

ORIGINALES

Enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii*. Análisis de 39 casos

J. Garrós Garay, F. García Cebrián, G. Martín Saco*, J.J. Lorza Blasco y E. Ruiz de Gordejuela

Servicios de Neumología y *Microbiología. Hospital de Santa Marina. Bilbao.

OBJETIVO: Determinar las características epidemiológicas, clínicas, radiológicas, evolutivas y de respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii*.

MÉTODOS: Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar por *M. kansasii* entre los años 1993 y 1998 en el Hospital de Santa Marina de Bilbao.

RESULTADOS: Encontramos a 39 pacientes con enfermedad pulmonar por *M. kansasii* que cumplían para su diagnóstico los criterios de la ATS. La incidencia de la enfermedad en nuestro medio es creciente. El predominio de afección del sexo masculino fue muy notable (97,4%). La media de edad de los pacientes fue de 55,9 años. Entre los antecedentes personales destacan la tuberculosis pulmonar (38,4%), la OCFa (28,2%) y el tabaquismo (87%). La mayoría de los pacientes procedían del medio urbano (94,8%). Entre los síntomas destacaron por su frecuencia la tos (87%) y el síndrome general (72%). La hemoptisis se dio en el 31% de los pacientes. En la radiografía del tórax predominó el patrón alveolar localizado (69%). La presencia de cavitación se dio en el 76,9% de los casos. La baciloscopia directa fue positiva en el 76,9% de los pacientes. Los antibiogramas (sobre 30 casos) indicaron las siguientes resistencias: rifampicina, 3,3%; isoniacida (1 g/ml), 10%; isoniacida (0,2 g/ml), 100%; etambutol, 6,6%; estreptomycin, 90%; pirazinamida, 90%. Fallecieron 8 pacientes (22%, sobre 36 pacientes), todos con graves enfermedades asociadas. En la evolución radiológica destacamos que en el 33% de las formas cavitarias no se consiguió el cierre de las mismas (sobre 21 pacientes). En la evolución microbiológica destaca un caso de fracaso bacteriológico (2,7%, sobre 36 pacientes) y 4 casos de recaída (15,3%, sobre 26 pacientes).

CONCLUSIONES: El número de pacientes con enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii* ha aumentado en los últimos años de forma significativa en nuestro hospital. La mortalidad en los pacientes con esta enfermedad fue alta, pero parece explicarse por la gravedad de las enfermedades asociadas que padecían. La tasa de recaídas, del 15,3%, obliga al seguimiento posterior a largo plazo de estos pacientes.

Palabras clave: *Micobacteriosis*. *Mycobacterium kansasii*. Diagnóstico. Evolución.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 27-34)

Introducción

La enfermedad causada por *Mycobacterium kansasii* es, junto con la producida por *M. avium-intracelulare*, la más frecuente de las causadas por micobacterias ambientales que afectan a los seres humanos. Las micobacterias ambientales también se conocen como no tuberculosas o atípicas. El grupo de trabajo del Área de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) propuso como más adecuada la denominación de micobacterias ambientales, considerando que

Correspondencia: Dr. J. Garrós Garay.
Servicio de Neumología. Hospital de Santa Marina.
Ctra. de Santa Marina, 41. 48008 Bilbao.

Recibido: 2-5-00; aceptado para su publicación: 5-9-00.

Lung disease due to *Mycobacterium kansasii*:
analysis of 39 cases

OBJECTIVE: To study the epidemiological, clinical, radiological, and microbiological characteristics as well as clinical course and response to treatment of patients with lung disease due to *Mycobacterium kansasii*.

METHODS: All cases of lung disease caused by *M. kansasii* diagnosed between 1993 and 1998 in Santa Marina Hospital in Bilbao (Spain) were reviewed.

RESULTS: The nurse identified 39 cases of lung disease caused by *M. kansasii*. The incidence in our practice is growing. Most patients were men (97.4%). Mean patient age was 55.9 years. Relevant features of patients' case histories were lung tuberculosis (38.4%), chronic airflow limitation (28.2%) and smoking (87%). Most patients lived in urban settings (94.8%). The most frequent symptoms were cough (87%) and general malaise (72%). Hemoptysis occurred in 31%. Chest images showed mainly a localized alveolar pattern (69%). Cavitation was present in 76.9%. Bacilli were observed in 76.9%. Antibiograms (for 30 cases) showed resistance to the following drugs: rifampicin 3.3%, isoniazid (1 g/ml 10%, isoniazid (0.2 g/ml 100%, ethambutol 6.6%, streptomycin 90%, pyrazinamide 90%). Eight patients (22% of 36) died; all had severe associated disease. In 33% of the 21 patients with cavitation, closure was not achieved according to follow-up images. Follow-up microbiological tests revealed one case (2.7% of 36 patients) of treatment failure and four cases (15.3% of 26 patients) of relapse.

CONCLUSIONS: The number of patients with lung disease due to *M. kansasii* has increased significantly in recent years in our hospital. The mortality rate in these patients was high, but we believe it is explained by the severity of associated disease. The 15.3% rate of relapse calls for long-term follow-up of such patients.

Key words: *Mycobacterium kansasii*. Diagnosis. Course.

la práctica totalidad de ellas se encuentran en el ambiente¹.

M. kansasii se comporta como un bacilo alcohol-ácido resistente, cuyas colonias desiguales y de coloración beige, desarrollan una pigmentación amarillo-naranja cuando se exponen a la luz. Las cepas causantes de enfermedad presentan una alta positividad en la detección de catalasas. La afección pulmonar causada por *M. kansasii* es similar a la producida por el bacilo tuberculoso.

La enfermedad pulmonar es la manifestación clínica más importante producida por *M. kansasii* y su tendencia a la diseminación en el organismo es escasa, en especial en pacientes inmunocompetentes. Es de distribución universal aunque afecta de forma preferente a determinados núcleos geográficos. Se diagnostica con más frecuencia en varones adultos, aunque puede manifestarse en ambos sexos y a cualquier edad. A diferencia de lo que sucede con *M. tuberculosis*, *M. kansasii* puede comportarse como un colonizador y en consecuencia el hallazgo del mismo en las muestras respiratorias no implica necesariamente enfermedad. Actualmente, estamos asistiendo a un aumento en la incidencia de casos de micobacteriosis por *M. kansasii* a la vez que desciende el número de casos de tuberculosis, planteándose la posible relación entre ambas tendencias.

El aumento de casos de enfermedad por *M. kansasii* diagnosticados en los últimos años en nuestro centro, que atiende fundamentalmente a pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias crónicas, nos ha llevado a la práctica de la presente revisión en la que se analizan una serie de parámetros epidemiológicos, clínicos y microbiológicos en relación con esta patología.

Material y métodos

Material

Se analizan retrospectivamente los 39 nuevos casos de enfermedad pulmonar por *M. kansasii* diagnosticados en nuestro centro entre 1993 y 1998.

Para su diagnóstico se aplicaron hasta 1997 los criterios de la American Thoracic Society (ATS) de 1990² y, posteriormente, en los casos diagnosticados en 1998 se atendieron las modificaciones realizadas por dicha Sociedad en 1997³. De esta forma se desestimaron los casos de probable colonización.

Métodos

Se estudiaron como parámetros: sexo, edad, antecedentes personales, residencia, extracción social, estudio de contactos, tiempo de evolución, sintomatología clínica, hallazgos radiológicos, analíticos, microbiológicos (incluidos antibiogramas), tratamiento instaurado y respuesta al mismo.

Método microbiológico. Las muestras se procesaron para investigación de micobacterias realizando una extensión directa que se tiñó con Ziehl o con auramina y posteriormente se cultivaron en medios de Löwenstein-Jensen y Coletos, con una descontaminación previa con lauril-sulfato de sodio⁴. La identificación de las colonias de crecimiento y fotocromógenas se hizo con sondas Genprobe específicas para *M. kansasii*⁵. Todas las cepas identificadas como *kansasii* fueron enviadas al Laboratorio de Micobacterias del Instituto Carlos III (Majadahonda), para su confirmación y realización de anti-

TABLA I
Datos de filiación de los 39 pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii* (1993-1998)

	Número (%)
Sexo	
Varones	38 (97,4)
Mujeres	1 (2,56)
Edad (años)	
≤ 20	0
21-30	1
31-40	4
41-50	6
51-60	14
61-70	10
> 70	4
Profesión	
Situación laboral	
Jubilado o incapacitado	18
Parado	11
Activo	10
Profesiones actuales o previas	
Servicios	18 (46)
Siderometalurgia	14 (35,8)
Construcción	2 (5,1)
Eléctrica	1 (2,5)
Química	1 (2,5)
Ama de casa	1 (2,5)
Ninguna	2 (5,1)
Residencia	
Hábitat	
Urbano	37 (94,8)
Rural	2 (5,2)
Residencia	
Bilbao	23 (59)
Margen izquierda del Nervión	13 (33,3)
Margen derecha del Nervión	3 (7,6)
Extracción social	
Alta	0
Media	7 (17,9)
Baja	27 (69)
Distocia social	5 (12,8)

biograma. Éste se hizo en medio de Löwenstein-Jensen según el método de las proporciones de Canetti⁶.

Resultados

Número de casos

En 45 pacientes se obtuvo crecimiento de *M. kansasii* en las muestras respiratorias. De ellos 39 (87%) se consideraron como indicativos de enfermedad y en el resto, seis (13%), como colonización. La distribución anual de los casos de enfermedad entre 1993 y 1998 fue la siguiente: 5-5-3-3-10-13.

Sexo y edad

Quedan expuestos en la tabla I. La media de edad fue de 56 años (DE ± 12,3).

Antecedentes personales

Se exponen en la figura 1. En el caso de los 15 pacientes con tuberculosis previa el período de tiempo entre la finalización del tratamiento antituberculoso y la aparición

J. GARRÓS GARAY ET AL.- ENFERMEDAD PULMONAR POR *MYCOBACTERIUM KANSASII*. ANÁLISIS DE 39 CASOS

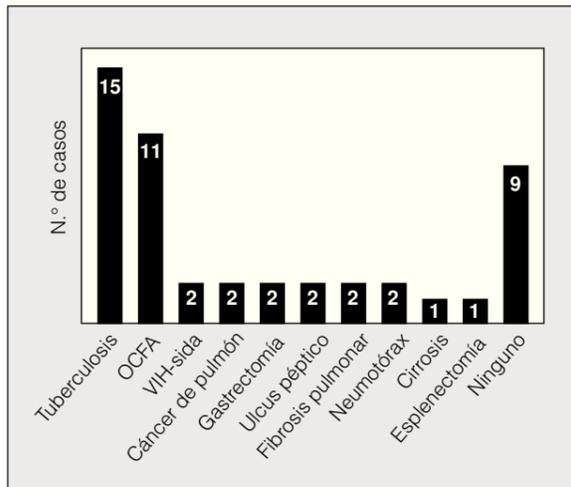


Fig. 1. Antecedentes personales.

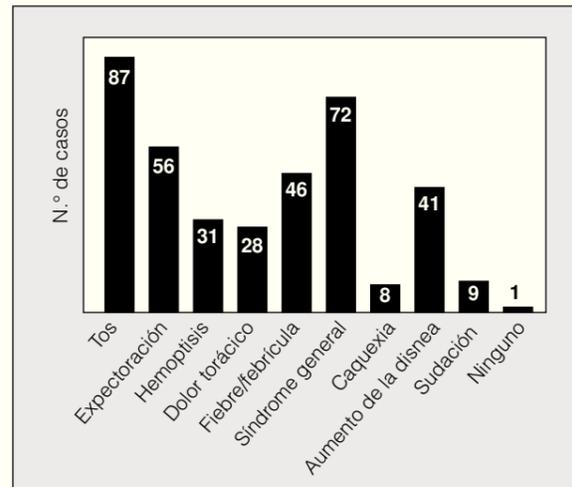


Fig. 2. Sintomatología previa al diagnóstico (%).

de la micobacteriosis por *kansasii* fue, como media, de 19 años (6 meses-60 años). En el 90% de los casos quedaron secuelas de tipo cicatrizal o cavitarias presentes en la radiografía de tórax. En 10 de los 15 casos con tuberculosis pulmonar previa disponemos de datos del tratamiento: 6 casos realizaron una pauta de 9 meses con isoniazida (H), rifampicina (R) y etambutol (E, los primeros 2 meses); 3 casos llevaron a cabo una pauta de un año

con H, R y estreptomycin (SM, los primeros 2 meses), y en los 2 casos restantes se estableció una pauta de 6 meses I, R y pirazinamida (Pz, los primeros 2 meses).

El 87% de los pacientes eran fumadores y el 51% tenían hábito enólico; 2 pacientes eran adictos a la heroína por vía parenteral. En el 23% de los casos no existían antecedentes significativos salvo que todos eran fumadores. Tuvimos 2 pacientes VIH positivos (5,1%), habiéndose investigado esta situación en 30 de los 39 pacientes (77%).

TABLA II
Hallazgos microbiológicos, radiológicos y analíticos

	Número (%)
Microbiología	
Diagnóstico	
Cultivo de esputo	36 (92,5)
Aspirado bronquial	3 (7,5)
Baciloscopia directa	30 (77)
Resistencias por antibiograma de 30 pacientes	
Isoniacida (0,2 /ml)	30 (100)
Isoniacida (1,0 g/ml)	3 (10)
Rifampicina	1 (3,3)
Etambutol	2 (6,6)
Estreptomycin	27 (90)
Pirazinamida	27 (90)
Radiología	
Patrón alveolar	27 (69)
Fibroproductivo	9 (23)
Mixto	2 (1)
Unilateral	26 (67)
Bilateral	13 (33)
Cavitación	30 (76,9)
"Siembra" broncogena	7 (18)
Derrame pleural	0
Localización apical o posterior	35 (89,5)
Analítica sanguínea	
VSG media	56
Anemia	14 (35,8)
Trombocitosis	5 (12,8)
Trombopenia	1 (2,5)
Leucocitosis	8 (20,5)
Leucopenia	1 (2,5)
Hiponatremia	2 (5,1)

Antecedentes profesionales

Se exponen en la tabla I. La mayoría de los pacientes (74%) se encontraban laboralmente inactivos cuando contrajeron la enfermedad.

Residencia. Extracción social

Se presentan en la tabla I.

Estudio de contactos

Se ha realizado en 37 de los 39 casos, siguiendo la metodología empleada en el caso de la tuberculosis pulmonar. No se ha encontrado ningún caso de afección en la familia, ni en las personas relacionadas investigadas.

Tiempo de evolución

Entre los primeros síntomas y el diagnóstico transcurrieron una media de 52,3 días (1-180). Cuando presentaron hemoptisis este período de tiempo fue de 19 días.

Sintomatología

Se expone en la figura 2. De los 12 casos que presentaban expectoración hemoptoica, en 10 (83,5%) existían cavidades en la radiografía de tórax. La hemoptisis no fue en ninguno de los casos amenazante (> 600 ml/24 h) para la vida del paciente.

Radiografía de tórax y analítica

Se exponen en la tabla II.

Microbiología

Se refleja en la tabla II. El único paciente que presentaba en el antibiograma resistencia a la rifampicina era un varón de 76 años que tenía, además, una fibrosis pulmonar y un carcinoma epidermoide de pulmón. No tenía antecedentes de tuberculosis pulmonar ni de empleo previo conocido de R. Además, presentaba resistencia al E. Fue tratado con H, ofloxacino y protioinamida, falleciendo a los 7 meses de iniciado el tratamiento como consecuencia de la progresión del carcinoma de pulmón. Su evolución bacteriológica y radiológica (de las lesiones atribuibles a la micobacteriosis) fue favorable.

Tratamiento (tabla III)

La pauta terapéutica una vez confirmado el diagnóstico fue de 12 meses con los siguientes fármacos y dosis (salvo pesos extremos): H (300 mg/día), R (600 mg/día) y E (1.200 mg/día los primeros 2 meses y 800 mg/día los 10 meses restantes). Este tratamiento se llevó a cabo en 32 casos (82% del total de pacientes). Las pautas distintas a éstas se instauraron debido, en general, a la presencia de resistencias.

Toxicidad medicamentosa (sobre los 38 casos tratados):

- Hepatotoxicidad. Únicamente la observamos en forma de hipertransaminasemia considerando como tal su elevación por encima de cuatro veces los valores normales, con o sin sintomatología relacionada. Se dio en 3 casos (7,8%). Todos se solucionaron con suspensión de la medicación y progresiva reintroducción, tolerando finalmente la pauta farmacológica inicial.
- Toxicidad ocular (etambutol). Ningún caso.

Evolución

Sobre 36 casos (en tres se desconoce la evolución). Período de seguimiento entre 3 meses y 4 años desde la finalización del tratamiento.

Clínica. Fue favorable en 27 casos (75%). Fallecieron 8 pacientes (22%), uno antes de iniciar el tratamiento y el resto durante el transcurso del mismo. Las causas fueron: agudización de OCFA (2 casos), carcinoma de pulmón (2 casos) y un caso de las siguientes afecciones: carcinoma de laringe, fibrosis pulmonar, infarto de miocardio y otras complicaciones del sida. Un paciente presentó mala evolución clínica por abandono del tratamiento. Posteriormente se consiguió que realizara el tratamiento de modo correcto.

Radiológica. Prestamos especial atención a la evolución de las cavidades. De los 30 casos que presentaron cavidades, en tres la cavidad existía previamente (post-tuberculosa) y por ello no se modificaron con el tratamiento de *M. kansasii*. Del resto excluimos a aquellos que no pudieron completar el tratamiento por falleci-

TABLA III
Tratamiento

	Número (%)
Pauta estándar (H + R + E) 12 meses	32 (82)
Otras pautas:	
R, H y E 6 meses + R y H 6 meses	2
R, H y Ox 12 meses	2
R, H 16 meses	1
H, Ox y Pt (suspendido al séptimo mes por fallecimiento)	1
No se inició tratamiento por fallecimiento	1
Total	7 (18)

H: isoniacida; R: rifampicina; E: etambutol; Ox: ofloxacino; Pt: protioinamida.

miento (5 casos) y uno que abandonó el tratamiento. De los restantes 21 casos, en 14 (66,6%) se produjo un cierre cavitario y en siete (33,3%) la cavidad quedó como residual.

Microbiológica. Se produjo negativización bacteriológica en 29 casos (media de tiempo 2 meses [1-6 meses]). En 3 casos no pudo ser confirmada por ausencia de expectoración. No fue estudiada por fallecimiento temprano o pérdida del paciente en 6 casos.

Se dio la situación de fracaso bacteriológico (cultivos positivos después de 6 meses de tratamiento) en un caso (2,7%); 2 pacientes (5,5%) presentaron escapes bacilares, entendiéndose como tal la presencia de cultivos positivos tras negativización inicial con anulación de los mismos sin modificación de la pauta farmacológica inicial.

Presentaron recaída 4 pacientes. Lo hicieron 9, 24, 34 y 38 meses después de finalizado el tratamiento, respectivamente (media: 26 meses). Sobre 26 casos (se excluyen los diagnosticados en el último año, dado el escaso tiempo transcurrido desde la finalización del tratamiento) representa una tasa del 15,3%. Los que recayeron eran todos varones con una media de edad de 47 años. Dos no tenían antecedentes significativos, uno presentaba OCFA y el restante cirrosis hepática. El antibiograma presentaba en los cuatro el patrón de resistencias habitual, realizando todos el tratamiento estándar completo. Existían lesiones cavitarias en los 4 casos.

Discusión**Epidemiología. Patogenia**

Al tratarse de un proceso que no es de declaración obligatoria, la incidencia de la enfermedad por *M. kansasii* en nuestro país no ha sido establecida. En la provincia de Vizcaya (área de influencia de nuestro hospital) se ha diagnosticado en los últimos años un creciente número de casos a la vez que se observa un descenso en la incidencia de tuberculosis⁷. Atendiendo a los datos oficiales de la memoria de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de Vizcaya⁷, se observa un progresivo incremento de cepas nuevas aisladas (correspondientes a pacientes distintos) de *M. kansasii* cada año: en 1995 37; en 1996 47, en 1997 86 y en 1998 113. Los casos de tuberculosis según la misma memoria fueron: 407 en 1995, 512 en 1996, 428 en 1997 y 363 en 1998. En

J. GARRÓS GARAY ET AL.- ENFERMEDAD PULMONAR POR *MYCOBACTERIUM KANSASII*. ANÁLISIS DE 39 CASOS

nuestro hospital el número de casos de enfermedad pulmonar por *M. kansasii* diagnosticados en el período que abarca este estudio es superior al de los diagnósticos realizados en los años precedentes⁸. Además, en 1999 (año no incluido en este estudio al no tener completado los pacientes el tratamiento) se diagnosticaron 20 nuevos casos, lo que supone una progresión en la tendencia descrita. Existe evidencia de una progresiva mayor incidencia de *M. kansasii* y, en general, de las micobacterias ambientales en el transcurso de los últimos años en diferentes áreas del mundo⁹⁻¹⁴.

Su distribución es universal pero con diferencias geográficas claras incluso dentro de un mismo país^{9,11,14,15}. Se diagnostican más porque inciden más, porque se tiene mejor conocimiento de la enfermedad y por la mejora de las técnicas de laboratorio. Parece existir una relación entre el descenso de la tuberculosis (que protegería por inmunidad cruzada frente a las micobacterias ambientales) y el aumento de las enfermedades causadas por estas últimas¹⁶.

En España *M. kansasii* es la micobacteria ambiental que produce enfermedad con mayor frecuencia en pacientes no infectados por el VIH¹⁷⁻²⁰.

Cuando *M. kansasii* se aísla en secreciones respiratorias suele ser indicativo de enfermedad (en nuestro estudio en el 86% de los pacientes lo fue), si bien puede también corresponder a colonización. Para diferenciar entre ambas situaciones se valora el estado clinicorradiológico y, sobre todo, el microbiológico: tipo de muestras en las que se aísla y número de colonias que crecen en los cultivos. Todos estos factores han sido bien concretados y relacionados por la ATS en sus recomendaciones de 1990² y revisadas en 1997³. En síntesis se acepta que un paciente padece una micobacteriosis cuando presenta síntomas compatibles, alteraciones radiológicas y crecimiento moderado-abundante en 3 muestras respiratorias. Si no existiera expectoración con un cultivo de broncoaspirado moderado-abundante bastaría para el diagnóstico. *M. kansasii* no parece comportarse como un contaminante de laboratorio²¹. En el caso con tuberculosis residual en los que aparecen cultivos positivos para *M. kansasii* y no se aprecian cambios radiológicos añadidos, la diferenciación entre enfermedad y colonización presenta mayores dificultades, por lo que se debe ser particularmente exigente en el cumplimiento de criterios clínicos y microbiológicos estrictos.

Muchos aspectos epidemiológicos y patogénicos de *M. kansasii* distan de ser bien conocidos y los primeros estudios realizados de biología molecular²² ya denotan la complejidad del problema al describir la heterogeneidad de las cepas. Estos estudios demuestran que de los 5 subtipos de *M. kansasii* el I y el II son los más frecuentemente hallados en muestras humanas, mientras que el resto lo son en aislamientos ambientales. Estos hallazgos ponen en duda el origen ambiental de las cepas patógenas si bien no se ha demostrado hasta el momento transmisión interhumana. La aplicación de las referidas técnicas de biología molecular en el diseño de los futuros estudios epidemiológicos parece imprescindible para aclarar las dudas planteadas acerca del reservorio y los mecanismos de transmisión de *M. kansasii*²².

A diferencia de lo que sucede con la mayoría de las micobacterias ambientales, *M. kansasii* no se ha aislado a partir de reservorios naturales (como tierra y suministros de agua natural), aunque sí se ha encontrado en el agua de consumo, donde puede sobrevivir largos períodos de tiempo^{9,21,23}. Se cree que *M. kansasii*, cuando produce infección respiratoria, se incorpora al organismo a través de la inhalación de partículas aerosolizadas. Se desconoce si la enfermedad aparece tempranamente después de la infección o bien (como en el caso de la tuberculosis) puede existir un mayor período de latencia.

Sexo y edad. Es llamativo el claro predominio del sexo masculino (97%), lo que podría estar en relación con el hecho de que las patologías que más predisponen a esta enfermedad (tuberculosis previa, OCFA, neoplasias de pulmón) también son más comunes en el sexo masculino. Este predominio es constante en todas las series^{8,9,11,14,24}.

En cuanto a la edad, la máxima afectación la encontramos en la etapa media-alta. Así, los grupos entre los 51 y 70 años aportaron el 61,5% de los casos. Esta tendencia es comparable a la hallada en otros trabajos^{9,24-26}. Ello lo relacionamos con el hecho de que los factores predisponentes (a excepción de la infección por el VIH) también se dan con más frecuencia a estas edades. En las series que incluyen mayor número de pacientes VIH positivos la micobacteriosis se presenta en edades claramente más tempranas. Son muy raros los casos diagnosticados en la infancia^{21,26}.

Antecedentes personales. En pacientes esencialmente inmunocompetentes esta entidad es más frecuente en aquellos con enfermedades pulmonares previas o actuales de tipo crónico^{8,24,27,28}. Encontramos con más frecuencia los antecedentes de OCFA y de tuberculosis pulmonar que generaron alteraciones estructurales residuales. Cuando existe el antecedente de tuberculosis, ésta se había producido, en general, muchos años antes (media 19 años). La condición de pacientes infectados por el VIH supone un riesgo importante de padecer ésta y otras micobacteriosis. En algunas series los pacientes infectados por el VIH aportan más del 50% de los casos totales de micobacteriosis por *M. kansasii*¹¹. En pacientes infectados por el VIH *M. kansasii* es, tras *M. avium*, la micobacteria ambiental que más frecuentemente les afecta, y suele darse en aquellos que presentan un estado de inmunodeficiencia avanzado (CD4 < 100/l) y con diagnóstico previo de sida^{11,29,30}. Las características de nuestros pacientes se ven influidas por el hecho de que nuestro centro atiende fundamentalmente a pacientes con enfermedades cardiorrespiratorias con un elevado porcentaje de enfermos crónicos. Los pacientes VIH positivos-sida son derivados, en general, al servicio de enfermedades infecciosas de referencia. Ello justificaría la escasez de pacientes con serología VIH positiva (2 casos) en nuestra serie. Destacan por su importancia el hábito enólico (51%) y, especialmente, el tabáquico (87%).

Es de significar el hecho de que 9 pacientes (22,5%) carecían de antecedentes patológicos significativos,

aunque todos eran fumadores. Bloch encuentra hasta el 40,3% de pacientes sin antecedentes médicos importantes en el grupo de pacientes VIH negativos¹¹.

Naturaleza. Residencia. Extracción social. La micobacteriosis por *M. kansasii*, al igual que la tuberculosis, afecta con mayor frecuencia a los miembros de los estratos sociales más bajos¹¹ y no es rara la situación de distocia social. Se describen muchos más casos en el medio urbano que en el rural^{8,9,11,14}. Nuestros pacientes, cuya procedencia abarca toda la provincia de Vizcaya, residían fundamentalmente en los grandes núcleos de población (Bilbao) y en las zonas industriales de la margen izquierda del Nervión. Se ha encontrado una incidencia alta en áreas industriales de otros países^{9,14}.

Estudio de contactos

Al no estar demostrada la transmisión interhumana de esta enfermedad, el estudio de contactos no sería necesario. Sin embargo, éste suele iniciarse ante toda baciloscopia positiva no esperándose al resultado de la tipificación de los bacilos alcohol-ácido resistentes a partir de los cultivos. En nuestro estudio el resultado del análisis de contactos, como era previsible, fue negativo en todos los casos. Excepcionalmente se han descrito casos de afectación familiar³¹.

Tiempo de evolución

El diagnóstico de esta entidad en nuestro estudio resultó ser muy tardío (52 días de media). Los pacientes consultaban después de largos períodos de sintomatología clínica. La frecuente coexistencia de enfermedades respiratorias asociadas, generadoras de síntomas comunes con esta micobacteriosis, y probablemente la moderada agresividad clínica de esta entidad, justificarían estos largos períodos de sintomatología previa al diagnóstico. El retraso en el diagnóstico es claramente menor cuando entre los síntomas que presentan los pacientes se encuentra la expectoración hemoptoica (19 frente a 52 días).

Sintomatología. Formas clínicas

La sintomatología es indistinguible en la práctica de la propia de la tuberculosis pulmonar, aunque se afirma que la agresividad clínica de la micobacteriosis por *M. kansasii* es menor^{2,32}. Presentaron sintomatología el 97% de los pacientes predominando la tos, que es prácticamente constante (87,1%), la expectoración en cualquiera de sus variantes (79%) y el síndrome general (72%). La hemoptisis (como síntoma importante que alarma al paciente y le lleva a consultar) se dio en el 31% de los casos, cifra similar a la recogida en otros estudios^{6,24}. Se da más en las formas cavitarias que en las que existe menor destrucción tisular. La hemoptisis no fue amenazante para la vida en ninguno de nuestros pacientes.

Existe un claro predominio de las formas localizadas en el tórax con respecto a las diseminadas. Esto es particularmente cierto en los casos de pacientes esencial-

mente inmunocompetentes, en los que es muy rara la diseminación del proceso. En nuestro caso todas las formas fueron localizadas en el tórax. En el caso de pacientes VIH positivos la enfermedad se disemina en el 20-25% de los pacientes^{29,30}.

Radiografía de tórax

Radiológicamente encontramos más frecuente el patrón exudativo (alvéolo-acinar) (69%) que el fibroproductivo (23%)¹. La afección apical o posterior (segmento II o VI), típica de la tuberculosis pulmonar, la observamos en el 89,5% de los casos y la presencia de cavitación fue muy común (76,9%). La frecuencia de afección cavitaria está en la línea de lo aportado en otras series, en las que oscila entre el 43 y el 96%^{8,18,24,33,34}.

La afección pleural más característica es el engrosamiento por pleuritis adyacente a las lesiones parenquimatosas³³, describiéndose como rara la presencia de derrame pleural, que no se observó en ninguno de nuestros casos. La enfermedad fue con más frecuencia unilateral (67%) que bilateral (33%), al igual que se describe en otros estudios^{24,33,34}. La diseminación broncogena, en nuestro estudio, fue poco frecuente (17,9%).

Si bien se han descrito algunas diferencias con la radiografía propia de la tuberculosis pulmonar^{33,34}, éstas son sutiles y desde luego no ayudan en la práctica a diferenciar entre ambos diagnósticos cuando se está considerando individualmente cada caso.

Analítica

En la mayoría de los casos (90%) la VSG se encontraba elevada (media 56). En 4 casos (10%) la VSG fue normal. En la hematimetría destaca la anemia, que se dio en el 35% de los pacientes. Se presentó leucocitosis en el 20% de los casos. Dos pacientes tuvieron hiponatremia que no se relacionó con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Microbiología

El diagnóstico de certeza precisa cultivos e identificación. Con la tinción de Zielh-Neelsen la morfología de los BAAR (bacilos algo más largos y gruesos que los tuberculosos) puede orientar, si bien en la práctica este dato es poco útil. La mayoría de los cultivos positivos se obtienen en un período de 2-4 semanas, igual que los de *Mycobacterium tuberculosis*.

Ante el hallazgo de *M. kansasii* en secreciones respiratorias ha de descartarse la situación de colonización. En concreto se estima que entre el 75 y el 97% de aislamientos en pacientes VIH negativos corresponden a casos de enfermedad^{26,35}. En nuestro estudio el 86% de los aislamientos los consideramos indicativos de enfermedad. Obtuvimos baciloscopia directa positiva (esputo o BAS) en el 76,9% de los casos y en la mayoría de ellos (92%) el esputo fue muestra suficiente.

Los antibiogramas demuestran un patrón de resistencias bastante común, lo que ha sido descrito también en otros estudios^{8,20}. *M. kansasii* es, en general, sensible a

J. GARRÓS GARAY ET AL.- ENFERMEDAD PULMONAR POR *MYCOBACTERIUM KANSASII*. ANÁLISIS DE 39 CASOS

concentraciones altas de H (1 g/ml), fácilmente alcanzables en el suero con las dosis habituales y resistente a concentraciones bajas (0,2 g/ml). Es sensible en la mayoría de los casos a R y a E. En un porcentaje importante de casos es resistente a la SM, especialmente a concentraciones bajas y casi siempre lo es a la Pz.

Aunque la relación entre la susceptibilidad *in vitro* y la respuesta clínica no es tan clara como en la tuberculosis, los antibiogramas tienen una utilidad práctica mayor que en el resto de las micobacterias ambientales. Deben realizarse al menos frente a la rifampicina inicialmente a todos los pacientes³. En casos de fracaso bacteriológico o de recaídas se deben hacer antibiogramas empleando la metodología antituberculosa estándar³. Se han descrito resistencias adquiridas durante el tratamiento a la R, H y a E con resultados terapéuticos fallidos^{36,37}.

Tratamiento

La pauta establecida de tratamiento una vez confirmado el diagnóstico fue, salvo excepciones, H, R y E, durante un año, siguiendo la normativa SEPAR³⁸. En los pacientes que han iniciado el tratamiento con la pauta habitual para la tuberculosis (H, R y Pz) se retira la Pz y se añade el E una vez se identifica a partir del cultivo *M. kansasii*. El fármaco fundamental en el tratamiento de la enfermedad es la rifampicina³⁹⁻⁴². Cuando ésta se introdujo en la terapéutica aumentó notablemente la eficacia de la misma, acortándose su duración, incrementando significativamente la tasa de negativización del esputo y disminuyendo el índice de fracasos y recaídas. No hay unanimidad en cuanto a la duración del tratamiento. Así, la British Thoracic Society preconiza un tratamiento con R y E (15 mg/kg de peso) durante 9 meses en el caso de pacientes inmunocompetentes (entre 15 y 24 meses para los inmunodeprimidos)⁴³, y la ATS aconseja 18 meses (con al menos 12 meses de cultivos negativos) con H, R y E³. En España la normativa SEPAR indica un año de tratamiento con H, R y E³⁸, pauta cuya eficacia ha sido demostrada^{39,42,44}. En general, se puede afirmar que todas las pautas que se emplean actualmente consiguen una rápida negativización de los cultivos y que con las más prolongadas se logra un menor índice de recaídas.

En caso de intolerancia o resistencia a uno de los 3 fármacos fundamentales citados, puede sustituirse por claritromicina^{36,45}, ciprofloxacino⁴⁵, ofloxacino^{39,45}, sulfametoxazol³⁷ o amicacina³⁷, a los que *M. kansasii* es sensible *in vitro*. No obstante, su eficacia clínica debe ser confirmada.

En el caso de resistencia a la rifampicina adquirida durante su empleo, se ha propuesto el uso de isoniacida a dosis altas (900 mg/día), piridoxina (50 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día) y sulfametoxazol (1 mg tres veces al día) hasta que el paciente tenga cultivos negativos durante 12-15 meses^{36,37}.

La cirugía en la actualidad parece tener un papel muy poco relevante en el manejo de las formas pulmonares de esta enfermedad³ y nunca será una alternativa a la quimioterapia, pudiendo plantearse únicamente cuando ésta fracasa.

El 93,4% de los pacientes toleraron bien la medicación. El 7,8% presentaron hepatotoxicidad, que se resolvió con la suspensión temporal de la medicación y progresiva reintroducción admitiendo finalmente la pauta medicamentosa establecida inicialmente. Pese a la duración prolongada del tratamiento la tolerancia se describe como buena²⁴. Existió incumplimiento terapéutico en un caso (2,5%).

Dada la creciente incidencia en nuestro medio de la enfermedad por *M. kansasii* y la imposibilidad de diferenciarla clínica y radiográficamente de la tuberculosis, nos planteamos en pacientes con baciloscopia directa positiva iniciar el tratamiento con H, R, Pz y E, en espera de que los cultivos nos determinen el tipo de micobacteria para ajustar el mismo⁴⁶.

Evolución

Clínica. De los 36 pacientes de los que disponemos datos de su evolución, ocho (22%) fallecieron en el transcurso del tratamiento y en ninguno de ellos creemos que la causa fundamental haya sido la propia micobacteriosis, sino los procesos asociados que padecían, en especial enfermedades broncopulmonares que cursaban con insuficiencia respiratoria crónica y neoplasias. La mortalidad es alta en muchas series^{20,24}, aunque se relaciona más con la enfermedad de base²⁴. El resto de los pacientes (a excepción del que abandonó el tratamiento) evolucionaron satisfactoriamente con rápida regresión de su sintomatología respiratoria y general.

Radiológica. En general, fue satisfactoria, si bien debe consignarse que en el 33% de los pacientes con cavidades (no secundarias a una tuberculosis previa) no se consiguió el cierre de las mismas, quedando constituida tal tipo de lesión como residual. En la serie de Banks, esta circunstancia se dio en el 13%²⁴. La persistencia de este tipo de cavidades puede originar en el futuro complicaciones tales como infección piógena, hemoptisis, mayores probabilidades de reactivación de la micobacteriosis y colonización aspergilar (aspergiloma).

Microbiológica. La evolución microbiológica fue buena, consiguiéndose una rápida negativización de los cultivos (como media en 2 meses). En un caso se produjo fracaso bacteriológico (2,7%) y en 4 casos recaída (15,3%), cifra superior a la obtenida en otros estudios en los que también se emplearon tratamientos cortos y en los que la tasa de recaída osciló entre el 2,5 y 10%⁴²⁻⁴⁴. Los citados estudios, no obstante, tienen períodos de observación muy diferentes.

A modo de conclusión podemos afirmar que existe un aumento de la incidencia de enfermedad por *M. kansasii* en nuestro hospital, al igual que en la provincia de Vizcaya, lo cual obliga a una vigilancia epidemiológica de este proceso. Por otra parte, se hacen necesarios estudios que incluyan aspectos de biología molecular, que parecen imprescindibles para el mejor conocimiento patogénico y epidemiológico de esta enfermedad. Finalmente, la alta tasa de recaídas encontrada en nuestro estudio nos obliga a una evaluación de la duración de la pauta de tratamiento y al seguimiento de los pacientes una vez finalizado el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz J, Mantesola JM, Ausina V, Sauret J. Recomendaciones SEPAR: nomenclatura y clasificación de las micobacterias. Arch Bronconeumol 1998; 34: 154-157.
2. ATS. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 940-953.
3. ATS. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. This official Statement of American Thoracic Society was approved by the Board of Directors March 1997. Medical section of the American Lung Association. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156 (Supl): 1-25.
4. Nolte FS, Metchock B. *Mycobacterium*. En: Murray PR, editor. Manual of clinical microbiology (6.ª ed.). Washington: AMS, 1995; 400-437.
5. Lebrun L, Espinasse F, Poveda JD, Vincent-Levy-Frebault V. Evaluation of nonradioactive DNA probes for identification of mycobacteria. J Clin Microbiol 1992; 30: 2476-2478.
6. Canetti G. Mesures de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par le méthode des proportions. Rev Tuberc 1963; 27: 217-272.
7. Memoria de 1995, 1996, 1997 y 1998 de la Unidad de Vigilancia Epidemiología de Vizcaya.
8. Echevarría MP, Martín G, Pérez J, Urkijo JC. Enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii*. Presentación de 27 casos (1988-1992). Enferm Infecc Microbiol Clin 1994; 12: 280-284.
9. Chobot S, Maliys J, Sebyakovya H, Pelikyan M, Zatloukal O, Paliycka P, Kocurovya D. Endemic incidence of infections caused by *Mycobacterium kansasii* in the Karvinya district in 1968-1995. Cent Eur J Public Health 1997; 4: 164-173.
10. Lamdem K, Watson JM, Knerer G, Ryan MJ, Jenkins PA. Opportunist Mycobacteria in England and Wales 1982 to 1994. Commun Dis Rep CDR Rev 1996; 6: 147-151.
11. Bloch K, Zwerling L, Pelcher M, Hahn J, Gerberding J, Ostroff S et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5 years, population-based study. Ann Intern Med 1998; 129: 698-704.
12. Sakatani M. Nontuberculous mycobacteriosis; the present status of epidemiology and clinical studies. Kekkaku 1999; 74: 377-384.
13. Akita Y, Nishio M, Maeno K, Yamada Y, Mase Y, Yoshikawa K. Nontuberculous mycobacterial disease in a general hospital. Kekkaku 1999; 74: 107-113.
14. Tsukamara M, Kita N, Shimoide H, Arakawa H, Kuze A. Studies on the epidemiology of nontuberculous mycobacteriosis in Japan. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1280-1284.
15. Bittner MJ, Horowitz EA, Safranck TJ, Preheim LC. Emergence of *Mycobacterium kansasii* as the leading mycobacterial pathogen isolated over a 20 year period at a midwestern Veterans Affairs. Hospital Clin Infect Dis 1996; 22: 1109-1111.
16. De March P, Planells I. Micobacterias no tuberculosas en Barcelona (II). Micobacteriosis pulmonar. Rev Clin Esp 1984; 175: 187-194.
17. Martín N, González T, Fernández F. Micobacteriosis. Presentación de 38 casos. Med Clin (Barc) 1985; 84: 651-654.
18. Hernández S, Sauret J, Ausina V, Condom MJ, Rodríguez G, Lluquin M. Enfermedad por micobacterias ambientales oportunistas. Revisión de 35 casos. Med Clin (Barc) 1990; 95: 53-56.
19. Rufi G, González J. Fiebre y cavitación pulmonar en una mujer de 22 años con neumotórax de repetición. Med Clin (Barc) 1995; 105: 428-435.
20. Martínez 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.
21. Woliinsky E, Rynearson TK. Mycobacteria in soil and their relation to disease-associated strains. Am Rev Respir Dis 1968; 97: 1032-1037.
22. Alcaide F, Richter I, Bernasconi C, Springer B, Hagenau C, Schulze-Robbecke R et al. Heterogeneity and clonality among isolates of *Mycobacterium kansasii*. Implications for epidemiological and pathogeneity studies. J Clin Microbiol 1997; 35: 1959-1964.
23. Steadman JE. High-catalase strains of *Mycobacterium kansasii* isolated from water in Texas. J Clin Microbiol 1980; 11: 496-498.
24. Banks J, Hunter AM, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Pulmonary infection with *Mycobacterium kansasii* in Wales 1970-79: review of treatment and response. Thorax 1983; 38: 271-274.
25. Evans SA, Colville A, Evans AJ, Crips AJ, Jhonston ID. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. Thorax 1996; 51: 1248-1252.
26. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE. The epidemiology of non tuberculous mycobacterial disease in the United States. Results from a national survey. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1007-1014.
27. Wolinsky E. State of art: nontuberculous mycobacteria and associated diseases. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 107-159.
28. Falkinham JO. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 177-215.
29. Urkijo JC, Montejo M, Aguirrebengoa K, Urra E, Aguirre C. Enfermedad por *Mycobacterium kansasii* en pacientes con infección por VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993; 11: 120-125.
30. Campo RE, Campo CE. *Mycobacterium kansasii* disease in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1997; 24: 1233-1238.
31. Woodring JH, Vandiviere H. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. J Thorac Imag 1990; 5: 64-76.
32. Wolinsky E. When is an infection disease? Rev Infect Dis 1981; 3: 1025-1027.
33. Evans AJ, Crisp AJ, Hubbard RB, Colville A, Evans SA, Johnston ID. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of radiological appearances with pulmonary tuberculosis. Thorax 1996; 51: 1243-1247.
34. Christensen EE, Dietz GW, Anh GH, 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.
35. Ahn CH, McLarty JW, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA. Diagnostic criteria for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium intracellulare*. Am Rev Respir Dis 1982; 125: 388-391.
36. Wallace RJ Jr, Dumber D, Brown BA, Onyi G, Dunlap R, Anh CH et al. Rifampicin-resistant *Mycobacterium kansasii*. Clin Infect Dis 1994; 18: 736-743.
37. Ahn CH, Wallace RJ Jr, Steele LC, Murphy DT. Sulfonamida-containing regimens for disease caused by rifampicin-resistant *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 10-16.
38. Vidal R, Rey R, Espinar A, De Marco P, Melero C, Pina JM et al. Grupo de trabajo de la SEPAR (Área TIR). Normativa sobre tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Barcelona: Doyma S.A., 1995.
39. Mizutani S. Chemotherapy of pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection. Kekkaku 1996; 71: 527-531.
40. Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, Thot EA, Silverblatt J. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. Rev Infect Dis 1981; 3: 1035-1039.
41. Ahn CH, Lowell JR, Anh S, Hurst GA. Chemotherapy for pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: efficacies of some individual drugs. Rev Infect Dis 1981; 3: 1028-1034.
42. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Hurst GA. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 1048-1050.
43. Jenkins PA, Banks J, Campbell JA, Smith AP. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection. A prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. Thorax 1994; 49: 442-445.
44. Sauret J, Hernández S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months chemotherapy. Tuberc Lung Dis 1995; 76: 104-108.
45. Kawahara S, Nagare H. Nontuberculous mycobacteriosis: the present status and in the future. The view of development of new drugs against nontuberculous mycobacterial infections. Kekkaku 1998; 73: 77-78.
46. Al Jarad N, Demertzis P, Jones DL, Barnes NC, Rudd RM, Gaya H et al. Comparison of characteristics of patients and treatment outcome for pulmonary non tuberculosis mycobacterial infections and pulmonary tuberculosis. Thorax 1996; 51: 137-139.