

Valoración del hemocultivo en la micobacteriosis diseminada

M.C. Nogales, R. Aretio, A. Beiztegui*, F. Muñoz* y E. Martín

Servicio de Microbiología. *Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

El objetivo del estudio es evaluar la rentabilidad del hemocultivo en el diagnóstico de micobacteriosis diseminada (MBD).

Se llevó a cabo un estudio prospectivo desde enero 1991 a julio de 1992, de todos los hemocultivos realizados a enfermos con fiebre y sospecha de MBD.

Se realizaron un total de 57 hemocultivos pertenecientes a 16 enfermos, 14 VIH positivos (87,5%), diagnosticados de MBD. Los hemocultivos se procesaron por la técnica de lisis-centrifugación. La identificación de las micobacterias se realizó por técnica de hibridación con sonda de ADN.

Se detectó crecimiento de micobacterias en 5 hemocultivos (8,7%), pertenecientes a 4 enfermos (25%) (3 VIH+). En tres de ellos se aisló *M. tuberculosis* y en uno *M. avium*. El tiempo medio de aislamiento fue de 46 días. En todos los casos se aislaron micobacterias con anterioridad al hemocultivo en otras muestras, *M. tuberculosis* en 2 broncoaspirados (BAS), en 2 biopsias hepáticas (BH), 2 biopsias de bazo (BB), un lavado broncoalveolar (LBA), un esputo, un LCR y una orina; *M. avium* se aisló en esputo y LBA. Los 3 enfermos con aislamiento de *M. tuberculosis* fallecieron a los 1, 4 y 32 días del ingreso. De las 12 MBD con hemocultivos negativos (11 VIH+, 92%), se aisló *M. tuberculosis* en el 100% de las muestras de ganglio y BB, 90% de las orinas, 69% de esputos, 67% de LBA y BH, 63% en BAS y 33% en LCR. Ninguno de estos enfermos falleció durante el ingreso.

Detectamos una baja rentabilidad del hemocultivo en el diagnóstico de MBD. El examen de otras muestras proporciona un diagnóstico más rápido. La positividad del hemocultivo podría ser un marcador pronóstico.

Arch Bronconeumol 1994; 30:181-184

Introducción

Aunque las micobacteriemias fueron descritas a principios de siglo¹, la aparición de enfermos con infección por el virus de la inmunodeficiencia huma-

Evaluation of blood culture in disseminated mycobacteremia

The objective of this study was to evaluate the usefulness of blood culture in the diagnosis of disseminated mycobacteremia (DMB).

This prospective study included all blood cultures done for patients with fever and under suspicion of having DMB between January 1991 and July 1992.

Fifty-seven blood samples from 16 patients were cultured; 14 (87.5%) patients were HIV positive and all were diagnosed as having DMB. The cultures were processed by lysis-centrifugation and identification of mycobacteria was by hybridization with a DNA probe.

Mycobacterial growth was detected in 5 cultures (8.7%) from 4 patients (25%) (3 HIV positive). *M. tuberculosis* was isolated in 3 and *M. avium* in 1. Mean time until isolation was 46 days. In all cases mycobacteria were isolated in other samples before they were found in cultures: *M. tuberculosis* was isolated in 2 bronchial aspirates (BAS), 2 in liver tissue (L), 2 in spleen tissue (S), one in alveolar bronchial lavage, one in sputum, one in spinal fluid (SF) and one in urine. *M. avium* was isolated in sputum and ALB. The three patients in whom *M. tuberculosis* was found died 1.4 and 32 days after admission. In samples from the 12 DMB patients with negative cultures (11 HIV positive, 92%), *M. tuberculosis* was isolated in 100% of ganglion and S samples, 90% in urine, 69% in sputum, 67% in ABL and LB, 63% in BAS and 33% in SF. None of these patients died in hospital.

We find blood culture to be of little use in the diagnosis of DMB. Analysis of other samples leads to faster diagnosis. A positive blood culture may be a prognostic indicator.

na (VIH), ha incrementado considerablemente el número de casos de micobacteriosis diseminada (MBD), con hemocultivos positivos^{2,3}. *M. avium-intracellulare* es la micobacteria más frecuentemente aislada de hemocultivos en países desarrollados^{4,5}.

En zonas endémicas de tuberculosis, la aparición de enfermos VIH positivos (+), ha provocado un incremento de tuberculosis diseminada (TBD) y de bacteriemias por *M. tuberculosis*. En España las bacteriemias por *M. tuberculosis* en enfermos VIH, es particularmente elevada⁶.

Correspondencia: Dr. M.C. Nogales.
Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Valme.
Carretera de Cádiz, s/n. 41014 Sevilla.

Recibido: 18-3-93; aceptado para su publicación: 28-7-93.



TABLE I
Resultado de los cultivos en 4 enfermos con MBD y hemocultivos positivos

Casos	Germen	VIH	LCR	MO	BH	BB	Orina	LBA	BAS	Espuro
1	MTB	+	+							
2	MTB	+	-	-	+	+		+	+	+
3	MTB	-			+	+	+		+	
4	MAI	+	+					+	+	

MTB: *M. tuberculosis*. MAI: *M. avium*. LCR: líquido cefalorraquídeo. MO: médula ósea, BH: biopsia hepática. BB: biopsia de bazo. LBA: lavado broncoalveolar. BAS: broncoaspirado.

El perfeccionamiento de los medios de cultivo y los avances en la detección de microorganismos en sangre, con los sistemas radiométricos y de lisis-centrifugación, hacen que el hemocultivo pueda ser un método eficaz para el aislamiento de micobacterias (a pesar del escaso número de microorganismos presentes en sangre y su lento crecimiento), y en el diagnóstico de MBD⁷⁻⁹.

En nuestro estudio evaluamos prospectivamente el rendimiento del hemocultivo en 16 casos diagnosticados de MBD.

Material y métodos

Hemos estudiado prospectivamente, desde enero de 1991 a julio de 1992, todos los hemocultivos realizados a enfermos con fiebre y sospecha de micobacteriosis diseminada. Todos tuvieron cultivo positivo para micobacterias y además reunían al menos uno de los siguientes criterios: a) patrón radiológico o histológico miliar; b) afectación de dos o más órganos extrapulmonares no contiguos, y c) afectación de médula ósea.

Se realizaron un total de 57 hemocultivos pertenecientes a 16 enfermos, 14 de ellos VIH+ (87,5%), diagnosticados de MBD.

A todos los pacientes se les realizaron 3 hemocultivos seriados, excepto a 2 enfermos VIH+ a los que se le extrajeron 3 hemocultivos más a cada uno. Todas las extracciones se realizaron antes de establecer tratamiento específico de tuberculosis.

Los hemocultivos se realizaron por la técnica de lisis-centrifugación (Isolator 10, Dupont, Wilmington, EE.UU.), inoculando 10 ml de sangre por hemocultivo, que se procesaron según las normas del fabricante. Las muestras que se sembraron directamente, a excepción de LCR y hemocultivo, fueron descontaminadas según el método de Krasnow¹⁰. El sedimento obtenido del hemocultivo al igual que todas las demás muestras se inoculó en los medios de Lowenstein-Jensen y Coletso (bioMérieux, España). Los cultivos se incubaron a 35 °C durante 8 semanas y se examinaron dos veces por semana.

La identificación de las micobacterias se realizó por técnica de hibridación con sonda de ADN (Gen Probe, Inc., San Diego, California).

Resultados

Se detectó crecimiento de micobacterias en 5 hemocultivos (8,7%), pertenecientes a 4 enfermos (25%), 3 VIH+, de los 16 diagnosticados de MBD. En tres de ellos se aisló *M. tuberculosis* y en uno, *M. avium*, con un tiempo medio de crecimiento de 46 días (límites, 19-56 días).

En estos 4 pacientes se aislaron micobacterias con anterioridad al hemocultivo en otras muestras (2 esputos, 2 broncoaspirados [BAS], 2 lavados broncoalveolares [LBA], 2 biopsias hepáticas [BH], 2 biopsias de bazo [BB], un LCR y una de orina) (tabla I).

Los 3 pacientes con aislamiento de *M. tuberculosis* en el hemocultivo fallecieron al 1, 4 y 32 días después del ingreso. Sólo uno había recibido tratamiento durante 48 horas.

De los 12 pacientes 11 (VIH+, 92%), con MBD y hemocultivos negativos, en todos ellos se aisló *M. tuberculosis* en las siguientes muestras: 100% (3/3 y 2/2) en ganglio y BB; 90% (9/10) en orina; 69% (9/13) en esputo; 67% (4/6 y 2/3) en LBA y BH; 63% (2/3) en BAS y 33% (3/9) en LCR (tabla II). Además 7 casos presentaron patrón miliar radiológico, siete afectación de 2 localizaciones no contiguas y una médula ósea positiva en el estudio histológico.

Ninguno de estos enfermos falleció durante el ingreso.

Del total de las 16 MBD, en el 38% (6/16) se obtuvo baciloscopia positiva en algunas de las muestras estudiadas. El tiempo medio de crecimiento de micobacteria en muestras distintas del hemocultivo fue de 22 días (límites, 12-56).

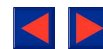
Discusión

Numerosos autores han demostrado el incremento de las bacteriemias por *M. avium intracellulare* y *M. tuberculosis* en enfermos VIH+, esta última ligada especialmente a la población con tuberculosis endémi-

TABLE II
Resultado de los cultivos en 12 enfermos con TBD y hemocultivos negativos

Ganglio	BB	Orina	Espuro	LBA	BH	BAS	LCR
3/3 (100%)	2/2 (100%)	9/10 (90%)	9/13 (69%)	4/6 (67%)	2/3 (67%)	5/8 (63%)	3/9 (33%)

LBA: lavado broncoalveolar. BH: biopsia hepática. BAS: broncoaspirado. LCR: líquido cefalorraquídeo.



ca^{2,3,6,11}. En nuestro estudio un 75% de las bacteriemias se debieron a *M. tuberculosis*.

La tuberculosis pulmonar o extrapulmonar va unida a las primeras etapas de la infección por VIH; pero la micobacteriemia parece ocurrir en un estado avanzado de inmunodeficiencia, como lo demuestra una serie de estudios^{2,3,12}, la mayoría de los enfermos con hemocultivos positivos por *M. tuberculosis* fallecieron antes o a los pocos días de establecerse una terapia adecuada. Clark et al¹³ comunican en una serie de 13 enfermos VIH+, con TBD, nueve de ellos bacteriémicos de los que fallecieron siete antes del diagnóstico y dos sobrevivieron 9 y 14 meses. En el grupo de los no bacteriémicos, sólo hubo un fallecimiento por el desarrollo de una meningitis tuberculosa. Barber et al³ registran 9 casos de bacteriemias por *M. tuberculosis*, 6 enfermos fallecieron entre 3 semanas y 7 meses y tres sobreviven después de 6, 8 y 9 meses de iniciar el tratamiento. Shafer et al² obtienen un 45 % de fallecimientos en enfermos VIH+ con TBD durante el ingreso. Murieron 21 enfermos en un período medio de 11 días antes de llegar al diagnóstico de TBD y comenzar el tratamiento. En nuestro caso todos los enfermos con TBD y hemocultivos positivos fallecieron durante el ingreso a los 1, 4 y 32 días; sólo en este último caso se instauró tratamiento 48 horas antes. En el grupo de TBD con hemocultivos negativos no se produjo ninguna muerte durante el ingreso hospitalario.

El hemocultivo es útil para confirmar el diagnóstico de MBD, pero no para establecer el diagnóstico. Estos enfermos requieren tratamiento antes de detectar el crecimiento de micobacterias en el cultivo de sangre.

Nosotros obtuvimos crecimiento en los hemocultivos utilizando el sistema de Isolator entre 19 y 56 días (crecimiento medio, 46 días). Mattar et al¹⁴ obtienen crecimiento medio a los 8 días y Barber³ entre 20 y 75 días con el mismo sistema. Con distintos sistemas Shafer¹⁵ obtiene un crecimiento medio de *M. tuberculosis*, a los 43 días y Da Bouza¹⁶ entre 22 y 36 días.

El sistema Bactec parece tener una ligera ventaja sobre el sistema Isolator en sensibilidad y rapidez en los resultados de los cultivos^{2,7,17}, pero requiere de sustratos radiactivos y no permite el aislamiento y cuantificación de la micobacteriemia.

La dificultad en el diagnóstico de MBD en enfermos VIH y la tardanza en la positividad de los hemocultivos nos obliga al procesamiento de otras muestras para un diagnóstico más rápido. Nuestros resultados muestran en general un bajo rendimiento de las baciloscopias (38%); Shafer et al² obtienen un 25% de baciloscopias de esputo positivas en enfermos VIH+ con tuberculosis. Varios autores han demostrado la frecuencia con que *M. avium intracellulare* puede detectarse del sedimento sanguíneo mediante baciloscopia¹⁸⁻²⁰. Sin embargo, se han descrito muy pocos casos con baciloscopias positivas de sangre en enfermos VIH con *M. tuberculosis*^{14,21}. Nosotros obtuvimos un alto porcentaje de positividades en otras muestras. Entre un 63 y 100% en muestras respiratorias, biopsia hepática, orina y ganglio, frente al 8,7% de los hemocultivos, en ningún caso fue el hemocultivo la única

muestra positiva. Bouza⁶ encuentra una tercera parte de los enfermos en que el hemocultivo fue la única o la primera muestra positiva. Jiménez²² obtiene una alta rentabilidad de las muestras de orina en el diagnóstico de MBD. Shafer² detecta cultivos positivos de orina en un 77% en enfermos VIH+ y recurriendo a procedimientos como biopsias, aspirado de nódulo linfático, hígado y médula ósea obtiene un diagnóstico inmediato entre el 50 y 90% de los casos.

Concluimos con la importancia del hemocultivo en la confirmación del diagnóstico de MBD, pero es necesario recurrir al cultivo de otras muestras para obtener un resultado más inmediato y poder establecer lo antes posible un tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clough MC. Cultivation of tubercle bacilli from the circulating blood in miliary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1917; 1:598-621.
2. Shafer RW, Kim DS, Weiss JP, Quale JM. Extrapulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency viral infection. *Medicine* 1991; 70(6):384-397.
3. Barber TW, Craven DE, McCabe WR. Bacteremia due to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1990; 69:375-383.
4. Truffot-Pernot C, Maury L, Dautzenberg D, Grosset J. Result of blood cultures for detection of mycobacteria in AIDS patients. *Tubercle* 1989; 70(3):187-191.
5. Yagupsky P, Menegus T. Cumulative positivity rates of multiple blood cultures for patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:923-925.
6. Bouza E, Martín-Scapa C, Bernaldo de Quiros JC, Martínez-Hernández D, Menarquez J, Gómez-Rodrigo J et al. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7(6):785-788.
7. Witebsky FG, Keiser JF, Conuille PS, Bryan R, Park CH, Walker R, Siddiqui SH. Comparison of BACTEC 13A medium and Dupont Isolator for the detection for Mycobacteremia. *J Clin Microbiol* 1988; 26:1.501-1.505.
8. Anaygros P, Astill D, Lin T. Comparison of improved BACTEC and Lownstein-Jensen medium for culture of Mycobacteria from clinical specimen. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1.228-1.290.
9. Peterson EM, Lu R, Floyd C, Nakasone E, Friedly G, de la Maza LM. Direct identification of *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare* from amplified primary culture in Bactec media using DNA probes. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1.453-1.457.
10. Krasnow I, Wayner LG. The use of Zephiran in the isolation of *M. tuberculosis*. *Amer J Clin Pathol* 1966; 45:352-355.
11. Modilevsky T, Satter FR, Barnes PF. Mycobacteriae disease in patients with immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149:2.201-2.205.
12. Barnes PP, Arevalo C. Six cases of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia. *J Infect Dis* 1987; 156:377-379.
13. Clark RB, Blakley SL, Greer D, Smith MH, Brandon W, Wisniewski TL. Hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* in patients with AIDS. *Rev Inf Dis* 1991; 13:1.089-1.092.
14. Mattar S, Morta M, Drobic L, Hernández P, Pallares E, Gimeno JL, Gea L, Torres JM. Sepsis por *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con SIDA. *Enf Infecc Microbiol Clin* 1992; 10:29-31.



15. Shafer RW, Goldberg R, Sierra M, Glatt AE. Frequency of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with tuberculosis in an area endemic for AIDS. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1.611-1.613.
16. da Bouza J, Di Leonardo M, Benetucci J, González Montaner J, Abbate E, Corti M, Compagnucci M, Ortega O, Astarloa L. Blood culture value in the diagnostic of the disseminated tuberculosis in AIDS patients. Six international Conference on AIDS, San Francisco. California, Thb. 501, 1990.
17. Prego V, Glatt AE, Roy V, Thelmo W, Dinesoy H, Raufman JP. Comparative yield of blood culture for fungi and mycobacteria, liver biopsy and bone marrow biopsy in the diagnosis of fever of undetermined origin in human immunodeficiency virus-infected patients. *Arch Intern Med* 1990; 150:333-336.
18. Bottone EJ, Damsker B. Mycobacteria and Cryptococci cultured from buffy coat of AIDS patients prior to symptomatology: A rationale for early therapy. *AIDS Research* 1986; 2:343-348.
19. Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Maugia A. Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films. *J Clin Microbiol* 1989; 27:768-769.
20. Godwin JH, Stopeck A, Ghang VT, Godwin TA. Mycobacteremia in acquired immunodeficiency syndrome. Rapid diagnosis based on inclusions in the peripheral blood smear. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:369-375.
21. Biron F, Reveil JC, Penalba C, Boibieux A, Bertrand JL, Peyramond D. Direct visualization of *Mycobacterium tuberculosis* in a blood sample from a AIDS patients [carta]. *AIDS* 1990; 4:259.
22. Jiménez C, Revilla MT, Medina P, March J, Ortega A. El hemocultivo frente a otras muestras para el aislamiento de Micobacterias en pacientes con SIDA o VIH positivo. I Congreso Nacional sobre el SIDA. Madrid, 1991.