

Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas en pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Factores de riesgo, clínica, diagnóstico y evolución

E. Martínez Moragón, R. Menéndez, M. Santos*, R. Lorente* y V. Marco

Servicios de Neumología y *Microbiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

La enfermedad por micobacterias ambientales oportunistas (MAO) constituye una infección frecuente en los pacientes VIH-positivos, aunque también puede acontecer en individuos inmunocompetentes. El objetivo del presente estudio ha sido describir los factores de riesgo, las características clínicas, la evolución y el espectro microbiológico de las MAO que originan, en nuestro medio, enfermedad pulmonar en individuos sin infección por el VIH. Se han revisado 29 casos consecutivos que fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar por MAO durante el período 1989-1994 (26 varones y 3 mujeres, edad media 58 ± 14 años). Correspondieron a infección por *Mycobacterium kansasii* 19 casos (66%), siete por *M. avium complex* (24%), dos por *M. chelonae* (7%) y uno por *M. flavescens* (3%). Los factores de riesgo más frecuentemente asociados fueron el tabaquismo y la existencia de patología pulmonar previa (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o tuberculosis residual). Las manifestaciones clínicas fueron inespecíficas, predominando un síndrome tóxico junto a tos no productiva. La radiografía de tórax fue indistinguible de la de una enfermedad por *M. tuberculosis*, siendo el patrón más común la consolidación alveolar cavitada. El estudio de sensibilidad a fármacos in vitro demostró resistencia a isoniazida en todas las cepas, junto a resistencia a rifampicina, estreptomycin y, en menor grado, a etambutol para las cepas de *M. avium complex* y *M. chelonae*. Con tratamiento médico prolongado entre 12-14 meses, realizado con fármacos de primera línea, los 17 casos en los que se dispone de seguimiento completo presentaron una evolución favorable y sólo en 2 pacientes no se logró la erradicación bacteriológica.

Palabras clave: Infección pulmonar. Infección por micobacterias. Micobacterias no tuberculosas. Pacientes inmunocompetentes. Factores de riesgo. Sintomatología. Diagnóstico. Tratamiento.

Arch Bronconeumol 1996; 32: 170-175

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

Recibido: 21-7-95; aceptado para su publicación: 16-11-95.

Pulmonary disease due to opportunistic ambient mycobacteria in non HIV-positive patients. Risk factors, symptoms, diagnosis and evolution

Diseases caused by opportunistic ambient mycobacteria (OAM) are common in HIV-positive patients, although they also occur in immunocompetent individuals. The objective of the present study was to describe the risk factors, clinical signs, course and microbiological spectrum of OAM that cause pulmonary diseases in non HIV-infected individuals in our community. We reviewed 29 consecutive patients with OAM-caused pulmonary disease between 1989-1994 (26 men and 3 women, mean age 58 ± 14 years). Infections were by *Mycobacterium kansasii*, 19 (66%) cases; *M. avium complex*, 7 (24%) cases; *M. chelonae*, 2 (7%) cases, and *M. flavescens*, one (3%) case. Risk factors most often associated to infection were smoking and a history of pulmonary disease (chronic obstructive pulmonary disease or residual tuberculosis). Clinical signs were non specific, although toxic syndrome and unproductive cough predominated. Chest films were indistinguishable from those for infection by *M. tuberculosis*, with cavitated alveolar fibrosis being the main pattern. In vitro drug sensitivity tests showed that all strains were resistant to isoniazid, and that *M. avium complex* and *M. chelonae* strains were resistant to rifampicin, streptomycin and, to a lesser degree, to ethambutol. With prolonged medical treatment lasting from 12 to 24 months with first-line drugs, outcome was good for the 17 patients for whom full follow-up information was available. Therapy failed to eradicate the bacteria in only 2 patients.

Key words: Pulmonary infection. Infection due to mycobacterias. Non-tuberculous mycobacterias. Immunocompetent patients. Risk factors. Symptomatology. Diagnosis. Treatment.

Introducción

Se conocen más de 50 especies de micobacterias ambientales oportunistas (MAO), con diferente capacidad patógena, ampliamente distribuidas en la naturaleza¹.

Pueden formar parte de la flora comensal de la boca en individuos sanos y, habitualmente, producen enfermedad pulmonar en adultos portadores de patología respiratoria crónica², o en aquéllos donde la capacidad de respuesta del organismo se encuentre disminuida (particularmente en infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH])³. Aunque las manifestaciones clínicas y radiológicas pueden ser similares a las de la tuberculosis, la enfermedad pulmonar por MAO presenta un curso clínico y pronóstico incierto, junto a una respuesta pobre a la terapéutica convencional⁴. En los últimos años se está produciendo un incremento de la incidencia de estas infecciones en los países desarrollados⁴, no sólo condicionado por la epidemia VIH, puesto que aumentan los casos documentados en individuos no inmunocomprometidos⁵. Por otra parte, tanto la prevalencia de enfermedad por MAO como las especies susceptibles de originarla experimentan variaciones en relación con el área geográfica estudiada.

El objetivo del presente estudio ha sido describir en una serie de casos clínicos consecutivos los factores de riesgo, las características clínicas, la evolución y el espectro microbiológico de las MAO que originan, en nuestro medio, enfermedad pulmonar en la población VIH-negativa.

Material y métodos

Se han revisado las historias clínicas de aquellos pacientes en quienes se aislaron cepas de MAO en más de una muestra de origen respiratorio, en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario La Fe de Valencia entre los años 1989 y 1994. Para considerar un caso como enfermedad se adoptaron los criterios recomendados por la American Thoracic Society (ATS)⁶: 1) radiografía de tórax y clínica compatibles, sin otro proceso que explique por sí solo la enfermedad; 2) aislamiento de la misma cepa de MAO en más de una muestra respiratoria en ausencia de otro microorganismo que pudiera ser responsable del cuadro clínico; 3) hallazgo de lesiones histo-

TABLA I
Patología asociada en 29 pacientes no infectados por VIH con enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas

	<i>M. kansasii</i> (n = 19)	<i>M. avium</i> (n = 7)	Otros (n = 3)	Total (n = 29)
Tabaquismo	15 (79)	5 (71)	3 (100)	23 (79)
Alcoholismo	4 (21)	2 (28)	0	6 (21)
TB residual	3 (16)	4 (57)	2 (67)	9 (31)
Cirugía de tórax previa	2 (10)	0	0	2 (7)
EPOC	12 (63)	5 (71)	1 (33)	18 (62)
Diabetes	4 (21)	1 (14)	0	5 (17)
Neoplasia	2 (10)	2 (28)	0	4 (14)
Neumoconiosis	1 (3)	0	0	1 (3)
Insuficiencia renal crónica	2 (10)	0	0	2 (7)
Gastrectomía	1 (3)	0	1 (33)	2 (7)
Cirrosis hepática	2 (10)	1 (14)	0	3 (10)
Cardiopatía	2 (10)	0	1 (33)	3 (10)
Trasplante renal	2 (10)	0	0	2 (7)
Corticoddependencia	8 (42)	1 (14)	0	9 (31)

TB: tuberculosis; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Resultados expresados en número de casos (tantos por ciento).

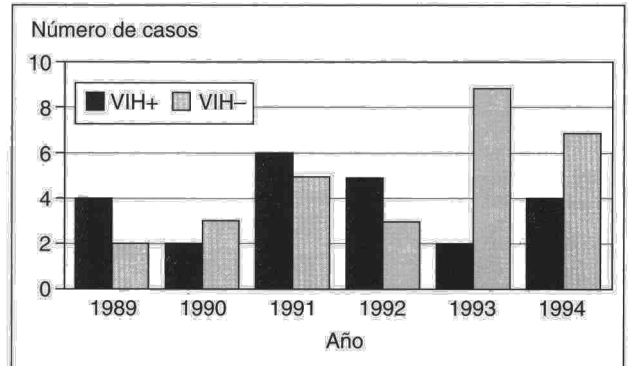


Fig. 1. Distribución anual de las micobacterias ambientales oportunistas diagnosticadas en nuestro hospital en pacientes VIH-positivos y negativos.

lógicas típicas y aislamiento de la micobacteria en tejido pulmonar obtenido por biopsia transbronquial o a cielo abierto, y 4) en el caso de infección por *Mycobacterium avium complex* o *M. kansasii*, que el esputo no se negativice tras higiene bronquial ni con 2 semanas de tratamiento farmacológico específico. No se incluyeron los pacientes portadores de infección por el VIH.

En los casos que reunían estos criterios se analizaron antecedentes personales, características clínicas y radiológicas, así como tratamiento, toxicidad y respuesta terapéutica.

La identificación bacteriológica en las muestras respiratorias se efectuó por métodos convencionales y radiométricos⁷. En cada cepa se realizaron estudios in vitro de resistencia bacteriana (pruebas radiométricas para isoniazida, rifampicina, estreptomycinina y etambutol, la prueba de proporciones múltiples de Canetti para medir la resistencia a los fármacos anteriores y, además, a la pirazinamida y a los antituberculosos de segunda línea, y la prueba de difusión disco-placa para macrólidos, quinolonas y otros).

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

Resultados

Durante el período de estudio se aislaron cepas de MAO en las muestras respiratorias de 45 pacientes no infectados por el VIH. En 16 casos (35%) no se hallaron evidencias de enfermedad y solamente existió crecimiento de MAO en una muestra respiratoria, por lo que se consideraron como colonización (8 casos por *M. kansasii*, cuatro por *M. avium complex*, dos por *M. chelonae* y dos por *M. fortuitum*). Los 29 pacientes restantes fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar por MAO, con la siguiente distribución: 19 casos por *M. kansasii* (66%), siete por *M. avium complex* (24%), dos por *M. chelonae* (7%) y uno por *M. flavescens* (3%). En el mismo período se aislaron cepas de MAO en 23 pacientes VIH-positivos, lo que corresponde a que en nuestro medio la enfermedad pulmonar por MAO se asoció en un 44% de casos a la infección por el VIH. La distribución anual de los casos diagnosticados en ambos tipos de pacientes se representa en la figura 1.

El grupo de estudio quedó constituido por 29 pacientes VIH-negativos; 26 eran varones (90%) y 3 mujeres, con edad media 59 ± 14 años (límites 31 y 84). No se

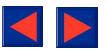


TABLA II
Manifestaciones clínicas en 29 pacientes afectados de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas

	<i>M. kansasii</i> (n = 19)	<i>M. avium</i> (n = 7)	Otros (n = 3)	Total (n = 29)
Síndrome tóxico	10 (53)	3 (43)	3 (100)	16 (55)
Tos persistente	9 (47)	3 (43)	2 (67)	14 (48)
Fiebre	9 (47)	2 (28)	2 (67)	13 (44)
Espujo purulento	9 (47)	2 (28)	1 (33)	12 (41)
Dolor pleurítico	4 (21)	4 (57)	1 (33)	9 (31)
Disnea	6 (31)	1 (14)	0	7 (24)
Hemoptisis	2 (10)	2 (28)	1 (33)	5 (17)

Resultados expresados en número de casos (tantos por ciento).

TABLA III
Radiología de tórax en 29 pacientes con enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas

	<i>M. kansasii</i> (n = 19)	<i>M. avium</i> (n = 7)	Otros (n = 3)	Total (n = 29)
Consolidación	13 (68)	6 (86)	2 (67)	21 (72)
Biapical	3	3	1	7
LSD	5	1	1	7
LSI	4	1	0	5
Otros	1	1	0	2
Cavitación	11 (58)	5 (71)	3 (100)	19 (65)
Nódulos múltiples	3 (16)	0	0	3 (10)
Nódulo único	2 (10)	0	0	2 (7)
Intersticio difuso	1 (5)	1 (14)	0	2 (7)
Afección pleural	4 (21)	3 (43)	0	7 (24)

LSD: lóbulo superior derecho; LSI: lóbulo superior izquierdo. Resultados expresados en número de casos (tantos por ciento).

TABLA IV
Estudio de sensibilidad in vitro a los fármacos antituberculosos de las micobacterias ambientales oportunistas

	INH	RMP	SM	ET	PAS	Z	ER	T	CY	CX
<i>M. kansasii</i> (n = 19)	0	100	100	100	0	11	80	44	55	70
<i>M. avium</i> (n = 7)	0	0	0	85	0	40	68	20	40	60
<i>M. chelonae</i> (n = 2)	0	0	0	0	-	-	100	-	-	100
<i>M. flavescens</i> (n = 1)	0	100	100	100	-	0	-	0	100	-

INH: isoniazida; RMP: rifampicina; SM: estreptomycin; ET: etambutol; PAS: ácido paraaminosalicílico; Z: pirazinamida; ER: eritromicina; T: etionamida; CY: cicloserina; CX: ciprofloxacino. Resultados expresados en tantos por ciento sobre el total de cepas.

observaron diferencias entre las edades y sexo de los grupos de pacientes afectados por las distintas micobacterias. En la tabla I se resumen las enfermedades asociadas que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico, considerados de forma global y por grupos según la especie de micobacteria causante del proceso. De forma global, el 79% eran fumadores y el 21% tenían hábito enólico. Destacaba la existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (62%), tuberculosis resi-

dual (31%), cáncer de pulmón (14%) y consumo habitual de esteroides (31%). Salvo un paciente que como único factor asociado presentaba tabaquismo, en los casos restantes coexistían varios factores de riesgo o enfermedades predisponentes. La sintomatología clínica más frecuente fue la tos persistente junto a un síndrome tóxico de 1-2 meses de evolución (tabla II). En la radiografía de tórax predominaron los infiltrados en lóbulos superiores, bilaterales en el 21%. Hubo cavitaciones pulmonares en el 65% de casos y el 24% de los pacientes presentaron afectación pleural (tabla III).

Las muestras respiratorias donde se aislaron las micobacterias fueron, además del esputo (29/29), aspirado bronquial (5/7) o lavado broncoalveolar (9/11). Dos pacientes con infección por *M. kansasii* presentaron además cultivo positivo del material obtenido mediante punción aspirativa transtorácica con aguja fina. El líquido pleural se analizó en 3 enfermos, resultando negativo para la identificación del germen.

Los datos del estudio de sensibilidad in vitro de las cepas aisladas se recogen en la tabla IV. Destaca la resistencia a isoniazida de todas las cepas, junto a resistencia a rifampicina, estreptomycin y en menor grado a etambutol de la cepas de *M. avium complex* y *M. chelonae*. La tasa de resistencia a pirazinamida fue del 89% para las cepas de *M. kansasii*, del 60% para *M. avium complex* y del 100% para *M. flavescens*. Respecto a otros antibióticos, se apreció sensibilidad in vitro frente a amikacina en todas las especies, y fue variable frente a macrólidos y quinolonas.

Los datos disponibles acerca de la evolución de los pacientes no son completos, puesto que en el momento de la revisión 6 pacientes no habían finalizado el período de tratamiento (cinco por *M. kansasii* y uno por *M. avium complex*) y en 2 casos se produjo pérdida precoz del seguimiento (uno por *M. kansasii* y uno por *M. avium complex*) (tabla V). Aunque los 6 casos que todavía se encuentran en la fase de tratamiento no han sido incluidos en el análisis, muestran una respuesta clínica favorable y en cinco de ellos el esputo se ha negativizado. La evolución de los pacientes según la especie de micobacteria responsable se expone por separado.

De las enfermedades por *M. kansasii* se obtuvieron datos evolutivos en 13 casos. El tratamiento consistió en la asociación de rifampicina, isoniazida y etambutol a las dosis habituales, añadiéndose al inicio del tratamiento un cuarto fármaco en siete de ellos (3 pirazinamida, 2 estreptomycin y 2 ciprofloxacino). La duración osciló entre 12 y 18 meses, excepto en un paciente que falleció un mes después del diagnóstico por insuficiencia respiratoria progresiva (caso 5). En los demás casos (12/13) la evolución fue favorable, con buena tolerancia de la medicación (sólo un paciente presentó exantema por isoniazida) y negativización del esputo a los 3-6 meses de iniciado el tratamiento. En ninguno de ellos se observó recidiva de la enfermedad tras el período de seguimiento de 1-3 años después de finalizar el tratamiento. Un paciente falleció, tras haberse conseguido la conversión del esputo, debido a la progresión de un carcinoma epidermoide de pulmón diagnosticado 2 años antes

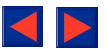


TABLA V
Tratamiento y curso evolutivo de los pacientes con enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas

Caso (edad/sexo)	Especie	Tratamiento	Duración	Evolución
1 (31/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, Z	15 meses	Remisión
2 (58/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, CP	18 meses	Remisión
3 (75/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, Z	12 meses	Remisión
4 (65/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, SM	18 meses	Remisión
5 (48/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET	1 mes	Muerte
6 (77/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET		Pérdida de seguimiento
7 (57/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET	12 meses	Remisión
8 (55/M)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, Z	18 meses	Remisión
9 (59/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET	18 meses	Remisión
10 (79/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, SM	18 meses	Remisión
11 (68/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, CP	12 meses	Remisión
12 (66/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET		Incompleta
13 (71/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET	9 meses	Muerte
14 (45/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET	12 meses	Remisión
15 (31/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET	15 meses	Remisión
16 (40/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET		Incompleta
17 (66/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET, CP		Incompleta
18 (62/V)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET		Incompleta
19 (38/M)	<i>M. kansasii</i>	INH, RMP, ET		Incompleta
20 (72/M)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, SM		Pérdida de seguimiento
21 (42/V)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, Z	24 meses	Remisión
22 (52/V)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, CP	24 meses	Remisión
23 (69/V)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, CP, PAS	5 meses	Muerte
24 (43/V)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, SM		Incompleta
25 (41/V)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, CY, T	24 meses	No conversión Lobectomía
26 (59/V)	<i>M. avium</i>	INH, RMP, ET, SM	18 meses	Remisión
27 (72/V)	<i>M. chelonae</i>	INH, RMP, ET, Z	2 meses	Muerte
28 (84/V)	<i>M. chelonae</i>	INH, RMP, ET, Z, CP	18 meses	Remisión
29 (64/V)	<i>M. flavescens</i>	INH, RMP, ET, Z, SM	24 meses	No conversión Rechaza cirugía

INH: isoniazida; RMP: rifampicina; ET: etambutol; SM: estreptomina; Z: pirazinamida; CP: ciprofloxacino; CY: cicloserina; T: etionamida; PAS: ácido paraaminosalicílico. Edad expresada en años.

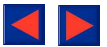
(caso 13). Destacamos que el cumplimiento terapéutico fue bueno en todos los pacientes excepto en un caso que corresponde a la pérdida de seguimiento. La evolución radiológica después del tratamiento en los 12 casos con seguimiento completo fue la siguiente: se normalizaron las lesiones secundarias a la infección por *M. kansasii* en 2 casos (17%), mejoraron sin resolverse por completo seis (50%) y no experimentaron cambios cuatro (33%).

Se dispone de información evolutiva de 5 pacientes afectados por *M. avium complex*. Las pautas terapéuticas empleadas estaban formadas por rifampicina, isoniazida, etambutol, asociadas a un cuarto o quinto fármaco en 5 casos (uno con pirazinamida; uno, estreptomina; uno, PAS [ácido paraaminosalicílico]; uno, ciprofloxacino, y uno cicloserina más etionamida). Se produjo un fallecimiento a los 5 meses por neoplasia de pulmón asociada en el estadio IV; el resto continuó el tratamiento farmacológico durante 15-24 meses. El esputo se negativizó en tres de ellos entre los 4-6 meses; el caso restante presentaba un infiltrado cavitado localizado en un lóbulo pulmonar y fue necesaria una lobectomía para lograr la conversión del esputo. Como efecto secundario de la medicación, se produjo una neuritis retrobulbar después de 75 días de tratamiento con etambutol a dosis de 25

mg/kg/día, que evolucionó favorablemente tras la retirada del fármaco. En los 3 pacientes que finalizaron el tratamiento con evolución bacteriológica favorable, la radiografía de tórax mostró mejoría de las lesiones sin resolución completa.

De los 2 pacientes con enfermedad por *M. chelonae*, uno falleció a los 2 meses del diagnóstico por cardiopatía con edema agudo de pulmón y el otro recibió tratamiento durante 18 meses con asociaciones de isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y ciprofloxacino. La evolución fue satisfactoria con negativización del esputo a los 5 meses y sin detectarse recidiva posterior de la enfermedad.

Aunque *M. flavescens* se considera habitualmente saprofito en personas inmunocompetentes, en el caso que presentamos el diagnóstico se estableció dependiendo de la ausencia de antecedentes de tuberculosis o de otra patología pulmonar que explicase las alteraciones radiológicas y clínicas. Fue tratado durante 24 meses con asociaciones de isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y estreptomina. No se consiguió la conversión bacteriológica y dado que existía una cavitación localizada en el lóbulo superior derecho se indicó una lobectomía, que no fue aceptada por el paciente.



Discusión

Coincidiendo con el declive de la infección tuberculosa y el incremento de la infección VIH en los países desarrollados, se está produciendo un aumento global de la incidencia de enfermedad por MAO y la micobacteriosis más frecuente ha dejado de ser la producida por *M. kansasii*, cediendo su puesto a *M. avium complex*^{8,9}. Del mismo modo, se observa un incremento de los casos originados por *M. xenopi* y por micobacterias de crecimiento rápido (*M. chelonae* y *M. fortuitum*)¹. No obstante, la frecuencia de estas especies experimenta importantes variaciones geográficas y el hecho de que no sean de declaración obligatoria implica que su epidemiología no sea bien conocida.

Estas micobacterias que se encuentran distribuidas en el medio ambiente pueden colonizar las vías respiratorias y el tracto digestivo de personas sanas y sólo actúan como patógenos en determinadas circunstancias. Así, la enfermedad predomina en sujetos inmunodeprimidos y, en ellos, las formas graves y diseminadas son más habituales que las exclusivamente pulmonares³. En los individuos inmunocompetentes se han descrito dos patrones diferentes de enfermedad por MAO¹⁰. Por un lado, en varones fumadores con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en quienes predomina el hallazgo radiológico de un infiltrado cavitado en lóbulos superiores que simula una tuberculosis pulmonar. Por otro, en mujeres adultas no fumadoras y sin aparente enfermedad pulmonar subyacente, que habitualmente presentan un infiltrado en llingula o lóbulo medio asociado a bronquiectasias cilíndricas, sin cavitación ni pérdida de volumen¹¹. En estas últimas es, precisamente, donde se está observando un aumento en la prevalencia de enfermedad¹⁰⁻¹², sin que exista una explicación ampliamente aceptada. Los mecanismos posiblemente implicados son los siguientes factores: genéticos, los inmunológicos relacionados con la edad, los mecánicos, por la supresión voluntaria de la tos en algunas mujeres que condicionaría la inflamación de las regiones pulmonares peor drenadas, e incluso, los ambientales no conocidos¹³.

En nuestra serie destaca el claro predominio de infección por *M. kansasii* en varones de 50-60 años, con hábito tabáquico y enólico, limitación crónica al flujo aéreo, tuberculosis pulmonar residual o neoplasia subyacente. Cuando la enfermedad afectó a las mujeres, también fue más frecuente *M. kansasii* y existió una enfermedad predisponente asociada (asma crónica con ciclos esteroides frecuentes en un caso, trasplante renal con tratamiento inmunosupresor en otro caso y tabaquismo además de cirugía por neumotórax recidivante en la otra paciente); ninguna presentó el síndrome de llingula-lóbulo medio. Debe tenerse en consideración que algunos pacientes de la serie son inmunodeficientes, aunque sean VIH-negativos.

La clínica fue subaguda e inespecífica, de fácil confusión con otros procesos neumológicos. Las alteraciones radiológicas halladas con mayor frecuencia, infiltrados pulmonares cavitados en el 65% de casos, están en concordancia con series previas donde la cavitación oscila entre el 43¹⁴ y el 90%¹⁵. Por contra, en los pacientes

VIH-positivos suele existir una afectación pulmonar difusa con opacidades nodulares o infiltrados intersticiales o alveolares, a la vez que son muy poco frecuentes los cambios destructivos (cavitaciones) y el derrame pleural¹⁶⁻¹⁹.

A las dificultades que existen para el diagnóstico de la enfermedad por MAO, se añade el problema terapéutico que plantea la resistencia in vitro que estas micobacterias suelen presentar a la mayoría de fármacos antituberculosos. Los estudios de sensibilidad en el laboratorio resultan difíciles de interpretar y no se correlacionan con la respuesta clínica. Existen varias hipótesis para explicar la diferente actividad in vitro e in vivo de los medicamentos frente a estos microorganismos. Es posible que las asociaciones de fármacos ejerzan una acción sinérgica, o que el proceso de cultivo conlleve una transición hacia cepas más resistentes o, incluso, que las concentraciones del fármaco necesarias para destruir al bacilo sean distintas en el organismo que en un medio de cultivo²⁰. Tampoco puede olvidarse que habitualmente en los cultivos se utilizan las concentraciones de fármaco recomendadas para *M. tuberculosis* y, es lógico suponer, que para estos microorganismos sean necesarias concentraciones mayores. El hecho es que, por fortuna, la respuesta terapéutica suele ser favorable, incluso en los casos de enfermedad pulmonar por *M. avium complex*²¹ y por micobacterias de crecimiento rápido (MAO especialmente resistentes in vitro). Así, la mortalidad de estos pacientes suele deberse a la gravedad de las enfermedades subyacentes y no a la infección por MAO.

La alta tasa de resistencia in vitro ha favorecido la indicación de pautas prolongadas de tratamiento con asociaciones de cinco o más fármacos (lo que incrementa la toxicidad), seguidas de exéresis quirúrgica en los casos con afectación localizada²². Con posterioridad se comprobó que la respuesta era satisfactoria empleando 3 o 4 fármacos durante 18-24 meses²³. La tendencia actual es disminuir la duración del tratamiento y, aunque depende del germen y del estado inmunitario del paciente, en general se recomienda asociar 3 o 4 fármacos antituberculosos de primera línea y mantener el tratamiento aproximadamente 12 meses tras la conversión del esputo⁶. La normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)²⁴ aconseja para *M. kansasii* 12 meses de tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol, y para *M. avium complex* asociaciones de rifampicina, isoniazida, etambutol y estreptomycin durante 18-24 meses. No obstante, en un estudio reciente prospectivo y multicéntrico de la Sociedad Torácica Británica²⁵ sobre 173 pacientes con infección pulmonar por *M. kansasii*, se preconiza el tratamiento de 9 meses con rifampicina y etambutol, sin asociar isoniazida. Con esta pauta, el índice de recaídas es del 9,7% frente al 2,5% obtenido en otras series con regímenes que incluyen isoniazida durante 12 meses²⁶. Estos autores encuentran que las recaídas aparecen en las siguientes circunstancias: falta de cumplimiento, malnutrición, terapéutica esteroide o bronquiectasias, por lo que recomiendan, en estos casos, prolongar el tratamiento hasta 15-24 meses. Por otro lado, se plantea



el hecho de que algunas recaídas quizá no deban interpretarse como tales, sino como una reinfección. Aunque existen muchos aspectos controvertidos acerca de la pauta terapéutica óptima, es de esperar que los tratamientos cortos sean posibles en un futuro próximo gracias a la introducción de fármacos nuevos, como rifabutina, rifapentina, macrólidos, quinolonas y aminoglucósidos²⁷. Por otra parte, las indicaciones de la cirugía quedarían restringidas a los casos no susceptibles a la quimioterapia.

En la enfermedad por MAO de crecimiento rápido, la pauta terapéutica aceptada en la actualidad consiste en la asociación, por un período no inferior a 6 meses, de al menos 2 antibióticos, tales como eritromicina, amikacina, cotrimoxazol, doxicilina, cefoxitina, tobramicina o claritromicina²⁴. El paciente con enfermedad por *M. chelonae* con seguimiento completo de nuestra serie pertenece a los primeros años del estudio y, por ello, se emplearon en el tratamiento fármacos antituberculosos, lo que quizá pudiera explicar el largo período terapéutico necesario (18 meses).

Nuestra experiencia confirma la buena evolución de la enfermedad pulmonar por MAO en los pacientes VIH-negativos utilizando pautas terapéuticas de 12-18 meses y asociaciones de 3 o 4 fármacos antituberculosos de primera línea. Con este tratamiento no se obtuvo la conversión del esputo en sólo 2 casos (uno por *M. avium complex* y otro por *M. flavescens*). Ambos pacientes mostraban en la radiografía de tórax una cavitación localizada, por lo que es posible que la fibrosis perilesional impidiera a los fármacos ejercer su acción. Un caso fue sometido a tratamiento quirúrgico sin incidencias y el otro lo rechazó (no disponemos de seguimiento posterior). Los fallecimientos de la serie (14%) se produjeron por las enfermedades concomitantes (neoplasia pulmonar y cardiopatía con edema agudo de pulmón), excepto un paciente con enfisema e insuficiencia respiratoria crónica donde la micobacteriosis fue el factor coadyuvante de la muerte. No se registraron efectos tóxicos de importancia atribuibles a la medicación administrada.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Brien RJ. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease. *Clin Chest Med* 1989; 10: 407-418.
2. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 107-159.
3. Tenholder MF, Moser RJ, Tellis CJ. Mycobacteria other than tuberculosis. Pulmonary involvement in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148: 953-955.
4. Contreras MA, Cheung OT, Sanders DE, Goldstein RS. Pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 149-152.
5. 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: 863-868.
6. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 940-953.
7. Vestal AL. Procedures for isolation and identification of mycobacteria. Centers for Diseases Control Publ. n.º 79-8.230. Atlanta (Georgia): U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1978.
8. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1.007-1.014.
9. Jenkins PA. Las micobacteriosis. *BUICTER* 1988; 63: 13.
10. Wallace RJ. *Mycobacterium avium complex lung disease and woman. Now an equal opportunity disease* [editorial]. *Chest* 1994; 105: 6-7.
11. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease presenting as an isolated lingular or middle lobe pattern. *Chest* 1992; 101: 1.605-1.609.
12. Kennedy TP, Weber DJ. Nontuberculous mycobacteria. An underappreciated cause of geriatric lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1.554-1.658.
13. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex lung disease in women* [editorial]. *Chest* 1995; 107: 293-294.
14. Hernández S, Sauret J, Ausina V, Condom MJ, Rodríguez G, Luquin M et al. Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas. Revisión de 35 casos. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 53-56.
15. Christensen EE, Dietz GW, Ahn GH, Chapman JS, Murry RC, Anderson J et al. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M. kansasii* and *M. intracellulare* infections. *Chest* 1981; 80: 132-136.
16. Aronchick JM, Miller WT. Disseminated non-tuberculous mycobacterial infections in immunosuppressed patients. *Semin Roentgenol* 1983; 28: 150-157.
17. Marinelli DL, Albelda SM, Williams TM, Kern JA, Iozzo RV, Miller WT. Nontuberculous mycobacterial infection in AIDS: clinical, pathologic, and radiographic features. *Radiology* 1986; 160: 77-82.
18. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2.201-2.205.
19. Rigsby MO, Curtis AMcB. Pulmonary disease from nontuberculous mycobacteria in patients with human immunodeficiency virus. *Chest* 1994; 106: 913-919.
20. Banks J. Treatment of pulmonary disease caused by opportunist mycobacteria. *Thorax* 1989; 44: 449-454.
21. Reich JM, Johnson RE. *Mycobacterium avium complex* pulmonary disease. Incidence, presentation, and response to therapy in a community setting. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1.381-1.385.
22. Davidson PT, Khanijo V, Goble M, Moulding TS. Treatment of disease due to *Mycobacterium intracellulare*. *Rev Inf Dis* 1981; 3: 1.052-1.059.
23. Hornick DB, Dayton CS, Bedell GN, Fick RB. Nontuberculous mycobacterial lung disease. Substantiation of a less aggressive approach. *Chest* 1988; 93: 550-555.
24. Vidal R, Rey R, Espinar A, De March P, Melero C, Pina JM et al. Grupo de trabajo de SEPAR (Área TIR). Normativa sobre tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1995.
25. Research Committee British Thoracic Society. *Mycobacterium kansasii* pulmonary infection: a prospective study of the results of nine months of treatment with rifampicin and ethambutol. *Thorax* 1994; 49: 442-445.
26. Ahn CH, Lowell JR, Ahn SI, Hirst GA. Short course chemotherapy for pulmonary disease caused by *Mycobacterium kansasii*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 1.048-1.050.
27. Davies PDO. Infection with *Mycobacterium kansasii*. *Thorax* 1994; 49: 435-436.