

Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo

E. Martínez-Moragón^a, R. Menéndez^b, P. Palasí^c, M. Santos^d y J. López Aldegue^c

^aUnidad de Neumología. Hospital de Sagunto. Servicios de ^bNeumología, ^dMicrobiología y ^cUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

El objetivo del presente estudio ha sido averiguar las características clínicas, los factores predisponentes, el espectro microbiológico y la evolución tras el tratamiento de las enfermedades por micobacterias ambientales (MA) en los pacientes con y sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de nuestra población. Se han revisado 88 pacientes diagnosticados de enfermedades por MA entre 1989-1997; 46 de ellos (52,7%) eran VIH positivos. Globalmente, *Mycobacterium kansasii* ha sido la MA con mayor prevalencia (54%), seguida de *Mycobacterium complex* (40%). Sin embargo, en los pacientes VIH positivos predominó *M. avium complex* (61%) y en los VIH negativos *M. kansasii* (76%). Las formas de enfermedad en los VIH negativos fueron pulmonares y localizadas, mientras que el 74% de los VIH positivos presentaron formas diseminadas. Entre los pacientes seronegativos era frecuente padecer una enfermedad pulmonar obstructiva crónica o consumir corticoides. El cuadro clínico fue subagudo e inespecífico en las formas pulmonares de ambos grupos de pacientes, mientras que la mayor parte de individuos con formas diseminadas comenzaron con molestias abdominales. En el 76% de los casos VIH negativos se encontraron infiltrados cavitados en la radiografía de tórax y el 60% de VIH positivos presentó la radiografía normal. Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana no evidenciaron diferencias entre las cepas que afectaron a VIH positivos y negativos. El pronóstico fue muy bueno en el grupo VIH negativo utilizando combinaciones de 2 a 4 antituberculosos de primera línea, mientras que entre los VIH positivos la respuesta fue pobre pese al empleo de tratamientos prolongados con 3 a 5 fármacos. No obstante, en los últimos años del estudio, debido al tratamiento antirretroviral altamente efectivo, parece observarse una mejor respuesta terapéutica con formas menos agresivas de enfermedad por MA.

Palabras clave: *Micobacterias no tuberculosas. Infección por micobacterias. Infección por el VIH. Pacientes inmunocompetentes. Mycobacterium avium complex. Mycobacterium kansasii.*

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 281-286)

Introducción

Las micobacterias ambientales (MA) se encuentran ampliamente distribuidas en el medio ambiente y pueden

Environmental mycobacterial diseases in patients with and without HIV infection: epidemiology, clinical features and evolution

The objective of the present study was to ascertain the clinical features, risk factors, microbiologic spectrum and course of disease after treatment of infections by environmental mycobacteria (EM) in patients with and without HIV infection in our community. Eighty-eight patients with diseases caused by EM diagnosed between 1989 and 1997 were studied; 46 (52.7%) were HIV-positive. *Mycobacterium kansasii* was the most prevalent pathogen (54%) overall, followed by *M. avium complex* (40%). However, *M. avium complex* was most prevalent among HIV-positive patients (61%) and *M. kansasii* was most prevalent among HIV-negative patients (76%). Localized lung infections were most common among HIV-negative patients, whereas 74% of HIV-positive patients had disseminated disease. Among HIV-negative patients, chronic obstructive pulmonary disease and corticosteroid use were common associations. Pulmonary disease was subacute and non-specific in both patient groups, whereas abdominal pain was the first symptom of most patients with disseminated disease. On the chest films of 76% of the HIV-negative patients, we observed cavitation and infiltrates; 60% of HIV-negative patients had normal x-rays. No differences in antibiotic sensitivity were observed between strains from HIV-positive and HIV-negative patients. The prognosis was good in the HIV-negative group with combined therapy with 2 to 4 first-line antituberculous drugs, whereas response was poor in HIV-positive patients in spite of prolonged treatment with 3 to 5 drugs. Nevertheless, thanks to the highly effective anti-retroviral treatment of recent years, we seem to be observing improved response to therapy with less aggressive forms of EM disease.

Key words: *Non-tuberculous mycobacteria. Mycobacterial infection. HIV infection. Immunocompetent patients. Mycobacterium avium complex. Mycobacterium kansasii.*

aislarse en el agua, la tierra, los animales domésticos y salvajes, e incluso en la leche y otros alimentos¹. El reservorio principal para la mayoría de ellas es el agua (sistemas de conducción de agua y grifos). Aunque quedan aspectos por aclarar sobre la patogenia de la infección y la enfermedad que producen, el mecanismo de transmisión más aceptado es el de la aerosolización de microorganismos desde su reservorio medioambiental². La transmisión

Correspondencia: Dra. R. Menéndez.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.

Recibido: 21-11-00; aceptado para su publicación: 20-03-01.

persona-persona es muy rara, y la posible ingestión de la MA por vía digestiva (agua o comida contaminadas), que se pensaba era el origen de las formas de enfermedad diseminadas de los pacientes con sida, se está cuestionando en la actualidad. Un estudio realizado en los domicilios de pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium complex*, documentó que sólo una de 528 muestras de agua y una de 397 de comida estaban contaminadas, frente a 43 de 157 muestras medioambientales positivas (27%)³. De cualquier modo, resulta extraordinariamente difícil establecer estrategias epidemiológicas que impidan la transmisión de la enfermedad.

Durante muchos años la descripción de enfermedades producidas por MA era casi anecdótica; sin embargo, en los últimos 15 años esta situación ha cambiado, y hoy día son entidades relativamente frecuentes. Aunque las razones de este cambio no se hallan perfectamente establecidas, al menos en parte se debe al aumento del número de pacientes inmunocomprometidos (sobre todo por la epidemia del sida, pero también por los receptores de trasplantes y, en general, por la mayor supervivencia de los pacientes con diversas enfermedades debilitantes, como las neoplasias)². Se acepta que existe una importante variabilidad geográfica (en la prevalencia y en las especies responsables), y que el desarrollo de las enfermedades por MA depende tanto de la concentración y virulencia del microorganismo en cuestión como del estado inmunológico del huésped⁴. No obstante, también se está comprobando un incremento de la enfermedad pulmonar causada por *M. avium complex* en pacientes sin factores predisponentes⁵, e incluso en niños inmunocompetentes⁶. Pese a hacer estas consideraciones, debemos tener presente que los datos acerca de la incidencia y prevalencia de las enfermedades por MA sólo pueden considerarse aproximados, puesto que no son de declaración obligatoria. Por ello, resulta interesante conocer la situación epidemiológica de las diferentes áreas poblacionales.

El presente trabajo se ha planteado para averiguar las características clínicas, los factores predisponentes, el espectro microbiológico y la evolución tras el tratamiento, de las enfermedades por MA en los pacientes con y sin infección por el VIH de nuestra población (Valencia). Este estudio complementa una investigación inicial llevada a cabo por nuestro grupo de trabajo⁷, donde se analizaron las enfermedades por MA durante un período menor de años y sin tomar en consideración las presumibles diferencias entre los pacientes en función de estar o no afectados por el VIH.

Material y métodos

Se han revisado las historias clínicas de aquellos pacientes en quienes se aislaron cepas de MA en el laboratorio de microbiología del Hospital Universitario La Fe de Valencia durante un período de 9 años (1989-1997). Los criterios diagnósticos utilizados fueron los recientemente revisados por la Sociedad Torácica Americana⁸. Según estas recomendaciones, el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA se fundamenta en los siguientes datos clínicos, radiológicos y bacteriológicos: *a*) existencia de síntomas compatibles (tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis o disnea) que no se atribuyan a

otras enfermedades; *b*) lesiones características en la radiografía de tórax (infiltrados, nódulos o cavitaciones) o en la tomografía computarizada de alta resolución (nódulos múltiples o bronquiectasias multifocales), y *c*) en esputo: 3 cultivos positivos (2+ o más) o 2 cultivos positivos y una baciloscopia positiva; en el lavado broncoalveolar: un cultivo positivo; en las biopsias broncopulmonares: cualquier cultivo positivo, o bien la visión de bacilos si existe algún cultivo de esputo positivo. Para el diagnóstico de enfermedad extrapulmonar o diseminada es necesario cualquier crecimiento en muestras extrapulmonares estériles (sangre, médula ósea, ganglios linfáticos, etc.). En los pacientes inmunodeprimidos se aceptan los mismos criterios, con la excepción de que se considera diagnóstico un cultivo positivo con un crecimiento de 1+ o más.

En los casos que reunían estos criterios se analizaron datos demográficos, factores predisponentes o enfermedades subyacentes, características clínicas y radiológicas, serología del VIH, tratamiento, toxicidad y evolución.

La identificación bacteriológica en las diferentes muestras se efectuó por métodos convencionales y radiométricos⁹. En cada cepa se realizaron estudios *in vitro* de resistencia bacteriana: pruebas radiométricas para isoniazida, rifampicina, estreptomina y etambutol, la prueba de proporciones múltiples de Canetti para medir la resistencia a los fármacos anteriores y, además, a la piracinamida y a los antituberculosos de segunda línea, y la prueba de difusión disco-placa para macrólidos, quinolonas y otros. La documentación de la infección por el VIH fue confirmada por la prueba de Western-blot.

La respuesta al tratamiento se valoró según la evolución clínica, radiológica y microbiológica. Se consideró conversión bacteriológica la presencia de tres cultivos consecutivos negativos separados al menos 3 semanas.

Para examinar las diferencias entre los pacientes VIH positivos y VIH negativos, se utilizaron las pruebas de la χ^2 y de Fisher en las variables categóricas, y la de la *t* de Student para las variables continuas.

Resultados

Durante los 9 años del período de estudio, 88 pacientes fueron diagnosticados de enfermedad por MA (66 varones y 22 mujeres); 46 de ellos (52,7%) presentaron serología positiva para el VIH. En términos globales, *Mycobacterium kansasii* fue la micobacteria causante en el 54% de los casos y *M. avium complex* en el 40%. Entre el grupo de VIH positivos predominó la enfermedad originada por *M. avium complex*, mientras que en los VIH negativos fue más frecuente *M. kansasii*. El aislamiento de otras MA fue excepcional: *Mycobacterium chelonae* (n = 2), *Mycobacterium xenopi* (n = 1) y *Mycobacterium szulgai* (n = 1). En la tabla I se detallan las especies de MA causantes de enfermedad entre los individuos con serología VIH positiva y negativa. La distribución anual de los casos diagnosticados, tanto en pacientes VIH positivos como negativos, se representa en la figura 1.

Con respecto a los factores de riesgo asociados y a la forma de presentación de la enfermedad (tabla II), los pacientes VIH positivos fueron significativamente más jóvenes y con frecuencia eran adictos a drogas por vía parenteral (datos que concuerdan con la epidemiología del sida en España). En cambio, entre los VIH negativos predominó la existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el consumo de corticoides. El antecedente de tuberculosis pulmonar residual fue similar

TABLA I
Micobacterias ambientales causantes de enfermedad en el período de estudio

	VIH positivos (n = 46)	VIH negativos (n = 42)
<i>M. avium complex</i>	28 (60,8)	8 (19)
<i>M. kansasii</i>	16 (34,7)	32 (76)
<i>M. xenopi</i>	1 (2)	0 (0)
<i>M. szulgai</i>	1 (2)	0 (0)
<i>M. chelonae</i>	0 (0)	2 (4,7)

Datos expresados como número de casos (%).

TABLA II
Datos epidemiológicos y forma de presentación de 88 pacientes con enfermedades por micobacterias ambientales

	VIH positivos (n = 46)	VIH negativos (n = 42)
Sexo (varón/mujer)	31/15	35/7
Edad, media ± DE (límites)	32 ± 5,8 (23-52)*	52 ± 16 (24-84)
Factores predisponentes**		
Drogas intravenosas	31 (67)	0
Homosexualidad	6 (13)	0
Tabaquismo	42 (91)	33 (78)
Abuso alcohólico	24 (52)	9 (21)
Diabetes	1 (2)	6 (14)
Tuberculosis residual	9 (19,5)	11 (26)
EPOC	7 (15)*	25 (59)
Cáncer de pulmón	1 (2)	5 (12)
Corticodependencia	2 (4)*	14 (33)
Trasplante renal	0	3 (7)
Cirrosis hepática	1 (2)	2 (4,7)
Gastrectomía	0	4 (9,5)
Silicosis	0	1 (2,3)
Presentación clínica**		
Anorexia-pérdida de peso	22 (48)	22 (52)
Fiebre-escalofríos	40 (87)	19 (45)
Sudación nocturna	25 (54)	19 (45)
Tos	37 (80)	18 (43)
Expectoración	32 (69)	16 (38)
Disnea	14 (30)	9 (21)
Dolor abdominal-diarrea	19 (41)*	0
Adenopatías periféricas	26 (56)*	0

*Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos VIH positivo y VIH negativo ($p < 0,05$). **Datos expresados como número de casos (%). DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA III
Datos de laboratorio y radiológicos

	VIH positivos (n = 46)	VIH negativos (n = 42)
Velocidad de sedimentación	60 ± 34*	34 ± 22
Leucocitos (células/ μ l)	2.248 ± 2.665*	8.098 ± 2.128
Albumina (g/dl)	2 ± 0,67*	3,7 ± 0,59
Hemoglobina (g/dl)	9 ± 1,5*	11,1 ± 1,9
CD4 (células [μ l])	48 ± 81	No determinado
Radiografía de tórax**		
Normal	28 (60)*	0
Patrón localizado	5 (10,8)	34 (80,9)
Cavitación	2 (4,3)*	32 (76)
Patrón difuso	9 (19,5)*	4 (9,5)
Derrame pleural	0	7 (16,6)

*Diferencias estadísticamente significativas entre los grupos VIH positivo y negativo ($p < 0,05$). Datos expresados como media ± desviación estándar, excepto** número de casos (%).

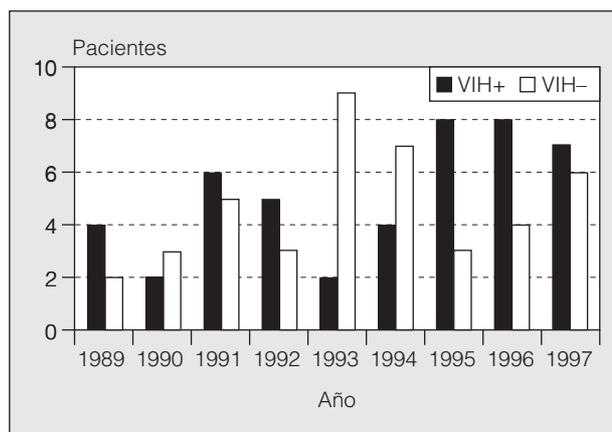


Fig. 1. Distribución anual de las micobacterias ambientales en pacientes VIH positivos y negativos.

en ambos grupos (19% en los VIH positivos y 26% en los VIH negativos). La forma de presentación como dolor abdominal y diarrea o linfadenitis periférica fue más común entre los VIH positivos, que además presentaron mayor velocidad de sedimentación junto con cifras menores de albúmina, leucocitos y hemoglobina séricas (tabla III). No obstante, la anemia y la leucopenia pueden ser consecuencia de la mielodisplasia propia del sida o de la afección de la médula ósea por estas MA.

Entre los pacientes VIH negativos, las enfermedades por MA detectadas fueron formas localizadas pulmonares. En cambio, en el grupo de VIH positivos hubo 34 enfermedades diseminadas (74%) y sólo 12 pacientes tenían la infección localizada exclusivamente en el pulmón. El recuento de CD4 fue superior a 100 células/ μ l sólo en tres pacientes VIH positivos (uno con enfermedad pulmonar focal causada por *M. szulgai* y dos con enfermedad diseminada por *M. kansasii*). Además, no existieron diferencias significativas en los valores de CD4 de los pacientes con enfermedad focal ($n = 12$) o diseminada ($n = 34$) (mediana, 60 frente a 43 células/ μ l [$p = 0,3$]). La radiografía de tórax no fue normal en ningún paciente VIH negativo, pero sí en el 60% de los VIH positivos. El patrón de consolidación pulmonar localizada y la cavitación fueron significativamente más frecuentes entre los VIH negativos (tabla III).

La información referente a la fuente de identificación de las MA se presenta en la tabla IV. En los pacientes VIH negativos, las muestras respiratorias con cultivo positivo fueron esputo (38/41), lavado broncoalveolar (22/26) y material pulmonar obtenido por punción aspirativa transtorácica (4/4). En el grupo de los VIH positivos, las MA fueron exclusivamente identificadas en muestras respiratorias en 12 pacientes (*M. avium complex* en 4, *M. kansasii* en 6, *M. xenopi* en uno y *M. szulgai* en uno); los 34 restantes tenían una enfermedad diseminada (*M. avium complex*: 24; *M. kansasii*: 10) y la micobacteria fue aislada tanto en muestras respiratorias como en no respiratorias en 31 casos y sólo en muestras no respiratorias en tres pacientes.

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana *in vitro* no evidenciaron diferencias entre las cepas de los pa-

cientes VIH positivos y negativos. Todas las especies fueron resistentes a isoniácida. Además, *M. avium complex* y *M. chelonae* presentaron resistencia a la rifampicina y estreptomycin (93%) y, en grado mucho menor, al etambutol (12%). La sensibilidad a la piracinamida, macrólidos y quinolonas fue variable (25-87%).

El tratamiento y la evolución han sido diferentes en los pacientes con serología VIH positiva y negativa (tabla V). En términos generales, los VIH negativos fueron tratados con una combinación de 2 a 4 antituberculosos de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol y piracinamida), asociados con macrólidos o quinolonas en 14 casos (33%). La duración total del tratamiento farmacológico osciló entre 12 y 24 meses, y la curación con conversión bacteriológica se obtuvo en 32 de 42 pacientes. Hubo pérdida del seguimiento evolutivo, por diferentes razones, en tres casos. Sólo en dos enfermos con buena cumplimentación del tratamiento médico no se consiguió la erradicación de la MA; presentaban una cavitación focal y en ellos se indicó la resección quirúrgica. Se produjo el fallecimiento de 5 pacientes debido, en todos los casos, a la gravedad de las enfermedades subyacentes (neoplasia de pulmón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa o cardiopatía con edema agudo de pulmón). Así mismo, no se documentó ningún efecto adverso importante relacionado con la medicación.

Los pacientes VIH positivos fueron tratados inicialmente con combinaciones de 3 a 5 fármacos (etambutol, rifampicina, isoniácida, claritromicina y rifabutina) durante un período medio que osciló entre los 18 y los 30 meses. De los 12 pacientes con enfermedad pulmonar localizada, se consiguió la remisión bacteriológica en 5 (*M. kansasii*: 3; *M. avium complex*: 1; *M. szulgai*:

1), mientras que los 7 restantes continuaron presentando esputos positivos y fallecieron entre los 8 y 12 meses tras el diagnóstico (*M. kansasii*: 3; *M. avium complex*: 3; *M. xenopi*: 1). El seguimiento clínico no pudo completarse en 9 pacientes con enfermedad diseminada. En los 25 casos restantes que siguieron el tratamiento médico prescrito, la negativización bacteriológica se alcanzó en sólo 6 pacientes (*M. kansasii*: 2; *M. avium complex*: 4). Los pacientes con persistencia de cultivos positivos fallecieron entre uno y 30 meses tras el diagnóstico, y la muerte fue debida a las infecciones oportunistas relacionadas con su inmunodeficiencia.

Discusión

Los datos epidemiológicos de nuestra institución demuestran un aumento de la incidencia de micobacteriosis por MA en los últimos 5 años, no sólo entre los pacientes con sida, sino también en los VIH negativos. Respecto a las especies aisladas como causa de enfermedad, predomina en términos generales *M. kansasii*, si bien entre los individuos VIH positivos es más prevalente *M. avium complex*. Como señalamos en la introducción, existe una importante variabilidad geográfica, apreciándose incluso diferencias dentro de un mismo país (según nos refiramos a la zona centro o a la costa)². A modo de ejemplo, los estudios efectuados en Estados Unidos¹⁰ y Canadá¹¹ encuentran una mayor frecuencia de enfermedades por *M. avium complex* (en un 61 y un 51%, respectivamente), mientras que en Inglaterra¹² parece ser predominante *M. kansasii*. Aunque en España existen pocos trabajos disponibles¹³, en ellos la especie aislada más frecuentemente es *M. kansasii*.

TABLA IV
Fuente de identificación de las micobacterias

	VIH positivos (n = 46)			VIH negativos (n = 42)		
	N.º de muestras	Baciloscopia+	Cultivo+	N.º de muestras	Baciloscopia+	Cultivo+
Esputo	36	15 (41%)	26 (72%)	41	23 (56%)	38 (92%)
Lavado broncoalveolar	15	4 (26%)	5 (33%)	26	11 (42%)	22 (84%)
Sangre	31	10 (32%)	19 (61%)	6	0	0
Orina	10	2 (20%)	3 (30%)	1	0	0
Médula ósea	9	3 (33%)	5 (55%)	0		
Ganglios linfáticos	7	3 (42%)	6 (85%)	0		
Punción transtorácica	0			4	1 (25%)	4 (100%)
Líquido pleural	0			5	0	0
Heces	15	3 (20%)	9 (60%)	0		
Biopsia hepática	1	0	1 (100%)	0		

TABLA V
Curso evolutivo de las enfermedades por micobacterias ambientales

	VIH positivos (n = 46)			VIH negativos (n = 42)		
	<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium complex</i>	Otras especies	<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium complex</i>	Otras especies
Curación (erradicación bacteriológica)	5	5	1	27	4	1
Pérdida en el seguimiento	3	6	0	2	1	0
Sin curación (erradicación bacteriológica) con tratamiento médico	4	7	0	1	1	0
Fallecimiento temprano	4	10	1	2	2	1

Datos expresados como número de pacientes.

De forma análoga a lo descrito en otros estudios, la enfermedad pulmonar localizada ha predominado en los pacientes inmunocompetentes con estados patológicos crónicos de base, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Los pacientes infectados con el VIH suelen presentar formas diseminadas, y los raros casos con enfermedad localizada acostumbran a tener una mejor situación inmunitaria¹⁴. Sin embargo, también hemos de destacar que desde la introducción del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (HAART) es más fácil encontrar formas de enfermedad menos agresivas.

Con respecto a las condiciones o enfermedades predisponentes, en los pacientes VIH negativos de nuestra población la micobacteriosis por MA suele acontecer en varones en la quinta década de la vida, con historia de tabaquismo o consumo alcohólico y, a menudo, con una EPOC, tuberculosis pulmonar residual o neoplasia subyacente. Con frecuencia es una enfermedad pulmonar cavitaria que se asemeja a la tuberculosis. El síndrome de lóbulos-lóbulo medio (infiltrado en lóbulo medio o lóbulo asociado a bronquiectasias cilíndricas)¹⁵, que se ha descrito en mujeres no fumadoras sin aparente enfermedad pulmonar subyacente, no se ha encontrado en ningún enfermo de nuestra serie, por lo que consideramos que es muy poco prevalente en nuestra área geográfica, a diferencia de lo que sucede en otros países¹⁶. Cuando la enfermedad ha afectado a mujeres, la MA predominante ha sido también *M. kansasii* y han existido similares condiciones predisponentes que en los varones (tratamiento inmunodepresor y enfermedad pulmonar crónica de base). Entre los pacientes VIH positivos no hemos encontrado factores predisponentes distintos del estado inmunitario; la proporción de fumadores, alcohólicos o con antecedentes de tuberculosis ha sido similar a la de los individuos seronegativos.

La mayoría de los pacientes con enfermedad localizada pulmonar, tanto si eran VIH positivos como negativos, han presentado un cuadro inespecífico y subagudo semejante a otros procesos respiratorios. Diecinueve de los 34 pacientes VIH positivos con enfermedad diseminada comenzaron clínicamente con molestias abdominales (dolor y diarrea).

Los hallazgos en la radiografía de tórax de los pacientes VIH negativos han consistido en infiltrados cavitados en el 76% de casos (en concordancia con otras series donde la cavitación oscila entre un 43 y un 90%)^{13,17}. En cambio, en los VIH positivos son raros la cavitación y el derrame pleural; el hallazgo típico consiste en infiltrados intersticiales difusos con opacidades nodulares¹⁸⁻²⁰, aunque no es infrecuente la radiografía normal incluso en los casos con cultivo de esputo positivo²¹. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes VIH positivos presentaron una radiografía de tórax normal, pese a aislarse en muchos de ellos la MA en muestras respiratorias. No se efectuaron tomografías computarizadas de alta resolución en tórax, aunque hoy sabemos que este procedimiento puede ayudar al diagnóstico detectando alteraciones (bronquiectasias o nódulos) no identificables en la radiología simple^{22,23}. A modo de ejemplo, en el caso de enfermedad pulmonar

por *M. avium complex*, el hallazgo en la tomografía computarizada de nódulos en vecindad de bronquiectasias constituye un criterio diagnóstico.

En cuanto a la identificación de la MA causante de la enfermedad, destacamos la alta rentabilidad de las muestras respiratorias en el grupo de VIH negativos (cultivo de esputo, 92%; lavado broncoalveolar, 84%) en comparación con los VIH positivos (72 y 33%, respectivamente), en quienes adquieren importancia otros tejidos (sangre, 61%; médula ósea, 55%; ganglios linfáticos, 85%).

Las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, al menos en pacientes inmunocompetentes, no siempre sirven de ayuda al tratamiento. La resistencia a los fármacos anti-tuberculosos de primera línea que, *in vitro*, la mayor parte de MA suele presentar no se corresponde con la buena respuesta clínica que a menudo se obtiene al administrarlos conjuntamente. Existen recomendaciones acerca de cuándo y a qué especies de MA deben practicarse². Sabiéndose interpretar los resultados, estas pruebas podrían estar indicadas sobre todo al inicio del tratamiento en los enfermos con sida, y en ellas siempre deben incluirse macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos⁸. En el presente trabajo se efectuaron pruebas de sensibilidad que han puesto de manifiesto la ausencia de diferencias entre las cepas causantes de enfermedad en los individuos VIH positivos y negativos. Ello indica que la agresividad del cuadro clínico está en función del estado inmunitario del paciente; por supuesto, debemos tener presente que algunos pacientes del estudio son inmunodeficientes a pesar de tener el VIH negativo.

El tratamiento de enfermedades originadas por MA varía en función de la micobacteria. Aunque todavía existen aspectos controvertidos referentes a cómo y durante cuánto tiempo tratar, la tendencia actual es a ser menos agresivos, acortar la duración del tratamiento e introducir los nuevos macrólidos (sobre todo claritromicina)²⁴. La principal novedad terapéutica de los últimos años quizá sea que la claritromicina ha demostrado su actividad clínica y microbiológica frente a las MA²⁵, con especial relevancia en el tratamiento y profilaxis de la infección por *M. avium complex* en los pacientes con sida^{26,27}. También se ha probado la eficacia clínica de la rifabutina²⁸, sustancia que *in vitro* es más activa que la rifampicina frente a *M. avium complex*. Sin embargo, no existen suficientes estudios reglados que nos permitan estandarizar el tratamiento de cada una de las MA. Prueba de ello es que las recomendaciones que establecen las distintas sociedades médicas no son absolutamente coincidentes. En la actualidad, la Sociedad Torácica Americana⁸ recomienda para *M. kansasii* la asociación de isoniazida, rifampicina y etambutol durante 18 meses, mientras que la Sociedad Torácica Británica²⁹ aconseja rifampicina y etambutol durante 9 meses en los pacientes inmunocompetentes y de 18 a 24 meses en los inmunodeprimidos. Si hay intolerancia a cualquiera de estos fármacos, se puede utilizar claritromicina. En cambio, en la enfermedad producida por *M. avium complex*, se recomienda usar al menos tres fármacos (claritromicina o azitromicina, rifabutina o rifampicina y etambutol) hasta 12 meses después de negativizarse los cultivos; si

la enfermedad es extensa, se asocia la estreptomycinina durante los tres primeros meses.

Aunque del estudio que presentamos no pueden extraerse conclusiones terapéuticas, lo que sí resulta evidente es la evolución clínica, en general favorable, de las enfermedades por MA en los individuos VIH negativos utilizando asociaciones de 2 a 4 fármacos antituberculosos de primera línea. De esta forma se consiguió la negativización bacteriológica en todos los casos, excepto en dos (causados por *M. avium complex* y *M. kansasii*). Dichos pacientes presentaban en la radiografía de tórax una cavitación localizada, por lo cual es posible que la fibrosis perilesional impidiera a los fármacos ejercer su acción. Un caso fue sometido a tratamiento quirúrgico sin incidencias, y el otro lo rechazó (no disponemos de seguimiento posterior). Los fallecimientos de la serie estuvieron directamente relacionados con el estado patológico de base de los pacientes.

En el caso de los VIH positivos la situación es diferente. A pesar del prolongado tratamiento incluyéndose de 3 a 5 fármacos, no se obtuvo la negativización bacteriológica en el 76% de los casos con enfermedad diseminada y en el 59% de enfermedades pulmonares localizadas. No obstante, en los últimos años del estudio (desde la era del HAART) se observan mejores resultados terapéuticos, directamente relacionados con una buena respuesta al tratamiento antirretroviral³⁰. Publicaciones recientes encuentran curaciones de pacientes VIH positivos con enfermedad diseminada por *M. avium complex* utilizando combinaciones terapéuticas que incluyen HAART y macrólidos³¹. Parece concluirse que, mejorando el estado inmunitario de los enfermos, mejoramos también la respuesta terapéutica a las infecciones por MA y la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Brien RJ. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* 1989; 10: 407-418.
- Medina Cruz MV, Sauret Valet J, Caminero Luna LA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 621-630.
- Yajko DM, Chin DP, González PC, Nassos PS, Hopewell PC, Reingold AL et al. *Mycobacterium avium complex* in water, food, and soil samples collected from the environment of HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 9: 176-182.
- O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE Jr. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1007-1014.
- Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R et al. Infection with *Mycobacterium avium complex* in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321: 863-868.
- Fergie JE, Milligan TW, Henderson BM, Stafford WW. Intrathoracic *Mycobacterium avium complex* infection in immunocompetent children: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 250-253.
- Martínez Moragón E, Menéndez R, Santos M, Lorente R, Marco V. Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas en pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Factores de riesgo, clínica, diagnóstico y evolución. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 170-175.
- Wallace RJ, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Cook F. Diagnosis and treatment of disease actual by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
- Vestal AL. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. Atlanta: Centers for Disease Control, 1978. U.S. Public Health Services publication number 79-8230.
- Good RC, Snider DE. Isolation of nontuberculous mycobacteria in the United States, 1980. *J Infect Dis* 1982; 146: 829-833.
- Contreras MA, Cheung OT, Sanders DE, Goldstein RS. Pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 149-152.
- Paul A. An environmental study of the opportunist mycobacteria. *Med Lab Tech* 1973; 30: 11-19.
- Hernández S, Sauret J, Ausina V, Condom MJ, Rodríguez G, Luquin M et al. Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas. Revisión de 38 casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 53-56.
- Martínez Lacasa J, Consiglio E, Podzameczer D. Infecciones por micobacterias en pacientes con sida. *Enf Emerg* 2000; 2: 103-119.
- Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. The Lady Windermere syndrome. *Chest* 1992; 101: 1605-1609.
- Wallace RJ Jr. *Mycobacterium avium complex* lung disease and women. Now an equal opportunity disease. *Chest* 1994; 105: 6-7.
- Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J et al. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii*, and *M. intracellulare* infections. *Chest* 1981; 80: 132-136.
- Aronchick JM, Miller WT Jr. Disseminated nontuberculous mycobacterial infections in immunosuppressed patients. *Semin Roentgenol* 1983; 28: 150-157.
- Marinelli DL, Albelda SM, Williams TM, Kern JA, Iozzo RV, Miller WT. Nontuberculous mycobacterial infection in AIDS: clinical, pathologic, and radiographic features. *Radiology* 1986; 77-82.
- Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2201-2205.
- Rigsby MO, Curtis Amc B. Pulmonary disease from nontuberculous mycobacteria in patients with human immunodeficiency virus. *Chest* 1994; 106: 913-919.
- Moore EH. Atypical mycobacterial infection in the lung: CT appearance. *Radiology* 1993; 187: 777-782.
- Tanaka E, Amitani R, Niimi A, Suzuki K, Murayama T, Kuze F. Yield of computed tomography and bronchoscopy for the diagnosis of *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2041-2046.
- Caminero Luna JA, Medina Cruz MV. Novedades terapéuticas en las micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 5-8.
- Dautzenberg B, Piperno P, Diot P, Truffot-Pernot Ch, Cahuvin JP, and the Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients with AIDS. *Chest* 1995; 107: 1035-1040.
- Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifets L, LaMarca A, Montecarlo M et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384-391.
- Shafraan MJ, Singer J, Zarowny DP, Phillips P, Salit I, Walmsley SL et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium complex* bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996; 335: 377-383.
- Sullan PM. Rifabutin therapy for disseminated *Mycobacterium avium complex* infection. *Clin Infect Dis* 1996; 22 (Supl 1): 37-42.
- Research Committee, British Thoracic Society. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994; 49: 442-445.
- El-Solh AA, Nopper J, Abul-Khoudoud R, Sherif SM, Aquilina AT, Grant BJB. Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS patients. *Chest* 1998; 114: 138-145.
- Aberg JA, Yajko DM, Jacobson MA. Eradication of AIDS-related disseminated *Mycobacterium avium complex* infection after 12 months of antimycobacterial therapy combined with highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1998; 178: 1446-1449.