

# Estudio multicéntrico de prevalencia de micobacterias ambientales en pacientes con fibrosis quística

Rosa M. Girón<sup>a</sup>, Luis Máiz<sup>b</sup>, Isabel Barrio<sup>c</sup>, M. Teresa Martínez<sup>d</sup>, Antonio Salcedo<sup>e</sup> y Concepción Prados<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital de la Princesa. Madrid. España.

<sup>b</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

<sup>c</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital La Paz. Madrid. España.

<sup>d</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>e</sup>Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Materno-Infantil del Gregorio Marañón. Madrid. España.

**OBJETIVO:** Evaluar la prevalencia de micobacterias ambientales (MA) en pacientes con fibrosis quística (FQ).

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Se ha realizado un estudio prospectivo de 2 años de duración en pacientes con FQ mayores de 6 años, procedentes de 6 unidades monográficas. En las muestras respiratorias, recogidas cada 6 meses, se efectuó una tinción de auramina-rodamina, además de cultivos en medios sólido y líquido. Si se detectaba una tinción o cultivo positivo para MA, se recogían 1 o 2 esputos más y se hacía un seguimiento estricto para valorar la necesidad de tratamiento específico. Se consideraron las siguientes variables clínicas: edad, sexo, insuficiencia pancreática, diabetes, uso de aerosolterapia antibiótica y de azitromicina de forma continua, tratamientos con corticoides inhalados o por vía oral de forma prolongada.

**RESULTADOS:** Participaron en el estudio 220 pacientes (119 mujeres), con una edad media de 22,62 años (rango: 6-74). El 23,6% recibía azitromicina. Se cultivaron para la detección de micobacterias 1.303 muestras de esputo (rango por paciente: 4-68), de las que la tinción de auramina fue positiva en 17 casos y el cultivo en 48, correspondientes a 17 pacientes (7,72%). En 88 muestras el cultivo estaba contaminado. En ningún caso se aisló *Mycobacterium tuberculosis*. Las MA aisladas fueron: *M. avium complex* (n = 10), *M. abscessus* (n = 6) y *M. fortuitum* (n = 1). Cinco de los 9 pacientes que presentaron más de un aislamiento tuvieron deterioro clínico y se les indicó tratamiento específico. No hubo diferencias entre las variables clínicas de los pacientes con y sin aislamientos de MA.

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de MA en pacientes con FQ no fue muy alta (7,72%), quizá debido a la interferencia de la azitromicina sobre el crecimiento de MA. Hay que vigilar estrechamente a los pacientes con aislamientos repetidos.

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

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, autosómica recesiva, cuya incidencia, en

Correspondencia: Dra. R.M. Girón Moreno.  
Servicio de Neumología. Hospital de la Princesa.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: med00286@nacom.es

Recibido: 29-10-2007; aceptado para su publicación: 1-4-2008.

## Nontuberculous Mycobacterial Infection in Patients With Cystic Fibrosis: A Multicenter Prevalence Study

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of nontuberculous mycobacterial infection in patients with cystic fibrosis.

**PATIENTS AND METHODS:** We performed a prospective study in which patients with cystic fibrosis were followed for 2 years; the patients were recruited from specialized units and were all over 6 years old. Sputum samples collected every 6 months were stained with auramine-rhodamine and cultures were prepared with a liquid and a solid medium. When stains or cultures were positive for nontuberculous mycobacteria, 1 or 2 additional sputum samples were obtained from the patients, who were monitored closely to assess the need for specific treatment. We assessed the following clinical variables: age, sex, presence of pancreatic insufficiency, use of aerosol antibiotic therapy, and long-term azithromycin and inhaled or oral corticosteroid therapies.

**RESULTS:** A total of 220 patients (119 women) with a mean age of 22.62 years (range, 6-74 years) were enrolled; of these 23.6% were receiving azithromycin. We prepared 1303 sputum samples for mycobacterial growth (range per patient, 4-68 samples); 65 samples from a total of 17 patients (7.72%) were positive: 17 by auramine-rhodamine staining and 48 by culture. Eighty-eight culture samples were contaminated and *Mycobacterium tuberculosis* was not isolated in any of the cases. The mycobacteria isolated were *M avium complex* (n=10), *M abscessus* (n=6), and *M fortuitum* (n=1). Two or more positive cultures were obtained in 9 patients, 5 of whom experienced clinical deterioration and were prescribed specific treatment. No significant differences in clinical variables were found between patients with nontuberculous mycobacteria and those without.

**CONCLUSIONS:** The prevalence of nontuberculous mycobacterial infection in patients with cystic fibrosis was not very high (7.72%), perhaps because azithromycin interfered with the growth of these bacteria. Patients with repeat isolations of mycobacteria should be monitored closely.

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

estudios de detección precoz neonatal, es variable en los diferentes países y razas<sup>1</sup>. 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 (*cystic fibrosis conductance transmembrana*

*regulator*) ocasiona la acumulación de secreciones espesas en las vías aéreas, permitiendo la infección 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 incrementan aún más el daño tisular<sup>2</sup>.

En los pacientes con FQ, especialmente los adultos, como consecuencia de los reiterados ciclos de antibióticos que reciben para el tratamiento de las infecciones respiratorias, se empiezan aislar patógenos multirresistentes. Destacan, entre ellos, aunque con significado patogénico todavía por determinar: *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* y micobacterias ambientales (MA)<sup>3,4</sup>.

El agua y la tierra actúan como reservorios para las MA, que son organismos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos trabajos indican que el mecanismo más aceptado de transmisión es la aerosolización y más raramente de persona-persona.<sup>5</sup> Se está advirtiendo un aumento de la incidencia de este tipo de micobacterias, que en los últimos años tienden a englobarse dentro del concepto de patógenos emergentes<sup>6,7</sup>. Últimamente está observando un incremento de los aislamientos de MA en los pacientes con FQ, que quizá se explica por la concurrencia de varios factores, como una mayor supervivencia, la mejora en las técnicas diagnósticas y el reconocimiento por parte del clínico de la enfermedad por estos patógenos<sup>3,8</sup>. Por otra parte, la evidencia de la mejora de la función respiratoria y la disminución del número de exacerbaciones con azitromicina, como tratamiento inmunomodulador, ha extendido su uso en un porcentaje elevado de pacientes con FQ<sup>3</sup>. El tratamiento continuo y a largo plazo con macrólidos podría interferir en el crecimiento o fomentar las resistencias de las MA.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar la prevalencia de MA durante 2 años en las muestras de esputo de pacientes con FQ, así como evaluar las características de estos enfermos (síntomatología clínica, función pulmonar, radiología de tórax, evolución y tratamientos), comparándolas con las de los pacientes sin aislamientos de MA.

## Pacientes y métodos

### Pacientes

Se realizó un estudio prospectivo desde enero de 2004 hasta diciembre de 2005 en los pacientes mayores de 6 años con diagnóstico de FQ atendidos en 6 unidades de los hospitales universitarios de la Comunidad de Madrid: Hospital de la Princesa (unidad de adultos), Hospital del Niño Jesús (unidad pediátrica), Hospital Ramón y Cajal (de adultos), Hospital La Paz (pediátrica y de adultos), Hospital 12 Octubre (de adultos) y Hospital Maternal Gregorio Marañón (pediátrica). Las unidades de adultos controlaban a pacientes mayores de 18 años, y las pediátricas, a los menores.

Se recogieron los siguientes datos de los pacientes: edad, sexo, función pulmonar, presencia de insuficiencia pancreática, diabetes, uso de aerosolterapia antibiótica y de

azitromicina oral de forma continua como inmunomodulador, tratamientos con corticoides inhalados o por vía oral de forma prolongada, así como la colonización bacteriana de la vía aérea. Se consideró que el paciente presentaba insuficiencia pancreática cuando la determinación de grasa en heces de 72 h o test de Van de Kamer estaba alterada y el paciente precisaba enzimas pancreáticas para la digestión de los alimentos. Se definió la colonización bronquial como el aislamiento de un mismo microorganismo en más de 3 muestras respiratorias consecutivas, con un intervalo mínimo de un mes entre ellas. Además, se registraron los valores absolutos y porcentajes sobre el valor teórico estándar de los siguientes parámetros de función pulmonar: capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada al inicio y al final del estudio. Al final del estudio se realizó la intradermoreacción de Mantoux (derivado proteico purificado; Evans RT-23, Celltech Group, Berkshire, Reino Unido), que se consideró positiva cuando a las 48-72 h el diámetro de la zona indurada era superior a 5 mm.

### Evaluación microbiológica

Se realizaron tinción de auramina-rodamina y cultivos en medio de Coletso (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 bacterianos y de hongos habituales, en todos los esputos recogidos en el período mencionado. Se analizó la contaminación bacteriana de las muestras. La descontaminación de las muestras respiratorias se realizó en 3 de los hospitales mediante la técnica de Kubica et al<sup>9</sup>, que consiste en la digestión y descontaminación de la muestra con NaOH al 2%, utilizando como agente mucolítico N-acetilcisteína y, en los otros 3 centros, además, con ácido oxálico al 5%.

Las muestras se recogían cada 6 meses en la visita ambulatoria del paciente.

### Protocolo de actuación

Si se detectaba una tinción o cultivo positivo para MA, se recogían uno o 2 esputos más, se hacía un seguimiento estricto para valorar la existencia de deterioro clínico, de la función respiratoria o radiológico en ese paciente y se estimaba la necesidad de tratamiento específico contra la MA detectada (fig. 1). Se efectuaba una tomografía computarizada (TC) de tórax a criterio del clínico responsable y en caso de que las imágenes de la radiografía de tórax no fueran lo suficientemente claras para establecer el diagnóstico.

El resto de los pacientes eran evaluados habitualmente cada 3 meses (valoración de síntomas, análisis de esputo y realización de espirometría) y en caso de exacerbación clínica.

Se definió como deterioro clínico 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 habitual<sup>10</sup>, así como la falta de respuesta clínica al tratamiento antibiótico frente a las bacterias habituales. Se consideró deterioro funcional toda disminución del FEV<sub>1</sub> superior al 10% con respecto al valor previo, y se definió el deterioro radiológico como la aparición o progresión de una consolidación alveolar, cavitación o nódulos pulmonares.

Todos los pacientes realizaban como parte de su tratamiento habitual distintas técnicas de fisioterapia respiratoria, cuyo cumplimiento e intensidad se reforzaron en aquellos que mostraron aislamientos persistentes de MA.

*Análisis estadístico*

Se describieron las variables cuantitativas mediante la media y sus desviaciones estándar, y para las variables cualitativas se calcularon los porcentajes de las distintas categorías. Las comparaciones de las variables cuantitativas entre los 2 grupos se realizaron por el análisis de la variancia, y las de las cualitativas mediante la prueba de la  $\chi^2$ . Todos los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 11.5, (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE.UU.), y se consideraron estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

**Resultados**

El estudio se realizó en 220 pacientes diagnosticados de FQ (119 mujeres y 101 varones), con una edad media  $\pm$  desviación estándar de  $22,62 \pm 11,17$  años (rango: 6-74). Pertenecían a las unidades de adultos 140 pacientes, y a las pediátricas, 80. El 80% de los pacientes presentaba insuficiencia pancreática y el 14,5% tenía diabetes. El principal microorganismo colonizante fue *S. aureus* (62,7%), seguido de *P. aeruginosa* (48,6%), *H. influenzae* (18,6%), *A. xylosoxidans* (5,4%), *Burkholderia cepacia* (2,7%) y *S. maltophilia* (10%). Quince pacientes no estaban colonizados.

Se cultivaron para la detección de micobacterias un total de 1.303 muestras de esputo (rango por paciente: 4-68), de las que en 17 casos fue positiva la tinción de auramina y en 48 el cultivo, correspondientes a 17 pacientes. En 88 muestras el cultivo estaba contaminado. En ningún caso se aisló *Mycobacterium*

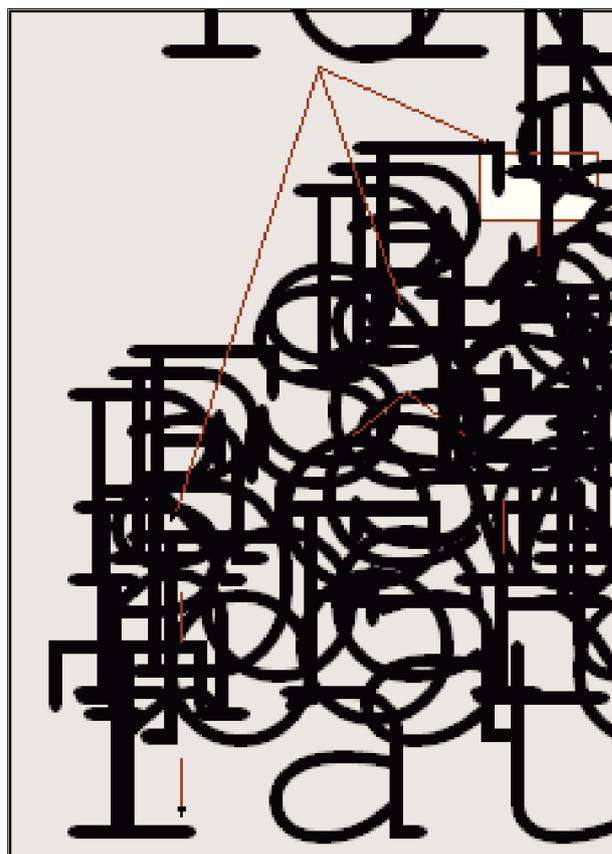


Fig. 1. Algoritmo de toma de decisiones ante el aislamiento de una micobacteria ambiental (MA) en la muestra respiratoria. PFR: pruebas de función respiratoria; TC: tomografía computarizada.

TABLA I  
Comparación de las variables clínicas, al inicio del estudio, entre los pacientes con y sin aislamiento de micobacterias ambientales (MA)

Variables clínicas	Pacientes con MA (n = 17)	Pacientes sin MA (n = 203)	p
Edad media (años)	26,59 $\pm$ 15,83	22,28 $\pm$ 10,67	0,128
Mujeres/varones	9/8	110/93	0,55
Insuficiencia pancreática	12 (70,58%)	164 (80,78%)	0,198
<i>S. aureus</i>	12 (70,58%)	126 (62,06%)	0,347
<i>P. aeruginosa</i>	7 (41,17%)	100 (49,26%)	0,343
<i>H. influenzae</i>	5 (29,41%)	36 (17,17%)	0,192
<i>S. maltophilia</i>	2 (11,76%)	20 (9,85%)	0,529
<i>B. cepacia</i>	0	6 (2,95%)	0,612
<i>A. xylosoxidans</i>	2 (11,76%)	10 (4,92%)	0,236
Tratamiento con azitromicina	2 (11,76%)	50 (24,63%)	0,17
Aerosolterapia antibiótica	10 (58,8%)	117 (57,63%)	0,586
Corticoides inhalados	6 (35,29%)	107 (52,70%)	0,160
Corticoides orales	4 (23,52%)	23 (11,33%)	0,144
Diabetes	1 (5,8%)	31 (15,27%)	0,245
IMC medio (kg/m <sup>2</sup> )	20,0 $\pm$ 3,36	20,7 $\pm$ 3,36	0,445
FVC inicio (l)	2.641,87 $\pm$ 1.022,93	2.967,31 $\pm$ 1.225,50	0,303
%FVC inicio	75,14 $\pm$ 19,53	81,0 $\pm$ 21,59	0,281
FEV <sub>1</sub> inicio (l/min)	1.910,0 $\pm$ 869,28	2.167,10 $\pm$ 964,96	0,313
%FEV <sub>1</sub> inicio	63,17 $\pm$ 21,16	70,46 $\pm$ 25,5	0,264
FVC final (l)	2.515,0 $\pm$ 1.042,88	3.068,1 $\pm$ 1.185,87	0,076
%FVC final	75,94 $\pm$ 23,30	80,43 $\pm$ 24,17	0,463
FEV <sub>1</sub> final (l/min)	1.736,87 $\pm$ 899,46	2.252,10 $\pm$ 1.142,48	0,081
%FEV <sub>1</sub> final	62,02 $\pm$ 25,68	68,86 $\pm$ 29,03	0,362

Valores expresados como media  $\pm$  desviación estándar o número de pacientes (porcentaje). FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IMC: índice de masa corporal.

TABLA II  
Características de los pacientes que recibieron tratamiento contra micobacterias ambientales (MA)

Casos	Sexo	Edad (años)	Diabetes	Corticoides inhalados	Aerosoles antibióticos	N.º de muestras	Tinciones positivas	Cultivos positivos	Tipo de MA	Tratamiento
1	Varón	18	No	Sí	Sí	6	0	1	<i>M. avium</i>	Ciprofloxacino, azitromicina
2	Mujer	17	No	No	Sí	10	3	6	<i>M. abscessus</i>	Claritromicina, amikacina, ceftioxitina
3	Mujer	11	No	Sí	No	6	0	1	<i>M. abscessus</i>	Azitromicina
4	Mujer	34	No	Sí	Sí	8	4	4	<i>M. avium</i>	Isoniacida, etambutol, claritromicina
5	Varón	16	No	No	No	9	0	4	<i>M. avium</i>	Claritromicina, rifampicina, etambutol, estreptomina
6	Mujer	66	No	No	No	68	6	6	<i>M. avium</i>	Claritromicina, rifampicina, etambutol
7	Mujer	44	No	No	Sí	58	1	6	<i>M. avium</i>	Claritromicina, rifampicina, etambutol

*tuberculosis*. Las cepas aisladas de los 17 pacientes se identificaron como *M. avium complex* (n = 10), *M. abscessus* (n = 6) y *M. fortuitum* (n = 1). De los 170 pacientes de los que se disponía del resultado de la intradermorreacción de Mantoux, ésta fue positiva en 26, de los que 4 eran pacientes con aislamientos de MA. En 3 pacientes con aislamiento de MA no se disponía del resultado del Mantoux. De los 9 pacientes que presentaron más de un aislamiento, 5 experimentaron deterioro clínico, funcional y radiográfico; en ambos casos se indicó tratamiento específico. Se realizó una TC de tórax a 8 pacientes. De los 52 (23,6%) que recibían acitromicina de forma continua, en 2 se aisló MA.

Las comparaciones de la edad y los datos de la función pulmonar al inicio del estudio entre los pacientes con y sin aislamiento de MA se muestran en la tabla I. No se observaron diferencias en ninguno de los parámetros analizados. Las características de los pacientes que precisaron tratamiento, según indicación del clínico, se exponen en la tabla II.

## Discusión

Nuestro trabajo mostró una prevalencia de MA del 8% en los pacientes con FQ controlados en las unidades de la CM. Un 3% del total y alrededor de 2/3 de los pacientes con más de un aislamiento presentaron clínica relacionada con la MA, precisando tratamiento específico y mejorando con su instauración. La MA principalmente aislada fue *M. avium*. Hasta en un 7% el cultivo de las muestras de esputo se contaminó. El 23,6% de los pacientes recibía azitromicina de forma continua, ya fuese 3 días a la semana, en pauta alterna o diaria.

Desde los primeros casos descritos por Wood en 1976<sup>11</sup> se han sucedido distintos trabajos en los que

cada vez se reseña con mayor frecuencia la existencia de estas MA en las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ, fundamentalmente en los adultos, aunque con un significado clínico controvertido, sobre todo en los casos en los que el aislamiento es único<sup>22-24</sup>. En una publicación reciente, 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 de un 13%, superior a la nuestra<sup>25</sup>. Cuando se compara los enfermos con aislamientos de MA con el resto de pacientes, se observa que los pacientes con MA presentan más edad, tienen mejor función pulmonar y mayor proporción de colonización por *S. aureus* que *P. aeruginosa*.<sup>25</sup> En nuestro trabajo no se constató estas diferencias, aunque en algunas de las variables se detectó una tendencia más alta en los pacientes con MA.

En realidad, el diagnóstico de enfermedad por MA en la FQ es difícil de establecer. En pacientes adultos y adolescentes con FQ se recomienda realizar, al menos anualmente, cribado para descartar MA, así como en caso de deterioro clínico, incluyendo también a los niños. Los criterios diagnósticos para MA, revisados recientemente por la American Thoracic Society (ATS) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA), se sustentan en datos clínicos, radiológicos y microbiológicos; básicamente, las diferencias con la anterior recomendación de 1997 afectan a los criterios microbiológicos y permiten establecer en la actualidad el diagnóstico de MA con sólo 2 cultivos positivos en las muestras de esputo o una muestra de lavado broncoalveolar. Pero estos criterios, a pesar de los cambios, siguen siendo aplicados con dificultad a enfermos con FQ.<sup>26</sup> Así, la clínica habitual que puede presentarse en pacientes sin FQ infectados por MA, se ve solapada en el enfermo con FQ por la sintomatología habitual asociada a la presencia de bronquiectasias y a la

colonización bacteriana persistente de su vía aérea. Como señalan Olivier et al, quizá la presencia de fiebre persistente o de sudoración nocturna nos pueden alertar acerca de una posible infección<sup>20</sup>. 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. Quizás 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 inciden en los campos medios e inferiores. Probablemente, como defiende el estudio multicéntrico americano, las TC seriadas y la sintomatología clínica puedan ayudar a establecer el diagnóstico y la necesidad de un tratamiento antimicobacteriano. Como apuntan algunos autores, un dato muy orientativo para iniciar tratamiento específico para MA es la no respuesta a la antibioterapia frente a los gérmenes colonizadores habituales en pacientes con varios aislamientos de MA<sup>20,25</sup>.

Según los estudios publicados, las MA más comúnmente aisladas en los esputos de pacientes con FQ son *M. avium complex*, *M. abscessus*, *M. kansasii* y *M. fortuitum*<sup>25</sup>, y lo mismo sucedió en nuestra serie. Hace 12 años se publicó un artículo acerca de autopsias de pacientes con FQ y cultivos positivos; en 12 de 18 enfermos en los que se había aislado MA en una única ocasión, no se halló ninguna alteración clínica o histológica achacable a ella, mientras que la mitad de los pacientes en los que se cultivó una MA en más de una muestra mostraron sintomatología pulmonar y sólo un tercio evidencias histológicas de infección granulomatosa<sup>27</sup>. De ahí que sea al paciente con múltiples cultivos positivos de una misma especie de MA al que tendremos que vigilar y tratar en caso de deterioro clínico y radiológico.<sup>28</sup> En nuestro trabajo sucedió algo similar y, al igual que la serie de pacientes americana, precisaron tratamiento 2/3 de los pacientes con varios aislamientos de MA<sup>25</sup>.

Un elevado sobrecrecimiento bacteriano, especialmente por *Pseudomonas*, puede dificultar el cultivo de micobacterias de los pacientes con FQ. Por esta razón se recomienda la utilización de dos pasos en el proceso de descontaminación de las muestras previo al cultivo en medios selectivos (0.25% N-acetilcisteína con 1% de hidróxido sódico seguido de 5% de ácido oxálico), lo que reduce la contaminación bacteriana hasta en un 3-5%.<sup>29</sup> En nuestro caso, el porcentaje de contaminación se aproximó a lo recomendado (7%)<sup>16,20</sup>.

Las pruebas cutáneas para las distintas micobacterias han revelado poca especificidad, con reacciones cruzadas entre unas y otras, incluido *M. tuberculosis*. En los pacientes de nuestro estudio en los que se aisló MA, 4 presentaron Mantoux positivo, posiblemente por reacción cruzada. En un artículo de Pinto-Powell et al se encuentra una buena sensibilidad del test cutáneo con antígeno de *M. avium*, aunque no permite distinguir entre el simple aislamiento y la verdadera infección.

Hoy día, el papel de las pruebas cutáneas aún está por determinar.<sup>29</sup>

En nuestra serie el porcentaje de pacientes que recibía azitromicina de forma continua era del 23,6%. Teniendo en cuenta el efecto antimicrobiano de este fármaco sobre las MA, esto pudo influir en que la prevalencia global fuera más baja que trabajos previos<sup>20</sup>. A la luz de nuestros datos se puede presagiar que en los próximos años no se revelará un aumento de MA en los pacientes con FQ debido al incremento en el tratamiento con azitromicina. La mayoría de los estudios de prevalencia recoge datos previos al año 2000, antes de que se difundiese de forma notable la prescripción de macrólidos por sus constatados beneficios como inmunomodulador. Nuestro grupo publicó un trabajo hace unos años en el que en un total de 28 adultos con 251 muestras de esputo describíamos una prevalencia muy elevada de MA (25%)<sup>30</sup>. Asimismo, un problema alarmante derivado de esta pauta terapéutica será la posible aparición de cepas resistentes a macrólidos en años sucesivos<sup>31</sup>. En el último registro americano de pacientes con FQ del año 2005 se indica que un 53,6% recibe azitromicina de forma continua, datos muy superiores a los nuestros<sup>3</sup>. En esta línea, las últimas recomendaciones ATS/IDSA<sup>27</sup> establecieron que, antes de iniciar la monoterapia de mantenimiento con un macrólido como tratamiento inmunomodulador, cabe disponer de un cultivo negativo para MA y no deberían recibirlo los enfermos con repetidos aislamientos de MA.

Como conclusión podemos reseñar que la prevalencia actual de MA no es muy alta, debido quizás a la acción antimicrobiana que pueda estar ejerciendo el uso de macrólidos sobre las micobacterias. Aunque no está claro el papel que pueden protagonizar las micobacterias ambientales en el deterioro respiratorio de los pacientes con fibrosis quística, hay que vigilar estrechamente a los enfermos con aislamientos repetidos.

## Agradecimientos

Queremos dar las gracias a los microbiólogos de los distintos hospitales (Julio García Rodríguez, Enrique Gómez Mampaso, Diego Domingo García y Elia Palenque), sin cuya ayuda no hubiese sido posible este trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis: the practical implications. *J R Soc Med.* 2004;97:57-9.
2. Gibson R, Burns 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 2006. Bethesda, Maryland: CYF; 2008.
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 García J, Palacios Gutiérrez J, Sánchez Antuña 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. 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.
10. 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.
11. Wood RE, Boat RF, Doershuck CF. Cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis. 1976;113:833-78.
12. Boxerbaum B. Isolation of rapidly growing mycobacteria in patients with cystic fibrosis. J Pediatrics. 1980;96:689-91.
13. Smith MJ, Efthimiou J, Hodson M, Batten JC. Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. Thorax. 1984;39:369-75.
14. 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.
15. Hjelte L, Petrini B, Källenius G, Strandvik B. Prospective study of mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1990;45:397-400.
16. Kilby JM, Gilligan P, Yankaska JR, Highsmith WE, Edwards LJ, Knowles MR. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. Chest. 1992;102:70-5.
17. Aitken ML, Burke W, McDonald G, Wallis C, Ramsey B, Nolan C. Nontuberculous mycobacterial disease in adult patients with cystic fibrosis. Chest. 1993;103:1096-9.
18. 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.
19. 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.
20. Olivier KN, Ynakaska JR, Knowles MR. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in cystic fibrosis. Sem Resp Infect. 1996;11:272-84.
21. Fauroux B, Delaisi B, Clament 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.
22. Torrens JK, Dawkins P, Conway SP, Moya E. Non-tuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. Thorax. 1998;53:182-5.
23. 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.
24. Máiz L, Navas E. Nontuberculous mycobacteria pulmonary infection in patients with cystic fibrosis: diagnosis and treatment. Am J Respir Med. 2002;1:107-17.
25. Olivier K, Weber D, Lee J, Handler A, Tudor G, Molina P. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:835-40.
26. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention nontuberculous mycobacteria diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:367-416.
27. Tomaszefski JF, Stern RC, Demko CA, Doershuck CF. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis. An autopsy study. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:523-8.
28. 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.
29. Pinto-Powell R, Olivier KN, Marsh BJ, Donaldson S, Parker HW, Boyle W, et al. Skin testing with *M. avium* sensiti to identify infection with *M. avium* complex in patient with cystic fibrosis. Clin Infect Dis. 1996;22:560-2.
30. Girón RM, Domingo D, Buendía B, Antón E, Ruiz-Velasco LM, Ancochea J. Micobacterias ambientales en pacientes adultos con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2005;41:560-5.