

Novedades terapéuticas en las micobacterias ambientales

J.A. Caminero Luna y M.V. Medina Cruz

Servicio de Neumología. Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canaria.

Las micobacterias ambientales (MA) están ampliamente distribuidas en el medio ambiente, fundamentalmente en el agua y en la tierra. Los primeros cuadros de enfermedad atribuida a estas MA fueron descritos en la década de los cincuenta, publicándose entonces la primera clasificación (denominadas entonces micobacterias "atípicas") según sus características de crecimiento *in vitro*¹. El reservorio es, en la mayoría, el agua y, aunque quedan todavía datos por aclarar sobre la patogenia de estas enfermedades, diversos estudios sugieren que la transmisión persona-persona es rara, siendo el mecanismo de transmisión más aceptado el de la aerosolización de microorganismos del medio ambiente en la afección respiratoria y el de su ingestión por vía digestiva en el caso de la linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de los pacientes con sida (colonización del tracto digestivo). En pacientes con infecciones de partes blandas se ha descrito la inoculación directa de microorganismos a partir del agua y otros materiales. Se desconoce aún si existe un período de latencia tras la infección, pero las formas clínicas de presentación más habitualmente descritas siempre han sido la pulmonar, linfadenitis, abscesos de piel y partes blandas y osteomielitis, siendo los agentes más frecuentemente involucrados *M. avium complex*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* y *M. scrofulaceum*².

La enfermedad por MA no es de declaración obligatoria, por lo que los datos sobre incidencia o prevalencia sólo pueden considerarse como aproximados. En cualquier caso, siempre se ha aceptado que existe una gran variabilidad geográfica, tanto en la prevalencia de la enfermedad como de las especies causantes de las mismas. Sin embargo, en muchos países desarrollados se ha descrito un aumento importante en la incidencia de micobacteriosis por MA en los últimos años, que se ha relacionado con diferentes factores, como el incremento en la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la mejora de las técnicas de diagnóstico, la

naturaleza de los microorganismos³, el aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad y de su descripción en pacientes inmunodeprimidos (neoplasias, receptores de trasplantes y administración de esteroides) y, sobre todo, con el advenimiento de la epidemia del VIH. Es unánimemente aceptado que el sida ha producido un marcado incremento en la incidencia de estas enfermedades. La enfermedad diseminada producida por *M. avium complex* es la infección bacteriana sistémica más común en pacientes con sida en muchos de los países desarrollados⁴, estando el riesgo directamente relacionado con el grado de inmunodepresión⁵. El cambio que ha producido el sida en la epidemiología de estas enfermedades ha sido tan importante que la investigación respecto a este grupo de patógenos se ha incrementado notablemente en el último decenio, sobre todo en lo referente a intentar comprender su mecanismo de transmisión, patogenia y posibilidades terapéuticas. Recientemente han sido revisados y sintetizados los criterios diagnósticos de estas enfermedades⁶, rechazándose casi por completo el término de "colonización", anteriormente aceptado en el aislamiento de muchas de estas MA^{6,7}. Estos criterios diagnósticos⁶ se basan en datos clínicos, radiológicos y, sobre todo, bacteriológicos. En este último punto es necesario destacar las ventajas que pueden aportar otros métodos de cultivo a los válidos medios tradicionales y las tremendas limitaciones que tienen las pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos⁶, que tan sólo nos pueden ayudar en casos muy concretos, sobre todo en las infecciones por *M. kansasii* (indicado realizarlas al inicio del tratamiento y en las recaídas y fracasos). En el caso de *M. avium complex*, que tiene resistencia a la práctica totalidad de los fármacos antituberculosos, tan sólo está indicado realizarlas en pacientes que han recibido profilaxis o tratamiento previo con un macrólido⁸. Tanto para ésta como para el resto de MA las pruebas de sensibilidad *in vitro* sólo tendrán un valor orientativo y siempre deberán incluir macrólidos (claritromicina), quinolonas (ciprofloxacino), aminoglucósidos y sulfonamidas^{6,8-10}.

El tratamiento de estas enfermedades producidas por MA va a depender, por lo tanto, de la sensibilidad a los diferentes fármacos que tenga cada una de ellas, teniendo la mayoría el denominador común de su resistencia a casi todos los fármacos antituberculosos de primera línea. Este es el caso de *M. avium complex*, en el que el

Correspondencia: Dr. J.A. Caminero Luna.
Servicio de Neumología. Unidad de Investigación.
Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino.
Ángel Guimerá, 93. 35005 Las Palmas de Gran Canaria.

Recibido: 7-7-98; aceptado para su publicación: 14-7-98.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 5-8)

mayor avance en su tratamiento se ha producido en el contexto del mejor control de la forma diseminada en pacientes con sida, donde se ha demostrado la actividad clínica y microbiológica de la claritromicina, tanto en monoterapia como asociada a otros fármacos^{11,12}. También se ha probado la eficacia clínica de la rifabutina, de la familia de las rifamicinas, que es más activo in vitro contra *M. avium complex* que la rifampicina¹³. El tratamiento y, sobre todo, el pronóstico de la enfermedad producida por *M. avium complex* va a depender de la extensión de la enfermedad y de la situación de inmunodeficiencia del enfermo. En pacientes inmunocompetentes la evolución clínica es variable, en relación con la forma de presentación. La afectación pulmonar tradicional consistía en una lesión fibrocavitaria apical de predominio en varones fumadores y alcohólicos. Esta variedad dejada a su evolución natural progresaba en 1-2 años. Sin embargo, también se ha descrito una afectación nodular bilateral o intersticial nodular, de predominio en el lóbulo medio o en la llingula, más común en mujeres de edad avanzada y no fumadoras. Esta forma es mucho más estable, produciendo cambios clínicos o radiológicos a más largo plazo (5-10 años). Es un tema controvertido el momento en que se debe tratar a estos pacientes con formas más larvadas, ya sea de forma inmediata o tras un seguimiento estrecho. En general se recomienda que cada paciente reciba una terapéutica individualizada, aunque la tendencia actual es a indicar tratamiento precoz para obtener mejores resultados¹⁴.

Los nuevos macrólidos son la pieza fundamental en el tratamiento actual de la enfermedad producida por *M. avium complex*, tanto en la presentación localizada pulmonar como en la forma diseminada. Éste se basa en la asociación de al menos tres fármacos: claritromicina o azitromicina, rifabutina o rifampicina (R) y etambutol (E)⁶. En pacientes con enfermedad extensa se asocia la estreptomomicina (S) en los dos-tres primeros meses. El tiempo óptimo de tratamiento no está claramente establecido, pero desde la aparición de los macrólidos se acepta mantener esta asociación hasta 12 meses después de negativizar los cultivos^{15,16}. En pacientes con fracasos en el tratamiento, por intolerancia o por resistencia a los fármacos recomendados previamente, se puede intentar un tratamiento con la asociación de cuatro fármacos¹⁷: isoniazida (H), R, E y S en los 3-6 primeros meses de tratamiento. Otro régimen alternativo para pacientes que no toleran estos fármacos podría asociar también ciprofloxacino u ofloxacino, clofazimina, etionamida y S o amicacina. Estudios realizados en la forma diseminada sugieren que los regímenes de tratamiento con macrólidos son más eficaces, ya que consiguen una más rápida y frecuente resolución de la bacteriemia y mejor supervivencia¹⁸. También se puede intentar la cirugía en la forma de afectación pulmonar localizada y en pacientes con pobre respuesta al tratamiento o cuyos cultivos se han hecho resistentes al tratamiento. Sin embargo, la naturaleza bilateral de la enfermedad, la existencia de enfermedades predisponentes, la edad avanzada y la elevada morbimortalidad hacen que este tratamiento sea poco recomendable¹⁹. La cirugía sí tiene un papel importante en los niños con lin-

fadenitis cervicofacial por esta MA¹⁹, aunque en pacientes con elevado riesgo quirúrgico se puede intentar un régimen similar a la forma pulmonar.

La forma diseminada por *M. avium complex* en pacientes con sida se asocia a un incremento importante de la morbimortalidad, hecho que determina la indicación de profilaxis en pacientes de alto riesgo y el tratamiento en pacientes con enfermedad establecida. El tratamiento ideal es el mismo que se ha expuesto previamente^{11,12,20,21}, aunque un problema asociado es la interacción de las rifamicinas con los inhibidores de las proteasas (saquinavir, indonavir). La rifampicina y, en menor medida, la rifabutina, inducen el metabolismo hepático de estos fármacos, consiguiendo concentraciones subterapéuticas. Las últimas recomendaciones sugieren que la rifampicina no se debe utilizar con los inhibidores de las proteasas y sólo la rifabutina, a dosis modificada, puede utilizarse con uno solo de estos fármacos, el indinavir²². Por último, es necesario resaltar que en todo paciente con una cifra de CD4 < 50 células se debe realizar profilaxis frente a *M. avium complex*, que se puede llevar a cabo con tres fármacos diferentes: la rifabutina (puede proteger frente a tuberculosis, pero induce el metabolismo de las antiproteasas), la claritromicina (bien tolerada y más eficaz) y la azitromicina (más efectiva que la dosis diaria de rifabutina y más infrecuentemente selecciona resistencias). Incluso es más eficaz la rifabutina asociada a la azitromicina, aunque no son bien toleradas²³⁻²⁵.

M. kansasii es la segunda causa de enfermedad pulmonar por MA, siendo ésta su manifestación clínica más común. Aunque inicialmente es sensible in vitro a R, el desarrollo posterior de resistencias durante el tratamiento hace necesario realizar pruebas de sensibilidad a todas las muestras. En los casos de cultivos con resistencia a R se debe probar la sensibilidad a los nuevos macrólidos, quinolonas, amicacina, etambutol y sulfonamida^{9,10}. No existen ensayos aleatorios que comparen un régimen terapéutico con otro, aunque sí hay estudios retrospectivos y prospectivos sobre la eficacia de distintos regímenes. Previo a la introducción de R^{26,27}, se utilizaban H y E durante 18 meses, con la frecuente recomendación de tratamiento quirúrgico para un mejor control y prevención de recaídas, aunque nunca se llegó a demostrar sus beneficios²⁸. Actualmente, la American Thoracic Society⁶ recomienda la asociación de H, R y E diariamente durante 18 meses, con al menos 12 meses de cultivos negativos, mientras que la British Thoracic Society²⁹ aconseja un tratamiento de 9 meses con R y E para pacientes inmunocompetentes, debiendo prolongarse éste hasta los 15-24 meses en los inmunodeprimidos. Esta sociedad juzga innecesario el uso de H por su alto índice de resistencias in vitro y por la comparación de la tasa de recaídas entre este régimen y el que asocia H. En pacientes con intolerancia a cualquiera de estos fármacos se puede utilizar la claritromicina y nunca se debe usar pirazinamida por su probada resistencia. A pesar de estas recomendaciones oficiales, otros estudios también han demostrado la eficacia de regímenes de corta duración, destacando el trabajo de Ahn et al²⁷ con una pauta de 12 meses (3HRES2/HRE) y el de Sauret et

al³⁰ de la misma duración (12HRE). En pacientes que desarrollan resistencia a R se ha recomendado el tratamiento con H a altas dosis, piridoxina, E y sulfametoxazol hasta obtener 12 meses de cultivos negativos³¹. Aún queda por definirse el auténtico valor que pueden tener otros fármacos como la claritromicina y las nuevas quinolonas. El tratamiento de la enfermedad extrapulmonar en adultos es el mismo, aunque, en el caso de la linfadenitis en niños, el tratamiento de elección es, también, la escisión quirúrgica. Por lo expuesto previamente, aquí también se complica el manejo en pacientes con sida y tratamiento concomitante con fármacos inhibidores de las proteasas.

Con respecto a las MA de crecimiento rápido, la mayoría de las infecciones clínicas (> 90%) se deben a tres especies: *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. chelonae*. Son resistentes a todos los fármacos antituberculosos, aunque son sensibles a una serie de antibióticos tradicionales. Los cultivos de *M. fortuitum* son sensibles a ampicacina, ciprofloxacino, ofloxacino, sulfonamidas, cefoxitina, imipenem, claritromicina y doxiciclina. Los cultivos de *M. abscessus* son sensibles a claritromicina, clofazimina, ampicacina, cefoxitina e imipenem, y los cultivos de *M. chelonae* son susceptibles a ampicacina, tobramicina, claritromicina, imipenem, clofazimina, doxiciclina y ciprofloxacino. El tratamiento también varía según la forma de presentación. La infección cutánea suele ser secundaria a un trauma o una infección quirúrgica. Algunas de estas infecciones se resuelven espontáneamente o bien tras el desbridamiento quirúrgico. No existen ensayos clínicos comparando un régimen terapéutico con otro, pero debido a la variabilidad de la sensibilidad entre las distintas especies y subgrupos, es necesario realizar pruebas de sensibilidad in vitro a todas las muestras significativas para un correcto tratamiento. Para infecciones importantes provocadas por *M. fortuitum* y *M. abscessus* se recomienda tratamiento intravenoso con ampicacina y cefoxitina al menos durante 2 semanas. El imipenem es una alternativa razonable a cefoxitina para estas dos especies, debiéndose usar en cultivos de *M. smegmatis* y *M. chelonae*, que son resistentes a cefoxitina. Para *M. chelonae* la tobramicina es más eficaz in vitro que la ampicacina. En infecciones graves se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones de hueso seis. La cirugía está indicada en caso de infección extensa, formación de abscesos o cuando el tratamiento es difícil. En el caso de infecciones pulmonares provocadas por estas MA de crecimiento rápido, *M. abscessus* es causante del 85% de los aislamientos, aunque en pacientes con alteraciones gastroesofágicas *M. abscessus* y *M. fortuitum* se aíslan con la misma frecuencia. En el tratamiento de estas 2 MA resulta esencial el resultado de las pruebas de sensibilidad, siendo suficiente con 6-12 meses de tratamiento. La historia natural de la enfermedad depende de la enfermedad de base. En el caso de *M. abscessus*, la mayoría de los pacientes sin enfermedad de base tienen un curso indolente y lentamente progresivo, pero en enfermos con trastornos gastroesofágicos el curso puede ser rápidamente progresivo y fulminante, llegando a producir la muerte de hasta el 20% de los casos^{32,33}.

Por su parte, el tratamiento de *M. marinum* puede ir desde la simple observación para pequeñas lesiones hasta la escisión quirúrgica, o el uso de antituberculosos y otros agentes antibióticos. Se considera un tratamiento aceptable administrar 3 meses de claritromicina, minociclina o doxiciclina y trimetoprima-sulfametoxazol o R, asociados a E³⁴. *M. malmoense* es una MA que se caracteriza por su lento crecimiento y por producir colonias no pigmentadas, con la mayoría de los cultivos sensibles a E, R y S, recomendándose un régimen de cuatro fármacos³⁵. *M. simiae* es la única MA niacina positiva, en la que la mayoría de los cultivos son resistentes a los fármacos antituberculosos de primera línea, por lo que se recomienda tratamiento con claritromicina, E, rifabutina y S, modificándolo en función de los resultados de las pruebas de sensibilidad³⁶. Por último, *M. szulgai* es, por lo general, sensible a R y a concentraciones elevadas de H, S y E, siendo este su tratamiento recomendado³⁷.

Por lo tanto, el tratamiento de este grupo de enfermedades varía enormemente dependiendo de la MA que produce el cuadro clínico y de su sensibilidad antimicrobiana, existiendo aún muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tratar. Quizá la principal novedad terapéutica en los últimos años la ha supuesto la introducción de los nuevos macrólidos, sobre todo para el tratamiento y profilaxis de la más frecuente de ellas, *M. avium complex*, con especial relevancia en los pacientes con sida. Sin embargo, aún siguen siendo necesarios estudios reglados, con el suficiente número de enfermos, que estandaricen el tratamiento de cada una de las MA que se han mostrado patógenas para el hombre.

BIBLIOGRAFÍA

1. Timpe A, Runyon EH. The relationship of "atypical" acid-fast bacteria to human disease. A preliminary report. J Lab Clin Med 1954; 44: 202-209.
2. Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. Clin Infect Dis 1992; 15: 1-10.
3. Wickman K. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria: a bacteriological survey of Swedish strains isolated between 1973 and 1981. Scand J Infect Dis 1986; 18: 337-345.
4. Hoover DR, Saah AJ, Bacellar H et al. Clinical manifestations of AIDS in the era of pneumocystis prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. N Engl J Med 1993; 329: 1922-1926.
5. Chin DP, Hopewell PC. Mycobacterial complications of HIV infection. Clin Chest Med 1996; 17: 697-711.
6. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am Rev Respir Dis 1997; 156: 1-25.
7. Hartman TE, Swensen SJ, Williams DE. *Mycobacterium avium intracellulare complex*: evaluation with CT. Radiology 1993; 187: 23-26.
8. Heifets L. MIC as a quantitative measurement of the susceptibility of *Mycobacterium avium* strains to seven antituberculosis drugs. Antimicrob Agents Chemother 1988; 32: 1.131-1.136.
9. 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: 10-16.
10. Wallace JR Jr, Dunbar D, Brown BA, Onyi G, Dunlap R, Ahn CH et al. Rifampin-resistant *Mycobacterium kansasii*. Clin Infect Dis 1994; 18: 736-743.

11. Young LS, Wiviott L, Wu M et al. Azitromycin for treatment on *Mycobacterium intracellulare complex* infection in patients with AIDS. *Lancet* 1991; 338: 1.107-1.109.
12. Dautzenberg BC, Legris TS et al. Activity of clarithromycin against *Mycobacterium avium* infection in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 564-569.
13. Woodley CL, Kilburn JO. In vitro susceptibility of *Mycobacterium avium complex* and *M. tuberculosis* strains to a spiro-piperidyl rifamycin. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 586-587.
14. Jerome M, Johnson R, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.381-1.385.
15. 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: 1.766-1.772.
16. Dautzenberg B, Piperno D, Diot P, Truffot C-Pernot J, Chauvin P and the Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 1995; 107: 1.035-1.040.
17. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940-953.
18. Dautzenberg B, Saint Marc T, Mehoyas MC et al. Clarithromycin a other antimicrobial agents in the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1993; 153: 368-372.
19. Pomerantz M, Madsen L, Goble M, Iseman M. Surgical management of resistant mycobacterial tuberculosis and other mycobacterial pulmonary infections. *Ann Thorac Surg* 1991; 52: 1.108-1.112.
20. Chiu J, Nussbaum J, Bozzette S, Tilles J, Young LS, Leedom J et al. Treatment of disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in AIDS with amikacina, ethambutol, rifampin and ciprofloxacin. *Ann Intern Med* 1990; 113: 358-361.
21. 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* bacteriemia AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine and ciprofloxacin. *N Engl J Med* 1996; 335: 377-383.
22. Centers for Disease Control. Impact of HIV protease inhibitors on the treatment of HIV-infected tuberculosis patients with rifampin. *MMWR* 1996; 45: 921-925.
23. Pierce M, Crampton S, Hery D, Heifits L, LaMarca A et al. A randomized trial of clarithromycin as prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium complex* infection in patients with advanced acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 384-391.
24. 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: 392-398.
25. 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.
26. 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: 1.035-1.039.
27. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SS, Ahn SI, Hurst GA. Short-course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1.048-1.050.
28. Harris GD, Johanson WG Jr, Nicholson DP. Response to chemotherapy of pulmonary infection due to *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 31-36.
29. Jenkins PA, Banks J, Campbell IA, 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.
30. 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: 104-108.
31. 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: 10-16.
32. Swenson JM, Wallace RJ Jr, Silcox VA, Thornsberry C. Antimicrobial susceptibility testing of 5 subgroups of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium chelonae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 807-811.
33. 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: 180-184.
34. Edelstein H. *Mycobacterium marinum* skin infections. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1.359-1.364.
35. Banks J, Jenkins PA, Smith AP. Pulmonary infection with *Mycobacterium malmoense*: a review of treatment and response. *Tubercle* 1985; 66: 197-203.
36. Bell RC, Higuchi JH, Donovan WN, Drasnaw I, Johanson WG. *Mycobacterium simiae*: clinical features and follow up of twenty four patients. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 35-38.
37. Banks J, Jenkins PA. Combined versus single antituberculosis drugs on the in vitro sensitivity patterns of non tuberculous mycobacteria. *Thorax* 1987; 42: 838-842.