún está por establecer, es importante su diagnóstico e identificar a los enfermos que precisarán tratamien-

to. Ante los problemas existentes para establecer el diagnóstico, se deben definir criterios más concretos que los propuestos por la ATS para el diagnóstico de enfermedad por MA en la FQ. Así, en primer lugar, es preciso sospechar la enfermedad en los pacientes en quienes se obtengan múltiples tinciones (sobre todo) o cultivos positivos, por lo que deberemos solicitar a los microbiólogos el estudio periódico (anual o semestral) de MA en secreciones respiratorias. En segundo lugar, debe sospecharse en enfermos que presenten síntomas pulmonares, febrícula, pérdida de peso o incremento del volumen de la expectoración, acompañados de un deterioro de la función pulmonar y/o una radiografía de tórax que muestre lesiones progresivas nodulares o cavitarias. Por último, debe plantearse ante la falta de respuesta clínica al tratamiento antimicrobiano convencional frente a las bacterias colonizantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. *J R Soc Med.* 2004;97:57-9.
2. Gibson R, Burn J, Ramsey B. Pathophysiology and management of pulmonary infection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:918-51.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 1999. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 2000.
4. Cantón R, Girón RM, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, et al. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:376-85.
5. Holland SM. Nontuberculous mycobacteria. *Am J Med Sci.* 2001;321:49-55.
6. Griffith D, Wallace R. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections. En: Rose B, editor. *UpToDate.* Wellesley: UpToDate; 2004.
7. García J, Palacios J, Sánchez A. Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:206-19.
8. Olivier K, Weber D, Wallace R, Faiz A, Lee J, Zhang Y. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:828-34.
9. Acuña M, Escalera M. Fisiopatología y clínica de la afectación digestiva. En: Salcedo A, García MD, editores. *Fibrosis quística.* Madrid: PC Works S.L.; 1997. p. 143-59.
10. Shwachman H, Kulczycki I. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: studies made over a five to fourteen year period. *Am J Dis Child.* 1958;96:6-15.
11. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;134:1195-8.
12. Kubica G, Dye W, Cohn M, Middlebrook G. Sputum digestion and decontamination with N-acetyl-L-cysteine-sodium hydroxide for culture of mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1963;87:775-9.
13. Orenstein D, Rosenstein B, Stern R. The respiratory system. En: Orenstein D, Rosenstein B, Stern R, editors. *Cystic fibrosis: medical care.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 55-92.
14. Maiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2001;37:316-24.
15. Ebert D, Olivier K. Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. *Clin Chest Med.* 2002;23:655-63.
16. Wood RE, Boat RF, Doershuk CF. State of the art: cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis.* 1976;113:833-78.
17. Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *J Pediatrics.* 1980;96:689-91.
18. Smith MJ, Efthimiou J, Hodson M, Batten JC. Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. *Thorax.* 1984;39:369-75.
19. Kinney JS, Little BJ, Yolken RH, Rosenstein BR. *Mycobacterium avium complex* in a patient with cystic fibrosis: disease vs. colonization. *Pediatr Infect Dis J.* 1989;8:393-6.
20. Hjelte L, Petrini B, Källenius G, Starnrdvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 1990;45:397-400.
21. Kilby JM, Gilligan P, Yankaska R, Highsmith WE, Edwards LJ, Knowles MR. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1992;102:70-5.
22. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Wallis C, Ramsey B, Nolan C. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1993;103:1096-9.
23. Hjelte K, Hojlyng N, Howitz P, Illum N, Munk E, Valerius N, et al. The role of mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) in patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis.* 1994;26:569-76.
24. Pedraza F, San José C, Cobos N, Fernández F, Martín N. Aislamiento de micobacterias en pacientes con fibrosis quística: estudio prospectivo. *An Esp Pediatr.* 1996;45:157-60.
25. Olivier KN, Yankaska JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. *Sem Resp Infect.* 1996;11:272-84.
26. Fauroux B, Delaisi B, Clement A, Saizou C, Moissenet D, Truffot-Pernot C et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:354-8.
27. Torrens JK, Dawkins P, Conway SP, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. *Thorax.* 1998;53:182-5.
28. Forslow U, Geborek A, Hjelte L, Petrini B, Heurlin N. Early chemotherapy for non tuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr.* 2003;92:910-5.
29. Maiz L, Navas E. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in patients with cystic fibrosis: diagnosis and treatment. *Am J Respir Med.* 2002;1:107-17.
30. Olivier K, Weber D, Lee J, Handler A, Tudor G, Molina P. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact in cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:835-40.
31. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:S1-S25.
32. Tomashefski JF, Stern RC, Demko CA, Doershuk CF. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. An autopsy study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:523-8.
33. Whittier S, Hopfer RL, Knowles MR, Gilligan PH. Improved recovery of mycobacteria from respiratory secretions of patients with cystic fibrosis. *Clin Microbiol.* 1993;31:861-4.
34. Pinto-Powell R, Olivier KN, Marsh BJ, Donaldson S, Parker HW, Boyle W, et al. Skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin to identify infection with *M. avium complex* in patient with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis.* 1996;22:560-2.