

Infecciones respiratorias por micobacterias ambientales

J.M. García García^a, J.J. Palacios Gutiérrez^b y A.A. Sánchez Antuña^a

^aSección de Neumología. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

^bUnidad de Referencia Regional de Micobacterias. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

Introducción

El tema motivo de esta revisión es complejo por las siguientes causas: no hay acuerdo en la denominación global de este grupo de micobacterias; se describen continuamente nuevas especies con diverso grado de patogenicidad; aun en el caso de que se conozca la capacidad patógena potencial de una determinada especie, hay que distinguir en cada paciente concreto si son causa de enfermedad, y por último, existen dificultades diagnósticas e incertidumbre en los tratamientos, tanto en los medicamentos a utilizar como en su duración. Intentaremos actualizar todas estas cuestiones teniendo en cuenta que hay revisiones generales excelentes y recientes tanto en la bibliografía nacional como extranjera, con toma de posiciones de diversas sociedades científicas¹⁻⁴.

Este grupo de micobacterias produce enfermedad pulmonar, ganglionar o diseminada, aunque se pueden afectar otros órganos, como tejidos blandos, huesos y aparato genitourinario¹. El objeto de esta revisión serán las infecciones respiratorias.

Definición y denominación

Al conjunto de especies del género *Mycobacterium* diferentes del grupo de *M. tuberculosis* y *M. leprae* se les ha denominado de diferentes formas⁵: micobacterias atípicas (para diferenciarlas de las típicas, es decir, *M. tuberculosis*, aunque no las diferencia como debería del grupo *M. leprae*), micobacterias no tuberculosas¹ (a pesar de que producen lesiones con tubérculos), micobacterias diferentes de las tuberculosas (*mycobacteria other than tuberculosis*, MOTT, término largo y de difícil traducción a nuestro idioma), micobacterias oportunistas² (término inadecuado, pues incluiría microorganismos que ni siquiera han demostrado potencial patógeno en humanos), micobacterias ambientales (se encuentran ampliamente diseminadas por el ambiente, si bien alguna descubierta en fechas recientes se ha encontrado en especímenes humanos y no en el ambiente⁶; no es un término habitual en la bibliografía en lengua inglesa). No hay acuerdo en la

denominación, que depende de la opinión de cada autor o sociedad científica. El grupo TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) aboga por: *a*) denominación binomial de forma sistemática y preferente (género y especie), y *b*) "micobacterias ambientales" (MA) para la denominación global del grupo³.

Epidemiología y patogenia

Las MA se encuentran en el ambiente: agua (incluida agua del grifo), suelo, polvo, leche, alimentos, pájaros y otros animales¹. Pueden habitar en superficies corporales y secreciones sin causar enfermedad, por lo que hasta la segunda mitad del siglo pasado su hallazgo se consideraba contaminación o colonización. Su importancia ha ido en aumento en relación con la mejora de los medios diagnósticos y la descripción de los cuadros clínicos que producen, así como por la predisposición a su desarrollo evidenciada en los pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁷.

No se sabe exactamente el mecanismo de desarrollo de enfermedad; se forman lesiones granulomatosas indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis*, por lo que se presume que la patogenia es similar. La infección pulmonar por MA se adquiere probablemente por inhalación de aerosoles procedentes del agua natural o de los sistemas de agua domésticos o de instituciones; otra vía de entrada es la digestiva, a través de la cual se puede desarrollar infección diseminada, incluida la pulmonar. No se conoce con qué frecuencia la enfermedad se produce por reactivación o por reinfección exógena. A pesar de que existe una alta prevalencia de reactividad cutánea a *M. avium*, la enfermedad es rara, por lo que se piensa que el sistema inmunitario es efectivo para contener y eliminar los microorganismos infectantes. La afectación pulmonar en las MA puede ocurrir en pacientes con otras enfermedades pulmonares previas o en inmunodeprimidos, aunque también se presenta en personas sin patología previa. Este grupo de micobacterias tiene poca contagiosidad entre personas, incluso si hay baciloscopia positiva, tal como se ha demostrado con estudios de ADN, serología y tests cutáneos. Esto tiene implicaciones prácticas, pues en el caso de que se haya diagnosticado a un paciente de tuberculosis, si

Correspondencia: Dr. J.M. García García.
Sección de Neumología. Hospital San Agustín.
Camino de Heros, 4. 33400 Avilés. Asturias. España.
Correo electrónico: josemaria.garciag@sespa.princast.es

Recibido: 23-6-2004; aceptado para su publicación: 29-6-2004.

posteriormente se demuestra una MA, se deben suspender tanto el estudio de contactos como el tratamiento de infección tuberculosa latente si se ha iniciado⁸.

La clasificación de las micobacterias de Runyon (tabla I), basada en sus características fenotípicas (crecimiento y pigmentación), si bien es antigua (1959) y, por lo tanto, no agrupa las micobacterias descubiertas más recientemente, sí es útil para clasificar las especies más importantes desde el punto de vista clínico. Además, se ha observado que en la mayoría de las nuevas micobacterias hay una gran correlación entre sus características genotípicas y las fenotípicas, formando árboles filogenéticos que agrupan a las diferentes micobacterias⁶.

El número de especies es muy grande y crece a medida que los medios de identificación mejoran⁶⁻⁹, pero existe un número limitado de especies que producen enfermedad, con mayor o menor incidencia según las diversas áreas geográficas. Los principales patógenos que causan enfermedad pulmonar son *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. xenopi*, *M. avium* complex, *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. celatum*, *M. asiaticum* y *M. szulgai*. En cuanto a *M. gordonae*, es una MA que se detecta como contaminante muy frecuentemente y que muy rara vez es un verdadero patógeno¹⁰. Las MA descritas recientemente tienen diversa capacidad patógena, son en general poco frecuentes y su descripción detallada sobrepasa el objeto de esta revisión⁶⁻⁹. Autores españoles han aislado y descrito 4 especies entre las nuevas MA: *M. gadium*¹¹, *M. alvei*¹², *M. brumae*¹³ y *M. mageritense*¹⁴.

Con respecto a los datos de España, se han recopilado los aislamientos (una especie por paciente) de MA existentes en los laboratorios de microbiología clínica del país, y desde 1976 a 1996 el número de MA aisladas fue aumentando paulatinamente, con un fuerte incremento en 1991. Cabe destacar que el 56,96% de todos los aislamientos de MA de 26 laboratorios correspondieron a los últimos 4 años del estudio, entre 1993 y 1996. Las 6 especies más frecuentes fueron *M. gordonae* (20,5%), *M. xenopi* (19,4%), *M. avium* complex (19,1%), *M. fortuitum* (10,5%), *M. kansasii* (6%) y *M. chelonae* (5,5%)¹⁵. En otro estudio español con 88 pacientes diagnosticados de enfermedades por MA entre 1989 y 1997, *M. kansasii* fue la MA con mayor prevalencia (54%), seguido de *M. avium* complex (40%); sin embargo, en los pacientes con infección por el VIH predominó *M. avium* complex (61%) y en los VIH negativos *M. kansasii* (76%)¹⁶. Por otro lado, al igual que ocurre en Gran Bretaña¹⁷, existen variaciones geográficas en la distribución de las MA en las diferentes regiones de España¹⁵.

Diagnóstico microbiológico

La contribución del laboratorio de microbiología al diagnóstico de las infecciones respiratorias por MA implica la detección y el aislamiento de las micobacterias, su identificación y la determinación de la sensibilidad a fármacos con actividad antimicobacteriana. Los especímenes respiratorios se tratan de la manera habitual: descontaminación-digestión, concentración mediante centrifugación, examen microscópico de las muestras con-

TABLA I
Clasificación de micobacterias que causan frecuentemente infecciones en humanos (Runyon, 1959)

<i>M. tuberculosis</i> complex
<i>M. tuberculosis</i>
<i>M. bovis</i>
<i>M. africanum</i>
<i>M. leprae</i>
Micobacterias de crecimiento lento (más de 7 días)
<i>M. kansasii</i> (fotocromógenos, grupo I de Runyon)
<i>M. marinum</i>
<i>M. gordonae</i> (escotocromógenos, grupo II)
<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. avium</i> complex (no cromógenos, grupo III)
<i>M. avium</i>
<i>M. intracellulare</i>
<i>M. scrofulaceum</i>
<i>M. terrae</i> complex
<i>M. ulcerans</i>
<i>M. xenopi</i>
Micobacterias de crecimiento rápido (grupo IV de Runyon)
<i>M. fortuitum</i>
<i>M. chelonae</i>
<i>M. abscessus</i>

Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am. 1959;43:273-90. Tomada de Griffith y Wallace⁷.

centradas teñidas por el método que mejor se adapte a cada laboratorio —los más habituales son: tinción fluorescente auramina-rodamina, Ziehl-Neelsen, Kinyoun (al microscopio las MA son indistinguibles del resto de micobacterias) e inoculación de los medios de cultivo. Las muestras deben inocularse simultáneamente en un medio sólido (tipo Löwenstein-Jensen, Coletsos o Middlebrook 7H10 o 7H11, etc.) y en un medio líquido, preferiblemente con sistema de lectura automatizado (BACTEC 460, BacTAlert 3D, MGIT, MB9000, ESP, etc.). Los medios de cultivo líquidos de lectura automatizada permiten mejorar el rendimiento diagnóstico hasta en un 25%¹⁸, detectan más tempranamente el crecimiento de las micobacterias, se evitan manipulaciones innecesarias y, asociados con técnicas de biología molecular, permiten una identificación más rápida de las micobacterias.

La identificación de las diferentes especies de micobacterias puede realizarse por:

1. Métodos fenotípicos convencionales^{6,19}: patrón de pigmentación, características de crecimiento y pruebas bioquímicas. Resultan complejos y extremadamente lentos (4 a 8 semanas) y el poder discriminatorio es muy limitado, ya que el patrón fenotípico puede ser común a más de una especie. Hasta hace poco más de una década era el método de referencia. Otros métodos se basan en el análisis de los perfiles de lípidos y/o ácidos micólicos por diferentes técnicas cromatográficas; aunque son más precisos, resultan complejos y caros, por lo que han quedado relegados a unos pocos laboratorios de referencia.

2. Métodos genotípicos^{6,19}. Esta denominación engloba diversas técnicas de biología molecular que utilizan como diana secuencias de ácidos nucleicos estables y bien conservadas en el género *Mycobacterium*. Las más estudiadas son el gen *hsp65* kd y el gen *16S* ARN ribo-

sómico. Son técnicas más precisas, mucho más rápidas y puede trabajarse directamente a partir de cultivos primarios, sean líquidos o sólidos. Entre ellas destacan: las sondas de ácidos nucleicos, que permiten identificar *M. tuberculosis* complex, *M. kansasii*, *M. avium-intracellulare* complex y *M. gordonae* en menos de 1 h; la hibridación reversa²⁰, que permite identificar en un solo paso y en unas 5 h hasta 16 especies micobacterianas y que puede evidenciar cultivos mixtos; el denominado PRA²¹—reacción en cadena de la polimerasa con análisis de patrones de restricción enzimática (*restriction enzyme pattern analysis*)—, que amplía hasta 34 el número de especies que pueden identificarse en un solo paso y en pocas horas, y por último, la secuenciación del gen *16S* ARN ribosómico^{22,23}, que actualmente se considera el método más adecuado para identificar micobacterias. No es necesaria la secuenciación completa del gen; la información contenida en su extremo 5' es suficiente para la identificación específica de la mayoría de las especies de micobacterias en un intervalo de 12 a 36 h. En el caso de que haya dificultades para identificar una MA, existen recursos de ayuda en Internet^{24,25}.

Clínica y radiología

M. kansasii

A diferencia de otras MA, no se encuentra en el suelo o agua de espacios naturales, sino en el agua del grifo, por lo que la enfermedad ocurre en zonas donde hay agua potable, más frecuentemente en medio urbano^{26,27}. La presentación clínica y radiológica de la afectación pulmonar, que es la más frecuente de esta MA²⁶, suele ser similar a la de la tuberculosis, ya que es la enfermedad por MA que más se le parece^{26,28}, con cavitaciones en un alto porcentaje (76%)²⁷. No obstante, existen diferencias radiológicas entre ambas, principalmente en la existencia de derrame pleural, que hace muy improbable la enfermedad por *M. kansasii*²⁹. Es más frecuente en varones^{27,30} y los factores predisponentes más comunes son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la tuberculosis pulmonar previa, el tabaquismo y alcoholismo, la neumoconiosis y la infección por el VIH²⁶; la probabilidad de presentar la enfermedad aumenta cuando se asocian estos 2 últimos factores^{31,32}. También se ha descrito mayor incidencia en personas con mala situación socioeconómica^{17,30}. En un 40% de los casos se diagnostica la enfermedad en personas inmunocompetentes y sin ningún factor de riesgo^{17,30}.

M. avium complex

M. avium complex (MAC) incluye 2 especies, *M. avium* y *M. intracellulare*, que producen una enfermedad pulmonar con síntomas variables e inespecíficos, cuyas 3 manifestaciones clínicas fundamentales son: a) enfermedad fibrocavitaria, preferentemente en varones fumadores de edad media o avanzada con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que clínica y radiológicamente se parece a la tuberculosis³³. Esta forma de presentación también se puede producir en personas sin factores predisponentes; b) desarrollo de enfermedad en áreas de bronquiectasias,

lo cual puede ocurrir en pacientes con tuberculosis previa que presentan nuevos infiltrados radiológicos o en pacientes con fibrosis quística³³, y c) presencia de nódulos y bronquiectasias, cuadro que aparece en mujeres mayores de 50 años, no fumadoras, sin enfermedad pulmonar previa e inmunocompetentes, con tos y nódulos pequeños en la radiografía de tórax que aumentan progresivamente³⁴ o bronquiectasias y nódulos³⁵. Esta forma de manifestarse la enfermedad puede ser difícil de diagnosticar y tiene un curso evolutivo progresivo, por lo que es necesario iniciar tratamiento^{34,36}. Es muy útil en este sentido realizar una tomografía axial computarizada (TAC) con el fin de poder demostrar la presencia de nódulos pulmonares, de bronquiectasias preferentemente en el lóbulo medio o llingula, así como de hiperinsuflación pulmonar^{37,38}. Asimismo, se han descrito otras formas de presentación. En una serie se ha observado una incidencia elevada de escoliosis y *pectus excavatum* en la infección por MAC en comparación con pacientes con tuberculosis y con la población general³⁹. Otra forma clínica es el síndrome de Lady Windermere, que ocurre en mujeres de edad avanzada con alteraciones (bronquiectasias o nódulos) en la llingula o lóbulo medio⁴⁰. Para finalizar, la enfermedad por MAC se puede presentar como una neumonitis por hipersensibilidad o alveolitis alérgica extrínseca en el llamado *hot tub lung*, que se relaciona con el agua de las bañeras; produce una enfermedad que en algunos casos mejoró con esteroides y en otros con antibióticos, por lo que no está claro si la patogenia es infecciosa, inmunológica o ambas^{41,42}.

Micobacterias de crecimiento rápido

Son saprofitos ambientales ampliamente distribuidos en la naturaleza y capaces de resistir ambientes de extrema dureza en cuanto a condiciones de temperatura y nutrición. Se han aislado en el suelo, polvo, agua, animales terrestres y acuáticos, ambiente hospitalario y reactivos contaminados⁷. Destacamos 3 especies no productoras de pigmento: *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*. Las 2 primeras son las que con mayor frecuencia causan enfermedad pulmonar (*M. abscessus*: 82%; *M. fortuitum*: 13%). Hay un predominio de mujeres (65%) con edad media de 58 años y de no fumadores (66%), con períodos prolongados desde el inicio de los síntomas (tos) hasta el diagnóstico; radiológicamente se presentan como infiltrados intersticiales o intersticioalveolares o reticulonodulares en lóbulos superiores (88%), con afectación bilateral en un 77% y cavitación en un 16%. Como factores predisponentes destacan la existencia de enfermedad previa por micobacterias (tuberculosis principalmente), la coexistencia de infección por *M. avium*, la fibrosis quística y las enfermedades gastrointestinales que causan vómitos; en un 32% no se encuentra factor predisponente⁴³. En la TAC pueden presentar bronquiectasias y nódulos similares a los descritos en *M. avium*⁴⁴, tal como se refiere en la afectación pulmonar por *M. chelonae*⁴⁵. Al igual que en otras enfermedades por MA, pueden existir manifestaciones atípicas, tales como la presencia de un nódulo pulmonar solitario, similar a un caso descrito en nuestro país⁴⁶.

M. terrae

Esta micobacteria, descubierta en el año 1950, forma parte del complejo *M. terrae* complex, en el que también se incluyen *M. triviale* y *M. nonchromogenicum* (grupo III de Runyon). Aunque en un principio se consideró que no era patógena, se ha visto que puede causar enfermedad principalmente en las articulaciones (tenosinovitis). Hay afectación pulmonar en un 26% de los casos (14 pacientes de un total de 54 casos descritos en una revisión reciente⁴⁷, con un caso adicional descrito en España⁴⁸). La infección pulmonar puede causar un proceso cavitario con demostración de granulomas caseificantes en las muestras tisulares. En un 44% de los pacientes con enfermedad por *M. terrae* complex no se encuentran factores predisponentes.

M. xenopi

Descubierto en 1959, se encuentra en el agua caliente y es un contaminante frecuente de los laboratorios. También se ha aislado en broncoscopios. Se han descrito casos de enfermedad pulmonar y puede causar infecciones nosocomiales. La enfermedad afecta especialmente a pacientes varones con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (75%) y produce alteraciones radiológicas entre las que predominan nódulos o masas, así como lesiones cavitadas en lóbulos superiores que pueden ser indistinguibles de las de la tuberculosis^{9,49,50}. En los últimos años se han incrementado los aislamientos de esta micobacteria debido a la mejora en los medios de cultivo⁵¹; dado que además de ser contaminante puede ser patógeno, su aislamiento deberá interpretarse en el contexto clínico adecuado, ya que puede ser causa de enfermedad, la cual especialmente en los pacientes con Sida, puede ser grave y progresiva⁵²⁻⁵⁴.

M. malmoense

Descrito en Suecia en 1977, causa enfermedad pulmonar. La mayor parte de los casos publicados corresponden al Reino Unido y Escandinavia^{55,57}, y es menos frecuente en Estados Unidos.^{58,59} En una serie reciente, un 56% de los pacientes tenían factores predisponentes pulmonares (enfisema, asma, tuberculosis antigua) y en la radiografía un 74% presentaban cavitación, con afectación unilateral en un 52%⁵⁵. Las alteraciones radiológicas observadas en esta enfermedad no se diferencian de las de la tuberculosis⁶⁰.

Micobacterias ambientales y sida

La enfermedad por MAC fue una de las primeras infecciones oportunistas que se describieron en los comienzos del sida. Era una infección fundamentalmente diseminada (con afectación pulmonar en un 5-15%) que se correlacionaba con el número de linfocitos CD4 que tenían los pacientes (una cifra en general menor de 50 células/ μ l se asociaba con la aparición de enfermedad diseminada). Asimismo, la enfermedad se relacionaba con la existencia de una concentración plasmática superior a 100.000 copias/ml de ARN del VIH^{61,62}. Con el resto de las MA ocurría un hecho similar: la frecuencia de enfermedad diseminada era superior cuanto mayor

era la inmunodepresión (aproximadamente un 20% de enfermedad diseminada por *M. kansasii*)⁶²; en este sentido, hay que tener en cuenta que, a mayor intensidad de la inmunodepresión, aumenta la probabilidad de que el hallazgo de una MA tenga significación clínica y precise tratamiento⁵².

Una vez que se inician los tratamientos antirretrovirales, tanto la incidencia de enfermedad por MA como la proporción de enfermedad diseminada decrecen de forma importante, lo que se relaciona con el aumento de las cifras de CD4 tras el tratamiento⁶³.

Otro aspecto a destacar es la aparición del llamado "síndrome de reconstitución inmunitaria", que consiste en que, tras el inicio del tratamiento antirretroviral y una vez recuperada la respuesta inmunitaria, aparece una infección por MA (también se ha descrito con *M. tuberculosis*, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C). Este hecho se interpreta como una reacción inmunitaria a un patógeno específico en respuesta a una infección presente previamente, pero que no se detectaba clínicamente. La clínica suele ser leve (fiebre y linfadenopatía que aparece en cualquier lugar en el que la infección estuviese latente) y en la mayor parte de los casos se resuelve al continuar el tratamiento antirretroviral. En ocasiones puede ser necesario administrar corticoides. La enfermedad aparece a las pocas semanas de iniciarse el tratamiento, aunque puede presentarse hasta un año después⁶².

Micobacterias y fibrosis quística

La fibrosis quística se describe como un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad por MA, aunque la prevalencia de MA en el esputo de estos pacientes varía según las series (del 4 al 19%)⁶⁴. En un estudio prospectivo reciente se describe que el 13% de los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años tenían MA en esputo, la mayoría de las veces MAC (72%) y *M. abscessus* (16%). Mediante estudios moleculares los autores demuestran que no hay transmisión entre los pacientes ni adquisición nosocomial que pueda explicar la alta tasa de prevalencia de MA. Un 20% de los enfermos con algún cultivo positivo (el 3% de todos los casos estudiados) cumplía criterios de enfermedad de la American Thoracic Society (ATS). Por otro lado, de los pacientes en los que se aisló alguna MA, más del 25% tenía baciloscopia positiva y un 13% tenía los 3 cultivos de esputo positivos. Los autores del estudio no aportan conclusiones acerca del significado clínico de estos hallazgos y barajan la hipótesis de que la enfermedad que presentan es leve y que progresaría con el tiempo, ya que los pacientes con MA en el esputo tenían más edad⁶⁵. Por todo lo comentado, el diagnóstico de enfermedad en estos enfermos es difícil, por lo que se recomienda que, si un paciente con cultivos positivos, a pesar de un tratamiento convencional adecuado de su enfermedad de base, continúa deteriorándose clínicamente (síntomas, función pulmonar, radiología), se ha de valorar iniciar tratamiento de enfermedad por MA; por el contrario, si no hay síntomas de enfermedad y el paciente se mantiene estable, se puede optar por realizar un seguimiento clínico⁶⁴.

Diagnóstico

Las enfermedades pulmonares por MA están causadas por diferentes especies de micobacterias, que a su vez difieren tanto en el espectro de virulencia como en las formas de presentación clínica. A todo ello se unen grados de susceptibilidad diferentes por parte del huésped⁶⁶. Además, cuando existe una enfermedad pulmonar de base no es fácil distinguir si los síntomas derivan de ésta o están provocados por la MA. Por todo ello, es difícil tener unas normas diagnósticas que resuelvan todos los casos, aunque la ATS ha publicado una normativa ampliamente aceptada¹ (tabla II). Por otro lado, estas normas se basan en la experiencia adquirida con las MA más frecuentes (MAC, *M. kansasii*, *M. abscessus*) y, aunque no está probado, se da por sentado que sirven para el resto de las MA⁶⁶. En el caso de que se haya aislado una MA en un solo esputo, resulta problemático aplicar la normativa diagnóstica de la ATS (puesto que no existe una pauta para interpretar un aislamiento único en esputo). Este problema se plantea en un estudio

TABLA II
Diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales

1. Criterios clínicos
a) Signos o síntomas compatibles (tos y astenia, los más frecuentes; en enfermedad avanzada puede haber fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro de la situación clínica si hay enfermedad de base, y
b) Descartar otra enfermedad que justifique la clínica o tratamiento adecuado de otra enfermedad con empeoramiento de los signos/síntomas
2. Criterios radiológicos
a) Cualquiera de las siguientes alteraciones (con evidencia de progresión si hay alteraciones de más de un año de evolución): Infiltrados con/sin nódulos Cavitación Nódulos múltiples
b) Cualquiera de las siguientes alteraciones en TACAR Nódulos pequeños múltiples Bronquiectasias multifocales con/sin nódulos pulmonares pequeños
3. Criterios microbiológicos
a) Al menos 3 muestras (esputos/aspirado bronquial) en un año 3 cultivos positivos con baciloscopia negativa 2 cultivos positivos si 1 baciloscopia positiva
b) Si sólo hay un aspirado bronquial sin posibilidad de obtener esputos Cultivo positivo con 2+, 3+ o 4+ de crecimiento (con 1+ es suficiente en inmunodepresión grave. Lo mismo en VIH positivo con CD4 < 200 y excluyendo <i>M. avium</i> complex)
Cultivo positivo con 2+, 3+ o 4+ en baciloscopia; 0 a 4+ según grado de crecimiento en cultivo o de número de bacilos en baciloscopia
c) Biopsia tisular Crecimiento de biopsia bronquial o pulmonar Granuloma o baciloscopia positiva en biopsia pulmonar con 1 o más cultivos positivos en esputo o aspirado bronquial Crecimiento de tejido extrapulmonar
Para el diagnóstico se han de cumplir los 3 criterios (clínico, radiológico y microbiológico)

TACAR: tomografía axial computerizada de alta resolución; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.
Tomada de la American Thoracic Society¹.

reciente sobre enfermedad pulmonar por *M. kansasii* en mineros de Sudáfrica con y sin infección por el VIH, en el que solamente el 27% de los pacientes cumplían los criterios de la ATS, puesto que el resto tenía cultivos en un solo esputo; en los pacientes con un aislamiento único de *M. kansasii*, si además existían datos clínicos y radiológicos, iniciaban tratamiento³¹. Ello no quiere decir que en un paciente con un aislamiento único sin clínica o radiología compatibles se haya de iniciar el tratamiento; los casos problemáticos se han de resolver con el buen juicio clínico del médico con experiencia en estas enfermedades, con la consulta a expertos o con el seguimiento periódico⁶⁶.

Otro aspecto difícil es el referente al término “colonización”, que se ha usado cuando se aíslan MA de secreciones humanas sin poder demostrar enfermedad pulmonar⁶⁷. Se ha de evitar su uso sobre todo en los pacientes con *M. avium*, pues en ellos se han demostrado formas no habituales de presentación, tal como se ha comentado en el apartado de manifestaciones clínicas (de hecho, se han demostrado lesiones granulomatosas en las bronquiectasias de pacientes con *M. avium*)⁶⁸. Por todo ello, en pacientes con *M. avium* en los cultivos se debe buscar alteraciones pulmonares, principalmente bronquiectasias en la TAC, y en los enfermos con bronquiectasias de causa no conocida se deben realizar cultivos para descartar enfermedad por *M. avium*⁶⁹. En definitiva, el hallazgo de MA en los cultivos nos obliga a descartar la posibilidad de que exista realmente una enfermedad de base, y en los casos en que se haya demostrado la presencia de cultivos de MA sin enfermedad aparente, se puede optar por realizar un seguimiento periódico.

Podríamos concluir que la relevancia del aislamiento en secreciones o tejidos humanos depende del tipo de espécimen en el que se aísla, del número de aislamientos, del grado de crecimiento y de la identidad de la micobacteria. Todo ello se ve influido por el tipo de presentación clínica, pues en pacientes inmunodeprimidos, o en el caso de las infecciones pulmonares, la presencia de alteraciones preexistentes favorece el desarrollo de enfermedad.

Tratamiento

Una vez realizado el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA, según los criterios expuestos previamente, el tratamiento va a depender fundamentalmente de la especie de micobacteria aislada, así como de la extensión de la enfermedad y del estado inmunitario del paciente. Aunque algunas sociedades médicas han publicado guías, como la ATS¹, la British Thoracic Society (BTS)² y la SEPAR⁷⁰, no existe consenso respecto al tratamiento óptimo de las MA, tanto por el escaso número de estudios controlados y aleatorizados, como por las limitaciones y discordancia que hay entre las pruebas de sensibilidad *in vitro* a los fármacos antituberculosos, que con frecuencia presentan resistencias y con los que, en cambio, se obtiene una buena respuesta clínica⁷¹⁻⁷⁴. La utilización de un tratamiento apropiado, definido según las guías de la ATS y BTS, se asoció con un número superior de éxitos (74%) respecto a la situa-

TABLA III
Tratamiento de las enfermedades producidas por micobacterias ambientales

Especie de micobacteria	Forma clínica	Tratamiento de elección	Fármacos alternativos
<i>M. kansasii</i>	Pulmonar	Rifampicina (o rifabutina) + etambutol + isoniacida	Claritromicina Sulfametoxazol Estreptomina Amikacina
	Diseminada	Rifampicina (o rifabutina) + etambutol + isoniacida	Claritromicina Sulfametoxazol Estreptomina Amikacina
<i>M. avium</i> complex	Pulmonar	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial	Isoniacida Estreptomina Amikacina Fluoroquinolonas Clofazimina Etionamida
	Diseminada	Claritromicina o azitromicina + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial	Estreptomina Amikacina Fluoroquinolonas Clofazimina
<i>M. xenopi</i>	Pulmonar	Macrólido + rifabutina o rifampicina + etambutol ± aminoglucósido en la fase inicial	Fluoroquinolonas
<i>M. malmoense</i>	Pulmonar	Rifampicina + etambutol + ζmacrólido o fluoroquinolona?	
<i>M. simiae</i>	Pulmonar	Claritromicina + etambutol + rifampicina + estreptomina	
<i>M. szulgai</i>	Pulmonar	Claritromicina + etambutol + rifampicina + estreptomina	
<i>M. terrae</i>	Pulmonar	Claritromicina + etambutol + rifampicina	
<i>M. asiaticum</i>	Pulmonar	Rifampicina + etambutol + aminoglucósido + isoniacida o pirazinamida	
<i>M. fortuitum</i>	Pulmonar	Según pruebas de sensibilidad elegir 2 fármacos orales a los que es sensible (fluoroquinolonas, macrólidos, sulfonamida, doxiciclina, minociclina)	Amikacina Cefoxitina Imipenem
<i>M. abscessus</i> , <i>M. chelonae</i>	Pulmonar	Según pruebas de sensibilidad, claritromicina + 1 o 2 agentes parenterales (amikacina/tobramicina, cefoxitina, imipenem)	Fluoroquinolonas Doxiciclina

ción previa a la existencia de estas recomendaciones (24%)¹⁷. El resumen de los tratamientos más aceptados para la enfermedad por MA se expone en la tabla III.

Respecto a las pruebas de sensibilidad antimicrobiana, con las limitaciones que presentan y la dificultad de interpretarlas, existen recomendaciones sobre su realización^{1,4}, las cuales pueden diferir entre los diferentes grupos o especies de MA. No se recomienda la realización sistemática de pruebas en todas las MA, pero puede haber circunstancias que aconsejen pruebas de sensibilidad, tales como disponer de datos basales que serían útiles si el paciente no responde al tratamiento o cuando hay recaída. Respecto a MAC, es un tema controvertido cuándo y cómo realizar las pruebas de sensibilidad⁷¹. Dado que la mayoría de las cepas de MAC son resistentes a las concentraciones bajas de isoniacida, rifampicina, etambutol y estreptomina que se emplean en las pruebas para *M. tuberculosis*, no se recomienda su utilización. Se han analizado otros fármacos: macrólidos, quinolonas, rifabutina, amikacina y clofazimina, pero, debido a la dificultad de interpretar los resultados, no se aconseja su empleo en tratamientos iniciales; la única indicación sería realizar pruebas de sensibilidad a macrólidos en muestras de pacientes que recibieron profilaxis o tratamiento previo con ellos⁷⁵. *M. kansasii* es inicialmente sensible a rifampicina, pero puede desarrollar

resistencia adquirida, por lo que se recomienda realizar pruebas de sensibilidad a rifampicina al inicio del tratamiento y si se produce un fracaso o recaída; cuando existan cultivos con cepas resistentes a rifampicina, se recomiendan pruebas de sensibilidad a los nuevos macrólidos, quinolonas, aminoglucósidos y sulfonamidas^{76,77}. En el caso de otras micobacterias de crecimiento lento, las pruebas de sensibilidad pueden ser útiles y tener valor orientativo, y deben incluir macrólidos, quinolonas, rifampicina, aminoglucósidos, isoniacida y sulfonamidas^{1,4}. Para micobacterias de crecimiento rápido se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en todos los aislamientos clínicamente significativos, así como en casos de fracaso o recaída. No se realizarán frente a antituberculosos de primera línea; se utilizarán otros agentes antibacterianos que incluyan: amikacina, fluoroquinolonas, macrólidos, doxiciclina, cefoxitina, imipenem y sulfonamidas.

Tratamiento de la infección por *M. kansasii*

La rifampicina es el fármaco fundamental frente a la infección por *M. kansasii*, ya que con su introducción se logró aumentar de forma significativa la eficacia de los tratamientos, acortar su duración, incrementar la tasa de negativización de los esputos, cercana al 100% a

TABLA IV
Antirretrovirales y rifamicinas. Recomendaciones y ajuste de dosis

Inhibidores de la proteasa	Rifabutin	Rifampicina
Indinavir	↓ dosis a 150 mg/día o 300 mg 3 veces por semana	Contraindicada
Nelfinavir	↓ dosis a 150 mg/día o 300 mg 3 veces por semana	No recomendada
Amprenavir y fosamprenavir	↓ dosis a 150 mg/día o 300 mg 3 veces por semana si CD4 < 100/μl	No recomendada
Atazanavir	↓ dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana si CD4 < 100/μl	No recomendada
Lopinavir	↓ dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana	No recomendada
Ritonavir	↓ dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana si CD4 < 100/μl	No recomendado si ritonavir es el único inhibidor de la proteasa
Saquinavir	Contraindicada excepto si ritonavir/saquinavir ↓ dosis a 150 mg/día o 150 mg 3 veces por semana. si CD4 < 100/μl	Contraindicada excepto si ritonavir/saquinavir: 400/400 mg 2 veces al día R 600 mg/día o 3 veces por semana
INNTI	Rifabutin	Rifampicina
Nevirapina	No precisa ajustar dosis	No recomendada pero, si se emplea, monitorizar
Delavirdina	No recomendada	Contraindicada
Efavirenz	↑ dosis a 450-600 mg/día o 600 mg/ 3 veces por semana	No precisa ajuste de dosis Considerar ↑ efavirenz a 800 mg/día

INNTI: inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa; R: rifampicina.

los 4 meses, y reducir los fracasos y recaídas a un 1%^{78,79}. Las cepas no tratadas, “salvajes”, de *M. kansasii* suelen ser sensibles *in vitro* a rifampicina, rifabutin, isoniácida, etambutol, etionamida, amikacina, estreptomycin, claritromicina, fluoroquinolonas y sulfametoxazol a concentraciones que se alcanzan fácilmente en suero a dosis terapéuticas^{27,76-78,80}; en general, son resistentes a pirazinamida, capreomicina y ácido paraaminosalicílico. Actualmente existe discrepancia en las recomendaciones oficiales de las sociedades médicas en cuanto al tratamiento: la ATS indica un tratamiento con rifampicina (600 mg/día), isoniácida (300 mg/día) y etambutol (25 mg/kg/día los 2 primeros meses, y luego 15 mg/kg/día) durante 18 meses con al menos 12 meses de cultivos de esputo negativos¹; la BTS aconseja tratamiento de 9 meses con rifampicina (600 mg/día, o bien 450 mg/día si menos de 50 kg) y etambutol (15 mg/kg/día) en pacientes inmunocompetentes y prolongarlo durante 15-24 meses o hasta que los esputos sean negativos durante 12 meses en pacientes con inmunodepresión²; por su parte, la SEPAR recomienda 12 meses de tratamiento con rifampicina, isoniácida y etambutol⁷⁰. Hay estudios de tratamientos cortos, entre 9 y 12 meses, que obtienen unos resultados similares en cuanto a negativización de los cultivos de esputo, pero con un porcentaje de recaídas, que varía entre el 2,5 y el 15,3%^{27,79,81-83}, superior a los observados con tratamientos más prolongados. Muchos expertos consideran importante para el éxito del tratamiento el hecho de que se obtengan cultivos negativos durante al menos 12 meses²⁶. En caso de intolerancia a alguno de estos fármacos, se recomienda la claritromicina como alternativa por su buena actividad *in vitro* frente a *M. kansasii* y la excelente actividad que tiene *in vivo* frente a otras MA^{4,22,84}. Pacientes que desarrollan resistencia a la rifampicina se han tratado con buen resultado (un 90% de conversión de esputos y un

8% de recaídas) utilizando un régimen con dosis altas de isoniácida (900 mg/día con 50 mg de piridoxina), etambutol (25 mg/kg/día), sulfametoxazol (1 g, 3 veces al día) y estreptomycin o amikacina (los 2 o 3 primeros meses) hasta conseguir 12-15 meses de cultivos negativos^{76,77}. La inclusión de claritromicina en el régimen mencionado podría obviar la fase inicial de aminoglucósido; el papel de las nuevas quinolonas está por definir^{1,26,84}.

En pacientes con serología positiva para el VIH tratados con agentes antirretrovirales que presentan enfermedad por *M. kansasii*, el tratamiento se complica por las interacciones que tienen las rifamicinas (la rifampicina más que la rifabutin) con los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. En este sentido existen recomendaciones de empleo de fármacos similares a los que se utilizan para los pacientes con infección por el VIH y tuberculosis, algunas con actualización periódica y acceso a través de internet, dependiendo el cambio o ajuste de la dosis de fármacos de los antirretrovirales utilizados⁸⁵⁻⁸⁷ (tabla IV).

En la actualidad la cirugía no está indicada en pacientes con enfermedad por *M. kansasii*. Únicamente en aquellos con fracaso a la hora de negativizar los cultivos de esputo por intolerancia o resistencia a los fármacos y con enfermedad localizada y resecable podría plantearse el tratamiento quirúrgico.

Tratamiento de *M. avium complex*

El mayor avance en el tratamiento de la infección por MAC se produce con la introducción, a principio de la década de los noventa, de los nuevos macrólidos-azólidos (claritromicina y azitromicina), que presentan una excelente actividad *in vitro*, alcanzan altas concentraciones intracelulares, lo que puede suponer una ventaja

al estar gran parte de las micobacterias en el interior de los fagolisosomas de macrófagos, y demuestran su eficacia en ensayos clínicos, ya sea en monoterapia o en tratamientos combinados⁸⁸⁻⁹⁰. Aunque tanto la claritromicina como la azitromicina son altamente efectivos, la primera se ha mostrado algo superior a la segunda^{91,92}. Por otro lado, a pesar de su buena actividad frente a MAC, la necesidad de tratamientos prolongados entraña el riesgo de que se desarrollen resistencias, por lo cual se recomienda no utilizar estos fármacos en monoterapia⁹⁰⁻⁹⁴. Diversos estudios han demostrado la eficacia de los regímenes que incluyen macrólidos, los cuales alcanzan tasas de negativización de los cultivos cercanas al 90%⁹⁴⁻⁹⁹, claramente superiores a las de los tratamientos que incluían fármacos antituberculosos (rifampicina, isoniacida, etambutol y estreptomina) utilizados antes de la introducción de estos agentes, y con tasas de conversión de los cultivos del 50-70% y recaídas próximas al 20%^{1,74,100}. En estudios que comparan diferentes dosis de claritromicina (de 500 a 2.000 mg/día) se obtuvieron mejores resultados en cuanto a negativizar los cultivos con dosis altas, pero con aumento en los efectos secundarios y la necesidad de retirar la medicación^{90,101,102}, por lo que se acepta como mejor la dosis de 1.000 mg/día. La rifabutina es otro fármaco que ha mostrado una buena actividad *in vitro* frente a MAC, superior a la rifampicina^{103,104}; ésta, además, induce en mayor grado el metabolismo hepático de la claritromicina, con descenso más acentuado de su concentración sérica¹⁰⁵. Por otra parte, la claritromicina inhibe la eliminación hepática de rifabutina, con aumento del riesgo de toxicidad por ésta^{106,107}.

Aún no se ha establecido cuál es la combinación de fármacos más potente y mejor tolerada, aunque, a partir de los datos antes mencionados, el tratamiento debe consistir en la asociación de al menos 3 fármacos^{1,4,108}: claritromicina (500 mg 2 veces al día) o azitromicina (250 mg/día o 500 mg 3 veces por semana), rifampicina (600 mg/día) o rifabutina (300 mg/día) y etambutol (25 mg/kg/día los 2 primeros meses y luego 15 mg/kg/día). En pacientes con enfermedad extensa se recomienda asociar un aminoglucósido (estreptomina o amikacina) en pauta intermitente semanal los 2 o 3 primeros meses con dosis ajustada según peso y edad (si la función renal es normal). La kanamicina también se ha mostrado eficaz en la fase inicial⁹⁶. En pacientes con peso bajo o edad avanzada (mayores de 70 años) se tolera mejor la claritromicina a dosis de 250 mg 2 veces al día o la azitromicina a dosis de 250 mg 3 veces por semana¹⁰². Se desconoce cuál es la duración óptima del tratamiento, pero se considera aceptable mantenerlo hasta 12 meses después de que se negativicen los cultivos^{1,4,94,95}. La mejoría clínica se produce al cabo de 3-6 meses y la negativización de los cultivos en 6-12 meses. Si no hay respuesta en este tiempo se debe investigar un posible incumplimiento o resistencia a los fármacos. En estudios realizados en los últimos años en que se han administrado los fármacos 3 veces por semana se ha demostrado una eficacia muy similar a la de las pautas diarias, si bien fue algo mejor cuando se empleó claritromicina^{97,98,109}.

En pacientes en los que fracasa el tratamiento con un régimen que contiene un macrólido, por resistencia o intolerancia, se puede probar la pauta recomendada por la ATS en 1990¹¹⁰ con asociación de 4 fármacos: isoniacida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día durante los 2 primeros meses y 15 mg/kg/día después) más estreptomina los 3 a 6 primeros meses, con una duración de 18-24 meses y con al menos 12 meses de cultivos negativos; la rifabutina puede ser una alternativa a la rifampicina¹. Otros agentes que podrían utilizarse son: clofazimina, etionamida, amikacina, kanamicina, cicloserina y las fluoroquinolonas (ofloxacin, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino), que se han mostrado activas frente a MAC¹¹¹. El moxifloxacino se ha revelado como el más activo *in vitro*¹¹¹⁻¹¹³, pero queda por determinar su papel en el tratamiento de MAC. En los pacientes que no toleran fármacos antituberculosos de primera línea puede ser efectivo un régimen alternativo con ciprofloxacino (750 mg 2 veces al día) u ofloxacin (400 mg 2 veces al día), clofazimina (100 mg/día), etionamida (250 mg 2 o 3 veces al día) y estreptomina o amikacina^{1,4}.

Actualmente en la infección por MAC el tratamiento farmacológico se considera de elección, aunque la cirugía ha conseguido unos resultados aceptables en el tratamiento de estos pacientes, especialmente antes de la introducción de los macrólidos. Sin embargo, presenta unas tasas elevadas de morbimortalidad, por lo que únicamente es una opción a considerar en los pacientes con enfermedad pulmonar localizada en los que ha fracasado el tratamiento por resistencia o intolerancia a los fármacos^{114,115}.

En pacientes con sida la infección por MAC produce un aumento de la mortalidad^{116,117} y están indicados su tratamiento y profilaxis. Debido al deterioro inmunitario que presentan, la forma de presentación más frecuente es la diseminada, aunque con el uso de tratamientos antirretrovirales más efectivos y la realización de profilaxis frente a MAC se ha conseguido un importante descenso en la incidencia de nuevos casos¹¹⁸. Las pautas de tratamiento son las mencionadas anteriormente para pacientes inmunocompetentes, pero se ha de tener en cuenta el aumento de efectos secundarios de los medicamentos y las interacciones que pueden tener con los agentes antirretrovirales (inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), por lo que se han de realizar las modificaciones oportunas en los fármacos o en sus dosis según el antirretroviral o asociación de éstos que esté tomando el paciente. En este sentido existen unas recomendaciones que se pueden consultar, y alguna de ella con permanente actualización y acceso a través de internet⁸⁶⁻⁸⁸ (tabla IV). La asociación de claritromicina o azitromicina, etambutol y rifabutina (tiene menos interacciones que la rifampicina) es el régimen preferido^{1,4}; se puede considerar añadir un aminoglucósido (estreptomina o amikacina) en la fase inicial de los pacientes con síntomas graves¹. Esta pauta se mostró superior a la combinación de rifampicina, etambutol, clofazimina y ciprofloxacino¹⁰⁰. No se recomienda añadir clofazimina a la asociación de claritromicina y etambutol al haberse observado que aumenta la mortalidad (un 61 frente al 38%)¹¹⁹. El papel

que pueden tener otros agentes como las quinolonas, etionamida, cicloserina, telitromicina está por establecer. La duración del tratamiento no se conoce y los pacientes que mantienen alteración de la inmunidad pueden necesitar tratamiento durante largo tiempo; con la introducción de tratamientos antirretrovirales más eficaces, muchos pacientes consiguen una recuperación del estado inmunitario, y en estudios recientes se ha demostrado una potencial curación de la enfermedad por MAC y la posibilidad de suspender el tratamiento con seguridad¹²⁰⁻¹²². No obstante, se recomienda seguimiento para constatar la supresión de la carga viral y que se mantiene el recuento de linfocitos CD4. No se ha determinado la duración del restablecimiento del estado inmunitario antes de suspender el tratamiento; en todo caso, se considera adecuado un mínimo de 12 meses de tratamiento y 6 meses de restauración inmunitaria^{123,124}.

Profilaxis de la infección por M. avium complex en pacientes con infección por el VIH

Los pacientes con infección por el VIH presentan un riesgo alto de infección diseminada por MAC si tienen un recuento de linfocitos CD4 inferior a 50 células/ μ l y deben recibir quimioprofilaxis^{1,123,124}. En estudios controlados y aleatorizados se ha demostrado la eficacia de rifabutin a dosis de 300 mg/día¹²⁵, 500 mg de claritromicina 2 veces al día^{126,127} y 1.200 mg de azitromicina una vez por semana^{128,129} en la profilaxis de enfermedad diseminada por MAC. Dos estudios recientes ponen de manifiesto que la claritromicina y la azitromicina son más eficaces que la rifabutin^{127,128} y tienen menos interacciones, por lo que son los fármacos preferidos para la profilaxis primaria de MAC^{62,124}. Un inconveniente es la posibilidad de aparición de resistencias (algo que no suele ocurrir con la rifabutin), que son cruzadas entre ellos⁹³. La combinación de claritromicina y rifabutin no es más efectiva que la claritromicina sola en quimioprofilaxis y se asocia con más efectos secundarios; por lo tanto, no debe usarse¹²⁷. La asociación de azitromicina con rifabutin se ha mostrado más efectiva que la azitromicina sola, pero el aumento de los efectos secundarios, las posibles interacciones y el aumento de coste no aconsejan su utilización¹²⁸. Si la claritromicina o la azitromicina no se toleran, la rifabutin es el fármaco alternativo recomendado, y en este caso se debe descartar tuberculosis para evitar monoterapia^{124,129}. En pacientes que responden al tratamiento antirretroviral y mantienen un recuento de linfocitos CD4 mayor de 100 células/ μ l durante 3 meses se recomienda suspender la profilaxis primaria para MAC^{124,129}, pues se ha demostrado que existe un riesgo mínimo de desarrollar infección por MAC¹³⁰⁻¹³³. Se recomienda reintroducir la profilaxis si el recuento de linfocitos CD4 desciende a cifras inferiores a 50-100 células/ μ l¹²⁴.

Tratamiento de otras micobacterias ambientales de crecimiento lento

Se han descrito muchas especies que pueden producir enfermedad pulmonar. En la mayoría de los casos se trata de series con pocos pacientes y, dada la ausencia

de suficientes ensayos terapéuticos, no se pueden establecer recomendaciones terapéuticas con rigor. Cuando se consigue una respuesta clínica y bacteriológica satisfactoria, se recomienda mantener el tratamiento de 18 a 24 meses¹.

En relación con *M. xenopi*, en un estudio reciente de la BTS^{50,74}, aunque las pruebas de sensibilidad *in vitro* indicaban tasas altas de resistencia, esto no se relacionaba con los fracasos del tratamiento o las recaídas, que eran similares en pacientes con cepas resistentes o sensibles, lo cual ya se había señalado previamente¹³⁴. En el estudio mencionado, se comparó rifampicina y etambutol frente a rifampicina, etambutol más isoniazida, ambas combinaciones durante 2 años, y la tasa de respuestas/recaídas fue ligeramente favorable a la segunda, pero sin significación estadística. La BTS tiene en marcha un estudio en que se compara la combinación de rifampicina, etambutol y ciprofloxacino frente a rifampicina, etambutol y claritromicina, el cual puede aclarar el papel de las quinolonas y los macrólidos en el tratamiento. La ATS recomienda tratamiento con un macrólido, rifampicina o rifabutina y etambutol, con o sin estreptomina en la fase inicial, durante 18-24 meses, con al menos 12 meses de cultivos negativos¹. En casos de fracaso del tratamiento o de recaída, se puede considerar la cirugía^{134,135}.

M. malmoense. Al igual que en el caso de *M. xenopi*, la respuesta al tratamiento no se relaciona con la presencia de resistencias en las pruebas *in vitro*^{55,56,74,136}. En el estudio de la BTS⁵⁵ en 106 pacientes no se encontraron diferencias entre rifampicina, etambutol más isoniazida y rifampicina más etambutol, ambas asociaciones durante 2 años; este último es el régimen recomendado por dicha sociedad, (hasta tener los resultados de los estudios de añadir un macrólido o quinolona) al ser mejor tolerado y presentar tasas de respuesta similares a regímenes con 4 o 5 fármacos recomendados previamente^{57,136}.

M. simiae. La mayoría de los aislamientos son resistentes a los antituberculosos de primera línea. Se recomienda tratar inicialmente con un régimen de 4 fármacos (claritromicina, etambutol, rifabutina y estreptomina) y modificarlo según las pruebas de sensibilidad^{1,4}.

M. szulgai. Se considera patógeno cuando se aísla en humanos, puede producir enfermedad pulmonar, en otras localizaciones y diseminada¹³⁷, es sensible a rifampicina y a concentraciones altas de isoniazida, estreptomina y etambutol. Se recomienda tratamiento con estos 4 fármacos¹.

M. terrae. En pruebas *in vitro* es sensible a los macrólidos (claritromicina o azitromicina) y, en menos casos, a etambutol y rifampicina. Se recomienda tratamiento con claritromicina, etambutol y rifampicina^{47,48}.

M. asiaticum. No hay pauta de tratamiento establecida. Se han obtenido buenos resultados con regímenes que asocian rifampicina y etambutol más un aminoglucósido e isoniazida o pirazinamida^{138,139}.

M. genavense. Se recomienda la misma pauta de tratamiento que para MAC^{140,141}.

Tratamiento de micobacterias ambientales de crecimiento rápido

Estas micobacterias se caracterizan por su resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea y su sensibilidad a varios antibióticos habituales. Dada la variabilidad entre las especies y grupos, se recomienda realizar siempre pruebas de sensibilidad que incluyan antimicrobianos tradicionales para poder elegir el tratamiento más eficaz. *M. fortuitum* es sensible a una serie de antibióticos orales como las fluoroquinolonas, macrólidos nuevos, sulfonamidas y, en menor medida, a doxiciclina y minociclina. También es sensible a agentes parenterales como amikacina, imipenem y cefoxitina. *M. abscessus* es sensible a claritromicina, amikacina, cefoxitina y, con menor frecuencia, a imipenem. *M. chelonae* es sensible a claritromicina, amikacina, tobramicina (más que a amikacina), con menor frecuencia a imipenem y en algunos casos a quinolonas y doxiciclina^{142,143}. La afectación pulmonar por estas micobacterias requiere períodos largos de tratamiento, entre 6 y 12 meses. *M. fortuitum* es el que mejor respuesta tiene al ser sensible a fármacos orales; se recomienda la utilización de 2 agentes orales a los que es sensible. Para *M. abscessus* y *M. chelonae* el tratamiento es más dificultoso y con peores resultados, al tener que emplear agentes parenterales, que son peor tolerados; se aconseja asociar claritromicina con uno o 2 fármacos parenterales (amikacina, cefoxitina o imipenem). No obstante, en muchos casos, para obtener la curación es preciso la resección quirúrgica si la afectación pulmonar es localizada^{143,44,144}. Existen nuevos agentes como los ketólidos (telitromicina), oxazolidinonas (linezolid) y gliciliclinas (tegaciclina/GAR-936), que presentan buena actividad *in vitro* frente a las MA de crecimiento rápido y podrían tener un lugar en el tratamiento¹⁴⁴⁻¹⁴⁸.

En resumen, en los últimos años se ha asistido al aumento de la presencia de infecciones causadas por MA, cuyo tratamiento supone un reto para el médico por la complejidad del manejo de muchos de estos pacientes. Por otra parte, la aparición de fármacos con mayor actividad frente a estas micobacterias y los tratamientos antirretrovirales más potentes frente al VIH han mejorado notablemente el pronóstico de estas enfermedades.

Los pacientes deben tener un seguimiento estrecho, con controles periódicos, para valorar su evolución clínica, la aparición de efectos secundarios y las posibles interacciones de los medicamentos. Asimismo, se realizarán estudios microbiológicos periódicos y los controles analíticos y radiológicos oportunos. Por todo ello, es aconsejable que el tratamiento de estos pacientes lo realice personal experto en centros especializados.

Conclusiones

El aislamiento de MA es un hecho cada vez más frecuente dadas las mejoras de los medios de cultivo e identificación, lo que también implica la aparición de nuevas especies. Su importancia clínica como causa de enfermedad también ha aumentado, sobre todo con la aparición de la epidemia del sida, si bien los tratamientos antirretrovirales, dada su eficacia, han hecho disminuir los casos de enfermedad por MA y, sobre todo, la frecuencia de las

formas diseminadas. La enfermedad por MA suele ocurrir en pacientes con enfermedad pulmonar previa o en inmunodeprimidos, pero en una proporción importante de casos se da en pacientes previamente sanos. La presentación clínica de la enfermedad pulmonar causada por estas micobacterias es variable, si bien lo más habitual es que produzcan un cuadro similar a la tuberculosis. No obstante, hay formas más difíciles de diagnosticar, preferentemente con bronquiectasias y nódulos, para las que utilizaremos los medios diagnósticos adecuados (de gran valor la TAC como técnica de imagen). Para llegar a un diagnóstico de certeza de enfermedad y, por lo tanto, iniciar un tratamiento se han de tener en cuenta los datos clínicos (síntomas, factores predisponentes o presencia de inmunodepresión), radiológicos y microbiológicos (número, intensidad, tipo de muestra) correspondientes al caso. En algunos pacientes, si hay dudas acerca de la existencia de enfermedad, se puede optar por realizar un seguimiento clínico. En el resto se iniciará el tratamiento siguiendo las recomendaciones publicadas. No obstante, siempre ha de individualizarse la decisión de iniciar el tratamiento e incluso de su duración dependiendo del germen causal, de las características clínicas del paciente y de su respuesta al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:S1-S25.
2. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax*. 2000;55:210-8.
3. Ruiz Manzano J, Manterola JM, Ausina V, Sauret J. Recomendaciones SEPAR. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. *Arch Bronconeumol*. 1998;34:154-7.
4. Medina Cruz MV, Sauret Valet J, Caminero Luna JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:621-30.
5. Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *M. leprae*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:296-8.
6. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990s. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16:319-54.
7. Griffith DE, Wallace RJ. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Wellesley: UpToDate, 2004.
8. Griffith DE, Wallace RJ. Pathogenesis of nontuberculous mycobacterial infections. En: Rose BD, editor. *UpToDate*, 2004.
9. Brown-Elliott BA, Griffith DE, Wallace RJ Jr. Newly described or emerging human species of nontuberculous mycobacteria. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:187-220.
10. Eckburg CB, Buadu EO, Stark P, Sarinas PSA, Chitkara RK, Kuschner WG. Clinical and chest radiographic findings among persons with sputum culture positive for *Mycobacterium goodii*. A review of 19 cases. *Chest*. 2000;117:96-102.
11. Casal M, Calero JR. *Mycobacterium gadium* sp. nov. A new species of rapid-growing scotochromogenic mycobacteria. *Tubercle*. 1974;55:299-308.
12. Ausina V, Luquin M, García Barceló M, Lanéelle MA, Lévy-Frébault V, Belda F, et al. *Mycobacterium alvei* sp. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1992;42:529-35.
13. Luquin M, Ausina V, Vincent-Lévy-Frébault V, Lanéelle MA, Belda F, García Barceló M, et al. *Mycobacterium brumae* sp. nov, a rapidly growing, nonphotochromogenic mycobacterium. *Int J Syst Bacteriol*. 1993;43:405-13.

14. Domènech P, Jiménez MS, Menéndez MC, Bull TJ, Samper S, Manrique A, et al. *Mycobacterium mageritense* sp. nov. Int J Syst Bacteriol. 1997;47:535-40.
15. Martín Casabona N, Rosselló Urgell J. Micobacterias ambientales en España: aislamientos en el período 1976-1996. Med Clin (Barc). 2000;115:663-70.
16. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López Aldeguer J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. Arch Bronconeumol. 2001;37:281-6.
17. Henry MT, Inamdar L, O'Riordain D, Schweiger M, Watson JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. Eur Respir J. 2004;23:741-6.
18. Palacios JJ, Ferro J, Ruiz Palma N, García JM, Villar H, Rodríguez J, et al. Fully automated liquid culture system compared with Löwenstein-Jensen solid medium for rapid recovery of mycobacteria from clinical samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1999;18:265-73.
19. Springer B, Stockman L, Teschner K, Roberts GD, Böttger E. Two-laboratory collaborative study on identification of mycobacteria: molecular versus phenotypic methods. J Clin Microbiol. 1996;34:296-303.
20. Tortoli E, Mariottini A, Mazzarelli G. Evaluation of INNO-LIPA mycobacteria V2: improved reverse hybridization multiple DNA probe assay for mycobacterial identification. J Clin Microbiol. 2003;41:4418-20.
21. Telenti A, Marchesi F, Balz M, Bally F, Böttger EC, Bodmer T. Rapid identification of mycobacteria to the species level by polymerase chain reaction and restriction enzyme analysis. J Clin Microbiol. 1993;31:175-8.
22. Harmsen D, Rothgänger J, Singer C, Albert J, Frosch M. Intuitive hypertext-based molecular identification of micro-organisms. Lancet. 1999;353:291.
23. Roth A, Reischl U, Streubel A, Naumann L, Kroppenstedt RM, Habicht M, et al. Novel diagnostic algorithm for identification of mycobacteria using genus-specific amplification of the 16S-23S rRNA gene spacer and restriction endonucleases. J Clin Microbiol. 2000;38:1094-104.
24. RIDOM Mycobacteria project [consultado 12 Jun 2004]. Disponible en: <http://www.ridom.de/mycobacteria/>
25. PRASITE. Identification of Mycobacteria [consultado 19 Jun 2004]. Disponible en: <http://www.hospvd.ch:8005/>
26. Griffith DE. Management of disease due to *Mycobacterium kansasii*. Clin Chest Med. 2002;23:613-22.
27. Garrós Garay J, García Cebrián F, Martín Saco G, Lorza Blasco JJ, Ruiz de Gordejuela E. Enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii*. Análisis de 39 casos. Arch Bronconeumol. 2001;37:27-34.
28. Evans SA, Colville A, Evans AJ, Crisp AJ, Johnston ID. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. Thorax. 1996;51:1248-52.
29. 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;51:1243-7.
30. Bloch KC, Zwerling L, Pletcher MJ, Hahn JA, Gerberding JL, Ostroff SM, et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: results of a 5-year, population-based study. Ann Intern Med. 1998;129:698-704.
31. Corbett EL, Churchyard GJ, Hay M, Herselman P, Clayton T, Williams B, et al. The impact of HIV infection on *Mycobacterium kansasii* disease in South African gold miners. Am J Respir Crit Care Med. 1999;160:10-4.
32. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, Herselman P, Williams B, Hayes R, et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South African gold miners. A case-control study. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:94-9.
33. Griffith DE, Wallace RJ. Clinical manifestations of nontuberculous mycobacterial infections in HIV-negative patients. En: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley: UpToDate, 2004.
34. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. N Engl J Med. 1989;321:863-8.
35. Huang JH, Kao PN, Adi V, Ruoss SJ. *Mycobacterium avium* intracellulare pulmonary infection in HIV-negative patients without pre-existing lung disease. Chest. 1999;115:1033-40.
36. Swensen SJ, Hartman TE, Williams DE. Computed tomographic diagnosis of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex in patients with bronchiectasis. Chest. 1994;105:49-52.
37. Wittram C, Weisbrod GL. *Mycobacterium avium* complex lung disease in immunocompetent patients: radiography-CT correlation. Br J Radiol. 2002;75:340-4.
38. Kubo K, Yamazaki Y, Masubuchi T, Takamizawa A, Yamamoto T, Koizumi T, et al. Pulmonary infection with *Mycobacterium avium-intracellulare* leads to air trapping distal to small airways. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:979-84.
39. Iseman MD, Bushman DL, Ackerson LM. *Pectus excavatum* and scoliosis. Thoracic anomalies associated with pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. Am Rev Respir Dis. 1991;144:914-6.
40. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern: the Lady Windermere syndrome. Chest. 1992;101:1605-9.
41. Pham RV, Vydareny KH, Gal AA. High-resolution computed tomography appearance of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection after exposure to hot tub: case of hot-tub lung. J Thorac Imaging. 2003;18:48-52.
42. Mangione EJ, Huitt G, Lenaway D, Beebe J, Bailey A, Figoski M, et al. Nontuberculous mycobacterial disease following hot tub exposure. Emerg Infect Dis. 2001;7:1039-42.
43. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. An analysis of 154 patients. Am Rev Respir Dis. 1993;147:1271-8.
44. Daley CL, Griffith DE. Pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria. Clin Chest Med. 2002;23:623-32.
45. Hazelton TR, Newell JD Jr, Cook JL, Huitt GA, Lynch DA. CT findings in 14 patients with *Mycobacterium chelonae* pulmonary infection. AJR Am J Roentgenol. 2000;175:413-6.
46. Martín Serrano C, Soler Sempere MJ, Hernández Blasco L, Romero Candeira S. Nódulo pulmonar solitario por *M. fortuitum*. Arch Bronconeumol. 2002;38:194-6.
47. Smith DS, Lindholm-Levy P, Huitt GA, Heifets LB, Cook JL. *Mycobacterium terrae*: case reports, literature review, and *in vitro* antibiotic susceptibility testing. Clin Infect Dis. 2000;30:444-53.
48. Díaz Ricomán N, González Vargas F, Casado Moreno I, Galán Antoñanza L, Rojas Sierra M, Alado Arboleda JC. Infección pulmonar por *Mycobacterium terrae*. Arch Bronconeumol. 2001;37:96-8.
49. Costrini AM, Mahler DA, Gross WM, Hawkins JE, Yesner R, D'Esopo ND. Clinical and roentgenographic features of nosocomial pulmonary disease due to *Mycobacterium xenopi*. Am Rev Respir Dis. 1981;123:104-9.
50. British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium xenopi* in HIV negative patients: five year follow-up of patients receiving standardised treatment. Respir Med. 2003;97:439-44.
51. Donnabella V, Salazar-Schicchi J, Bonk S, Hanna B, Rom WN. Increasing incidence of *Mycobacterium xenopi* at Bellevue Hospital. An emerging pathogen or a product of improved laboratory methods? Chest. 2000;118:1365-70.
52. El-Solh AA, Nopper J, Abul-Khoudoud MR, Sherif SM, Aquilina AT, Grant BJB. Clinical and radiographic manifestations of uncommon pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in AIDS Patients. Chest. 1998;114:138-45.
53. Moraza J, Esteban C, Capelastegui A. *Mycobacterium xenopi*: ¿una micobacteria poco frecuente? Arch Bronconeumol. 2002;38:401-2.
54. Esteban J, Molleja A, De Górgolas M, Fernández Roblas R. Significado clínico del aislamiento de *Mycobacterium xenopi*. Med Clin (Barc). 1999;113:36.
55. The Research Committee of the British Thoracic Society. Pulmonary disease caused by *M. malmoense* in HIV negative patients: 5-yr follow-up of patients receiving standardised treatment. Eur Respir J. 2003;21:478-82.
56. France AJ, McLeod DT, Calder MA, Seaton A. *Mycobacterium malmoense* infections in Scotland: an increasing problem. Thorax. 1987;42:593-5.
57. Henriques B, Hoffner SE, Petrini B, Juhlin I, Wahlen P, Kallenius G. Infection with *Mycobacterium malmoense* in Sweden: report of 221 cases. Clin Infect Dis. 1994;18:596-600.

58. Buchholz UT, McNeil MM, Keyes LE, Good RC. *Mycobacterium malmoense* infections in the United States, January 1993 through June 1995. *Clin Infect Dis*. 1998;27:551-8.
59. Alberts WM, Chandler KW, Solomon DA, Goldman AL. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium malmoense*. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:1375-8.
60. Evans AJ, Crisp AJ, Colville A, Evans SA, Johnston ID. Pulmonary infections caused by *Mycobacterium malmoense* and *Mycobacterium tuberculosis*: comparison of radiographic features. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:733-77.
61. Currier JS. *Mycobacterium avium* complex (MAC) infections in HIV-infected patients. En: Rose BD, editor. UpToDate. Wellesley: UpToDate, 2004.
62. Jones D, Havlir DV. Nontuberculous mycobacteria in the HIV infected patient. *Clin Chest Med*. 2002;23:665-74.
63. Kirk O, Gatell JM, Mocroft A, Pedersen C, Proenca R, Brettle RP, et al. *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* among HIV-infected patients after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:865-72.
64. Erbert DL, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria in the setting of cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2002;23:655-64.
65. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee J, Zhang Y, et al. Nontuberculous mycobacteria I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:828-34.
66. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease. A process in evolution. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16:235-49.
67. Catanzaro A. Diagnosis, differentiating colonization, infection, and disease. *Clin Chest Med*. 2002;23:599-601.
68. Fujita J, Ohtsuki Y, Suemitsu I, Shigeto E, Yamadori I, Obayashi Y, et al. Pathological and radiological changes in resected lung specimens in *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Eur Respir J*. 1999;13:535-40.
69. Rossman MD. Colonization with *Mycobacterium avium* complex. An outdated concept. *Eur Respir J*. 1999;13:535-40.
70. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March 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.
71. Heifets LB. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1759-67.
72. Banks J, Jenkins PA. Combined versus single antituberculosis drugs on the *in vitro* sensitivity patterns of nontuberculous mycobacteria. *Thorax*. 1987;42:838-42.
73. Heifets LB. Synergistic effect of rifampin, streptomycin, ethionamide and ethambutol on *Mycobacterium intracellulare*. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125:43-8.
74. Research Committee of the British Thoracic Society. First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M. avium intracellulare*, *M. malmoense*, and *M. xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. *Thorax*. 2001;56:167-72.
75. Heifets LB. Quantitative cultures and drug susceptibility testing of *Mycobacterium avium* clinical isolates before and during the antimicrobial therapy. *Res Microbiol*. 1994;145:188-96.
76. Wallace JR Jr, Dunbar D, Brown BA, Onyi G, Dunlap R, Ahn CH, et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Clin Infect Dis*. 1994;18:736-43.
77. Ahn CH, Wallace RJ Jr, Steele LC, Murphy DT. Sulfonamide containing regimens for disease caused by rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:10-6.
78. Pezzia W, Raleigh JW, Bailey MC, Toth EA, Silverblatt J. Treatment of pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: recent experience with rifampin. *Rev Infect Dis*. 1981;3:1035-9.
79. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Hurst GA. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:1048-50.
80. Gay JD, De Young DR, Roberts DG. *In vitro* activities of norfloxacin and ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*, *M. avium* complex, *M. chelonae*, *M. fortuitum* and *M. kansasii*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;26:94-6.
81. Jenkins PA, Banks J, Campbell IA, Smith NP. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax*. 1994;49:442-5.
82. Sauret J, Hernández Flix S, Castro E, Hernández L, Ausina V, Coll P. Treatment of pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*: results of 18 vs 12 months chemotherapy. *Tuber Lung Dis*. 1995;76:104-8.
83. Griffith DE, Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Thrice-weekly clarithromycin-containing regimen for treatment of *Mycobacterium kansasii* lung disease: results of a preliminary study. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1178-82.
84. Caminero Luna JA, Medina Cruz MV. Novedades terapéuticas en las micobacterias ambientales. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:5-8.
85. Burman WJ, Brenda EJ. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:7-12.
86. Burman W, Spradling P, Weidle P, Kaplan J, Pau A, Vernon A, et al. CDC. Division of Tuberculosis Elimination. Updated guidelines for the use of rifamycins for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. [version 20 Ene 2004]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchstp/od/nchstp.html>
87. DHHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. [23 Mar 2004]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
88. Fernandes PB, Hardy DJ, McDaniel D, Hanson CW, Swanson RN. *In vitro* and *in vivo* activities of clarithromycin against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33:1531-4.
89. Young LS, Wiviott L, Wu M, Kolonosky P, Bolan R, Indler CB. Azithromycin for treatment on *Mycobacterium intracellulare* complex infection in patients with AIDS. *Lancet*. 1991;338:1107-9.
90. Dautzenberg B, Saint Marc T, Meyohas MC, Eliaszewicz M, Haniez F, Rogues MA, et al. Clarithromycin an other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1993;153:368-72.
91. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT, Onyi GO, et al. Initial clarithromycin monotherapy for *Mycobacterium avium-intracellulare* complex lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:1335-41.
92. Ward TT, Rimland D, Kauffman C, Huycke M, Evans TG, Heifets L. Randomized, open-label trial of azithromycin plus ethambutol vs. clarithromycin plus ethambutol as therapy for *Mycobacterium avium* complex bacteremia in patients with human immunodeficiency virus infection. *Veterans Affairs HIV Research Consortium. Clin Infect Dis*. 1998;27:1278-85.
93. Heifets L, Mor N, Vanderkolk J. *Mycobacterium avium* strains resistant to clarithromycin and azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37:2364-70.
94. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Clarithromycin Study Group of France. Chest*. 1995;107:1035-40.
95. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex. The first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1766-72.
96. Tanaka E, Kimoto T, Tsuyuguchi K, Watanabe I, Matsumoto H, Niimi A, et al. Effect of clarithromycin regimen for *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:866-72.
97. Griffith DE, Brown BA, Cegielski P, Murphy DT, Wallace RJ Jr. Initial (six months) results of intermittent clarithromycin-containing regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis*. 2000;30:288-92.
98. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Griffith BE, Couch LA, Wallace RJ Jr. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1547-53.
99. Field SK, Cowie RL. Treatment of *Mycobacterium avium*-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest*. 2003;124:1482-6.
100. Shafran SD, Singer J, Zarowny DP, Philips P, Salit I, Walmsley SL, et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. *N Engl J Med*. 1996;335:377-83.
101. Chaisson RE, Benson CA, Dube NP, Heifets LB, Korvick JS, Elkin S, et al. Clarithromycin therapy for bacteremic *Mycobacterium*

- avium* complex disease: a randomised double-blind dose-ranging study in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* 1994;121:905-11.
102. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE. Drug intolerance to high-dose clarithromycin among elderly patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1993;16:215-21.
 103. Woodley CL, Kilburn JO. *In vitro* susceptibility of *Mycobacterium avium* complex and *Mycobacterium tuberculosis* strains to a spiro-piperidyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126:586-7.
 104. Kunin CM. Antimicrobial activity of rifabutin. *Clin Infect Dis.* 1996;22 Suppl 1:3-13.
 105. Wallace RJ Jr, Brown BA, Griffith DE, Girard W, Tanaka K. Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for *Mycobacterium avium-M. intracellulare* infection. *J Infect Dis.* 1995;171:747-50.
 106. Shafraan SD, Deschenes J, Miller M, Phillips P, Toma E. Uveitis and pseudojaundice during a regimen of clarithromycin, rifabutin, and ethambutol. MAC Study Group of the Canadian HIV Trials Network. *N Engl J Med.* 1994;330:438-9.
 107. Griffith DE, Brown BA, Girard WM, Wallace RJ Jr. Adverse events associated with high-dose rifabutin in macrolide containing regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 1995;21:594-8.
 108. Iseman MD. Medical management of pulmonary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Clin Chest Med.* 2002;23:633-41.
 109. Griffith DE, Brown BA, Murphy DT, Girard WM, Couch L, Wallace RJ Jr. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis.* 1998;178:121-6.
 110. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142:940-53.
 111. Alangaden GJ, Lerner SA. The clinical use of fluorquinolones for the treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1213-21.
 112. Gillespie SH, Billington O. Activity of moxifloxacin against mycobacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1999;44:393-5.
 113. Bermudez LE, Inderlied CB, Kolonoski P, Petrofsky M, Aralar P, Wu M, et al. Activity of moxifloxacin by itself and in combination with ethambutol, rifabutin, and azithromycin *in vitro* and *in vivo* against *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:217-22.
 114. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman MD. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:1108-12.
 115. Shiraishi Y, Nakajima Y, Takasuna K, Hanaoka T, Katsuragi N, Konno H. Surgery for *Mycobacterium avium* complex lung disease in the clarithromycin era. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:314-8.
 116. Chi, DP, Reingold AL, Stone EN, Vittinghoff E, Horsburgh CR, Simon EM, et al. The impact of *Mycobacterium avium* complex bacteremia and its treatment on survival of AIDS patients – a prospective study. *J Infect Dis.* 1994;170:578-84.
 117. Chaisson RE, Gallant JE, Keruly JC, Moore RD. Impact of opportunistic disease on survival in patients with HIV infection. *AIDS.* 1998;12:29-33.
 118. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Out-patient Study Investigators. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
 119. Chaisson RE, Keiser P, Pierce M, Fessel WJ, Ruskin J, Lahart C, et al. Clarithromycin and ethambutol with or without clofazimine for the treatment of bacteremic *Mycobacterium avium* complex disease in patients with HIV infection. *AIDS.* 1997;11:311-7.
 120. Kirk O, Reiss P, Uberti-Foppa C, Bickel M, Gerstoft J, Pradier C, et al. European HIV Cohorts. Safe interruption of maintenance therapy against previous infection with four common HIV-associated opportunistic pathogens during potent antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002;137:239-50.
 121. Shafraan SD, Mashinter LD, Phillips P, Lalonde RG, Gill MJ, Walmsley SL, et al. Successful discontinuation of therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex infection after effective antiretroviral therapy. *Ann Intern Med.* 2002;137:734-7.
 122. Aberg JA, Williams PL, Liu T, Lederman HM, Hafner R, Torriani FJ, et al. A study of discontinuing maintenance therapy in human immunodeficiency virus-infected subjects with disseminated *Mycobacterium avium* complex: AIDS Clinical Trial Group 393 Study Team. *J Infect Dis.* 2003;187:1046-52.
 123. Masur H. Recommendations on prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1993;329:898-904.
 124. Centers for Disease Control U.S. Public Health Service/Infectious Disease Society of America. Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR. Morb Mortal Wkly Rep.* 2002;51(RR-8):1-52.
 125. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, Sullam PM, Cohn DL, Chaisson RE, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infections in AIDS. *N Engl J Med.* 1993;32:828-33.
 126. Pierce M, Crampton S, Henry D, Heifits L, LaMarca A, Montecalvo 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;335:384-91.
 127. Benson CA, Williams PL, Cohn DL, Becker S, Hojczyk P, Nevin T, et al. Clarithromycin or rifabutin alone or in combination for primary prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex disease in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The AIDS Clinical Trials Group 196/Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS 009 Protocol Team. *J Infect Dis.* 2000;181:1289-97.
 128. Havlir DV, Dube MP, Sattler FR, Forthal DN, Kemper CA, Dunne MW, et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. *N Engl J Med.* 1996;335:392-8.
 129. Oldfield EC III, Fessel WJ, Dunne MW, Dickinson G, Wallace MR, Byrne W, et al. Once weekly azithromycin therapy for prevention of *Mycobacterium avium* complex infection in patients with AIDS: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Clin Infect Dis.* 1998;26:611-9.
 130. Currier JS, Williams PL, Koletar SL, Cohn SE, Murphy RL, Heald AE, et al. Discontinuation of *Mycobacterium avium* complex prophylaxis in patients with antiretroviral therapy-induced increases in CD4+ cell count. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. AIDS Clinical Trials Group 362 Study Team. *Ann Intern Med.* 2000;133:493-503.
 131. El-Sadr WM, Burman WJ, Grant LB, Matts JP, Hafner R, Crane L, et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *N Engl J Med.* 2000;342:1085-92.
 132. Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis.* 2000;182:611-5.
 133. Furrer H, Telenti A, Rossi M, Ledergerber B. Discontinuing or withholding primary prophylaxis against *Mycobacterium avium* in patients on successful antiretroviral combination therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS.* 2000;14:1409-12.
 134. Banks J, Hunter AM, Campbell IA, Jenkins PA, Smith AP. Pulmonary infection with *Mycobacterium xenopi*: review of treatment and response. *Thorax.* 1984;39:376-82.
 135. Parrot RG, Grosset JH. Post-surgical outcome of 57 patients with *Mycobacterium xenopi* pulmonary infection. *Tubercle.* 1988;69:47-55.
 136. Banks J, Jenkins PA, Smith AP. Pulmonary infection with *Mycobacterium mageritense*: a review of treatment and response. *Tubercle.* 1985;66:197-203.
 137. Maloney JM, Gregg CR, Stephens DS, Manian FA, Rimland D. Infections caused by *Mycobacterium szulgai* in humans. *Rev Infect Dis.* 1987;9:1120-6.
 138. Blacklock ZM, Dawson DJ, Kane DW, McEvoy D. *Mycobacterium asiaticum* as a potential pulmonary pathogen for humans. A clinical and bacteriologic review of five cases. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127:241-4.
 139. Taylor LQ, Williams AJ, Santiago S. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium asiaticum*. *Tubercle.* 1990;71:303-5.
 140. Pechere M, Opravil M, Wald A, Chave JP, Bessesen M, Sievers A, et al. Clinical and epidemiologic features of infection with *Mycobacterium genavense*. Swiss HIV Cohort Study. *Arch Intern Med.* 1995;155:400-4.

141. Bessesen MT, Shlay J, Stone-Venohr B, Cohn DL, Reves RR. Disseminated *Mycobacterium genavense* infection: clinical and microbiological features and response to therapy. *AIDS*. 1993; 7:1357-61.
142. Wallace RJ Jr, Brown BA, Onyi GO. Susceptibilities of *Mycobacterium fortuitum* biovar fortuitum and the two subgroups of *Mycobacterium chelonae* to imipenem, cefmetazole, cefoxitin, and amoxicillin-clavulanic acid. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:773-5.
143. Brown BA, Wallace RJ Jr, Onyi GO, De Rosa V, Wallace RJ III. Activities of four macrolides, including clarithromycin, against *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium chelonae*-like organisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;36:180-4.
144. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. Clinical and taxonomic status of pathogenic nonpigmented or late-pigmenting rapidly growing mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:716-46.
145. Fernández-Roblas R, Esteban J, Cabria F, López JC, Jiménez MS, Soriano F. *In vitro* susceptibilities of rapidly growing mycobacteria to telithromycin (HMR 3647) and seven other antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:181-2.
146. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW. Activities of linezolid against rapidly growing mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:764-7.
147. Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, Crist CJ, Mann L, Wilson RW. Comparison of the *in vitro* activity of the glycylcycline tigecycline (formerly GAR-936) with those of tetracycline, minocycline, and doxycycline against isolates of nontuberculous mycobacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:3164-7.
148. Rhomberg PR, Jones RN. *In vitro* activity of 11 antimicrobial agents, including gatifloxacin and GAR936, tested against clinical isolates of *Mycobacterium marinum*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;42:145-7.