

Relevancia clínica de los aislamientos de micobacterias no tuberculosas *Clinical relevance of nontuberculous Mycobacteria*

Y. Salicio, A.I. Álvaro, A.I. Bermejo, A. Navascués, M. Ojer, A. Ruz, I. Dorronsoro

RESUMEN

Fundamento. El aislamiento de micobacterias no tuberculosas (MNT) se ha incrementado en los últimos años debido en gran parte a la utilización de medios de cultivo líquidos. Estos aislamientos carecen en muchos casos de relevancia clínica, por lo que la valoración de su significado debe realizarse en base a unos criterios clínicos internacionales. En el presente trabajo hemos estudiado el impacto que supondría la aplicación de los criterios que la *American Thoracic Society* (ATS) ha establecido para diferenciar en muestras respiratorias una infección de una colonización por MNT.

Métodos. Estudio microbiológico y clínico de los pacientes con aislamientos repetidos de MNT en muestras respiratorias registrados en nuestro laboratorio entre los años 2000-2004.

Resultados. Se obtuvieron 116 cultivos positivos de MNT aisladas repetidamente en 46 episodios correspondientes a 42 pacientes. Se identificaron 11 especies distintas: *M. xenopi* (16 casos), *M. avium* (12), *M. kansasii* (7), *M. fortuitum* (5), *M. malmoense* (2) y finalmente 1 de cada una de las siguientes: *M. genavense*, *M. simiae*, *M. gordonae* y *M. lentiflavum*. Se pudieron estudiar 36 pacientes, de los que 17 cumplían los criterios de la ATS y, de estos, sólo 12 recibieron tratamiento específico. En los casos que no se cumplían los criterios de la ATS los aislamientos no tuvieron ninguna repercusión clínica. En ambos grupos, tratados y no tratados, no se observó una evolución claramente diferenciada.

Conclusiones. Ante la dificultad de atribuir a una MNT de muestras respiratorias un papel etiológico, es necesario atenerse a criterios internacionales como los de la ATS antes de iniciar un tratamiento específico para evitar tratamientos incorrectos a los pacientes.

Palabras clave. Micobacterias no tuberculosas. Significado clínico. Identificación.

ABSTRACT

Background. The isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) has increased in recent years largely due to the use of liquid cultivation media. In many cases such isolations lack clinical relevance, which is why the evaluation of their meaning must be carried out on the basis of international criteria. This article studies the impact of using the criteria that the *American Thoracic Society* (ATS) has established for differentiating an infection of NTM colonisation in respiratory samples.

Methods. Microbiological and clinical study of the patients with repeated isolations of NTM in respiratory samples registered in our laboratory between 2000 and 2004.

Results. One hundred and sixteen positive cultivations of NTM were obtained, repeatedly isolated in 46 episodes corresponding to 42 patients. Eleven different species were identified: *M. xenopi* (16 cases), *M. avium* (12), *M. kansasii* (7), *M. fortuitum* (5), *M. malmoense* (2) and, finally, 1 of each of the following: *M. genavense*, *M. simiae*, *M. gordonae* and *M. lentiflavum*. It was possible to study 36 patients, of whom 17 met the criteria of the ATS, and, out of these, only 12 received specific treatment. In those cases that did not meet the ATS criteria the isolations did not have any clinical repercussion. In both the treated and untreated groups a clearly differentiated evolution was not observed.

Conclusions. Facing the difficulty of attributing an etiological role to an NTM of respiratory samples, it is necessary to follow international criteria such as those of the ATS before beginning a specific treatment in order to avoid the incorrect treatment of patients.

Key words. Nontuberculous mycobacteria. Clinical meaning. Identification.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (1): 33-42.

Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona

Recepción el 21 de mayo de 2007

Aceptación para su publicación el 20 de julio de 2007

Aceptación definitiva 21 de noviembre de 2007.

Correspondencia:

Ana M^a Navascués Ortega
Servicio de Microbiología
Hospital de Navarra
C/ Irunlarrea, 3

31008 Pamplona

Tfno. 848 422245

E-mail: ana.navascues.ortega@navarra.es

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tuberculosis en los países desarrollados ha ido disminuyendo, mientras que el aislamiento de micobacterias no tuberculosas (MNT) se ha incrementado notablemente debido en gran parte a los nuevos procedimientos de diagnóstico¹⁻⁵. Éstos se han modificado profundamente en la última década debido a la introducción de medios de cultivo líquidos y a la aplicación de la biología molecular. Por todos estos motivos, la atención que se dedica a las MNT ha ido en aumento; sin embargo, el significado clínico de estos aislamientos no siempre está claro y, en muchas ocasiones, el trabajo del laboratorio puede incluso contribuir a someter a los pacientes a tratamientos innecesarios⁶⁻⁸. Es preciso señalar que la identificación de las MNT no es una tarea sencilla y, aunque la biología molecular ha simplificado mucho las cosas, el coste de su aplicación es hoy en día elevado⁹⁻¹¹.

En las muestras respiratorias los criterios internacionalmente aceptados^{6,12} que se siguen para diferenciar la infección de la colonización son:

American Thoracic Society (ATS): pacientes sintomáticos con infiltrados, enfermedad nodular o cavitaria, o presencia de bronquiectasias o pequeños nódulos puestos en evidencia mediante tomografía computarizada de alta resolución, que presentan tres cultivos positivos de esputo o lavado bronquial con baciloscopias negativas o dos cultivos positivos y una baciloscopia positiva en el período de 1 año⁶.

British Thoracic Society (BTS): cuando se obtienen cultivos positivos en muestras de esputo obtenidas con una diferencia al menos de 7 días¹².

En el presente trabajo, hemos estudiado el significado clínico de las MNT aisladas repetidamente en muestras respiratorias teniendo como referente los criterios de la ATS.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo durante los años 2000-2004 ambos inclusive. El procesamiento de las muestras se realizó

siguiendo procedimientos estandarizados y previamente descritos¹³, empleando para el cultivo el sistema BACTEC 460TB junto con Lowestein-Jensen. Los cultivos se mantuvieron durante 7 semanas antes de ser considerados negativos.

La identificación de las especies *M. kansasii*, Complejo *M. avium* y *M. gordonae* se realizó atendiendo a sus características fenotípicas y al empleo de sondas genéticas (Gen-Probe Inc, San Diego, CA). Las micobacterias de crecimiento rápido se identificaron mediante pruebas bioquímicas y otras características fenotípicas siguiendo procedimientos estandarizados^{14,15}. Las MNT que no pudimos identificar fueron remitidas para su identificación al Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda).

Las historias clínicas de los pacientes fueron consultadas a través del sistema de historias clínicas informatizado y del archivo de historias clínicas de los hospitales; los casos dudosos se estudiaron con los clínicos que atendieron a los pacientes.

RESULTADOS

Entre los años 2000-2004, a partir de una muestra de esputo se aislaron 110 MNT que no procedimos a identificar por su aislamiento único; ante este tipo de aislamientos, el resultado del laboratorio se informó como: "*Mycobacterium sp.* distinto de *M. tuberculosis*, no significativo si no se aísla repetidamente". Se obtuvieron 116 cultivos positivos de MNT aisladas repetidamente en muestras respiratorias correspondientes a 46 episodios de 42 pacientes (en tres se repitieron los aislamientos con una diferencia de tiempo superior a un año y uno presentó dos episodios por MNT diferentes). Se identificaron 11 especies distintas: *M. xenopi* (16 casos), *M. avium* (12 casos), *M. kansasii* (7 casos), *M. fortuitum* (5 casos), *M. malmoense* (2 casos) y finalmente 1 de cada una de las siguientes: *M. genavense*, *M. simiae*, *M. gordonae* y *M. lentiflavum*. El promedio de casos con aislamientos repetidos de MNT que se identificaron por año fue de 10,4 con un máximo de 17 en 2002 y un mínimo de 7 en 2003 y 2004. Del total de 43 pacientes, 8 tuvieron una evolución fatal, siendo la causa del

fallecimiento atribuible a sus problemas de base (4 carcinomas, 2 VIH positivos, 1 ictus cerebral y 1 EPOC) de forma que podemos decir que murieron con la micobacteria pero no a causa de ella.

Tras consultar las historias clínicas de los pacientes observamos que 6 no contenían información suficiente para poder ser evaluadas por lo que las excluimos de este estudio. En la tabla 1 quedan recogidos los datos microbiológicos, radiológicos y de tratamiento de los 36 pacientes estudiados.

M. xenopi fue la micobacteria que se aisló con más frecuencia. Se revisaron las historias clínicas de 12 pacientes: sólo 4 cumplían los criterios de la ATS para poder ser valorados como significativos y de éstos, únicamente fueron tratados específicamente 2 (casos 2 y 8-9) (Tabla 2).

A uno de estos pacientes (8-9) se le aisló *M. xenopi* en 2 episodios distintos padecidos con una diferencia de 2 años. Presentó baciloscopias y cultivos positivos en la primera ocasión, en la que se le trató con Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida durante 2 meses y posteriormente durante cuatro meses con sólo los dos primeros tuberculostáticos. Posteriormente recibió una pauta de Rifampicina+Etambutol durante dos años sin experimentar una gran mejoría clínica. Las baciloscopias y cultivos se

negativizaron durante un año, sin embargo y a pesar del tratamiento, se le volvió a aislar *M. xenopi* a partir de dos muestras de esputo cuyas baciloscopias habían sido negativas. Se planteó entonces el tratamiento quirúrgico del paciente, que se desestimó dada su avanzada edad y la severa insuficiencia respiratoria que padecía. Tras suspender el tratamiento farmacológico se repitieron los cultivos que resultaron negativos. Ante esta evolución cabe preguntarse si los aislamientos de *M. xenopi* correspondían a un patógeno, un colonizador persistente o un contaminante. El otro paciente (2) padecía un proceso pulmonar crónico que mejoró clínicamente tras el tratamiento y negativizó sus cultivos.

En el caso de los 2 pacientes que no fueron tratados específicamente (4 y 7) su evolución fue satisfactoria.

M. avium es la segunda especie que se aisló en orden de frecuencia pero la primera en cuanto a pacientes tratados específicamente. De los 12 pacientes que tuvieron aislamientos repetidos en muestras respiratorias, se estudiaron las historias clínicas de 11 (Tabla 3): seis cumplían los criterios de la ATS (14, 15, 18, 21, 22 y 23) y 5 fueron tratados específicamente. De estos, dos eran VIH positivo (15 y 18) y, a pesar de no completar el tratamiento, mejoraron

Tabla 1. Resumen de los datos microbiológicos, radiológicos y de tratamiento de los 36 pacientes con aislamientos repetidos de MNT en muestras respiratorias.

	Microbiología	Radiología	Tratamiento
	CM/NAR	CRX/PRT	TE/NTE
<i>M. xenopi</i>	4/12	11/12	2/10
<i>M. avium</i>	6/11	7/11	5/6
<i>M. kansasii</i>	4/5	5/5	3/2
<i>M. fortuitum</i>	0/5	2/5	0/5
<i>M. genavense</i>	1/1	-	-
<i>M. malmoense</i>	1/1	1/1	1/1
<i>M. simiae</i>	1/1	1/1	1/1

CM= Número de pacientes que cumplen criterios microbiológicos ATS

NAR= Número de pacientes con aislamientos repetidos, dos o más aislamientos.

CRX= Número de pacientes que cumplen criterios radiológicos.

PRT= Número de pacientes con radiografía de tórax.

TE= Número de pacientes que recibieron tratamiento específico

NTE= Número de pacientes que no recibieron tratamiento específico

Tabla 2. Características clínicas de los episodios correspondientes a aislamientos repetidos de *M. xenopi*.

E/S	MUESTRA	EXAMEN DIRECTO	ANTECEDENTES	HISTORIA ACTUAL	RX	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	OTROS CULTIVOS
1	84/V ES (2)	N	NEOPLASIA PULMONAR	ESTUDIO DE NÓDULO PULMONAR	NÓDULO PULMONAR, ADENOPATÍAS PARATRACHEALES	NO ESPECÍFICO	ÉXITUS	OCN
2	57/V ES (2)	P2	EPOC, ANTIGUA TBC	REAGUDIZACIÓN EPOC	INFILTRADO LSD	E+C+Ci 18 MESES	MEJORÍA	OCN
3	69/M ES (2)	N	ANTIGUA TBC	NEUMONÍA	CONDENSACIÓN EN LI, DERRAME PLEURAL	DESCONOCIDO	MEJORÍA	OCN
4	65/V ES (3)	N	FUMADOR, BEBEDOR	NEUMONÍA	INFILTRADOS MULTIFOCALES DERECHOS	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC
5	76/V BAS (2)	N	EPOC, HTA, PLEURITIS	NEUMONÍA	INFILTRADO EN LSI	NO ESPECÍFICO	ÉXITUS	NOC
6	55/M ES (2)	N	ASMA	CRISIS ASMÁTICA, AUMENTO DE EXPECTORACIÓN	SIN ALTERACIONES	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
7	58/V ES (3)	N	EPOC, FUMADOR	REAGUDIZACIÓN EPOC	CAVITACIÓN EN LOBULOS SUPERIORES	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
8	78/V BAL (4)	N	EPOC, ANTIGUA TBC	REAGUDIZACIÓN EPOC	CAVITACIÓN LSI	I+R+Z 2 MESES, I+R 4 MESES, R+E 2 AÑOS	PERSISTE CLÍNICA	NEGATIVOS HASTA 2 AÑOS DESPUÉS (CASO 9)
9	80/V ES (2)	N	EPOC, ANTIGUA TBC, INFECCIÓN POR <i>M. xenopi</i> 2 AÑOS ANTES (CASO 8)	REAGUDIZACIÓN EPOC	CAVITACIÓN LSI	DESDE HACE 2 AÑOS R+E, SE SUSPENDE	DETERIORO FUNCIÓN RESPIRATORIA	OCN (6)
10	44/V ES (2)	N	VIIH-B3	NEUMONÍA POR <i>Rhodococcus equi</i>	INFILTRADO INTERSTICIAL BILATERAL	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA DE LA INFECCIÓN POR <i>R. equi</i>	OCN
11	77/V ES (2)	N	EPOC, BRONQUIECTASIAS, CARCINOMA PULMONAR	AUMENTO EXPECTORACIÓN	NÓDULO PULMONAR LSD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA DEL EPISODIO	NOC
12	83/V ES (2)	N	EPOC	DISNEA, TOS Y EXPECTORACIÓN	AUMENTO DE DENSIDAD LSI	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC
13	85/M ES (2)	N	EPOC	DISNEA, HEMOPTISIS	INFILTRADO LSD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC

Muestra: ES: Espudo, BAS: Broncoaspirado, BAL: Lavado bronquioalveolar.

Baciloscopia: N: Negativa, P2: de 1 a 9 formas/campo.

Fármacos: R: Rifampicina, E: Etambutol, C: Clartromicina, Ci: Cipprofloxacin, Z: Pirazinamida.

OCN: Otros cultivos negativos, NOC: No otros cultivos.

Tabla 3. Características clínicas de los episodios correspondientes a aislamientos repetidos de *M. avium*.

E/S	MUESTRA	BACILOSCOPIA	ANTECEDENTES	HISTORIA ACTUAL	RX	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	OTROS CULTIVOS
14	67/M ES (7)	P3	NEUMONÍAS NO FILIADAS	BRONCONEUMONÍA	INFILTRADO LII, LSI, LID	L+C-E 4 MESES L+C 1 AÑO	POSTERIORES BRONQUECTASIAS	OCN
15	35/M ES, HM (4)	N	VIH-C3	NEUMONÍA	INFILTRADO INTERSTICIAL BILATERAL	R 1MES+ E 5MES+ C (ABANDONO TRATAMIENTO)	MEJORÍA	OCN
16	36/V ES (2)	N	VIH-C3, TBC, VHC	NEUMONÍA	INFILTRADO LSD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC
17	54/V ES (2)	N	TBC, CARCINOMA PULMONAR	SÍNDROME GENERAL	TRACTOS FIBROSOS RESIDUALES	NO ESPECÍFICO	ÉXITUS	OCN
18	39/M ES (4)	P1	VIH-C3	ADENOPATÍAS GENERALIZADAS	NORMAL	E+C 10 MESES (ABANDONO TRATAMIENTO)	MEJORÍA	OCN
19	74/V ES (2)	N	EPOC	NEUMONÍA	INFILTRADO EN LINGULA	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC
20	74/V ES (2)	N	DMNID, TBC	TOS Y EXPECTORACIÓN, SÍNDROME GENERAL	CALCIFICACIONES APICALES, CRITERIOS DE ENFESEMA	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC
21	43/M ES (5)	P1	EPOC, BRONQUECTASIAS	FEBRÍCULA	BRONQUECTASIAS BILATERALES, INFILTRADOS CAVITADOS EN LSD	R+E+C 2 AÑOS	MEJORÍA	OCN
22	82/M ES (2)	D	EPOC, CARCINOMA PARAHILAR	FEBRÍCULA, SÍNDROME GENERAL	INFILTRADO PARAHILAR	R+E+C 9 MESES C+CI EN REAGUDIZACIONES	ÉXITUS	OCN
23	76/M ES (2)	P2	PAN EN TTO INMUNOSUPRESOR	HEMATURIA, I RENAL, HEMOPTISIS	AUMENTO DE DENSIDAD EN BASE DERECHA	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	NOC
24	82/V ES (2)	N	TBC	EXPECTORACIÓN	FIBROSIS RESIDUAL EN LSD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN

Muestra: ES: Espudo, HM: Hemocultivo.
 Baciloscopia: N: Negativa, D 3-9 formas en toda la preparación, P1: 1 a 9 formas/10 campos, P2: de 1 a 9 formas/campo, P3: de 10 a 90 formas/campo.
 Fármacos: R: Rifampicina, E: Etambutol, C: Claritromicina, Ci: Ciprofloxacino, L: Levofloxacino.
 Antecedentes: DMID: Diabetes Mellitas insulina dependiente, DMNID: Diabetes Mellitus no insulina dependiente, PAN: Panarteritis nodosa
 OCN: Otros cultivos negativos, NOC: No otros cultivos.

Tabla 4. Características clínicas de los episodios correspondientes a aislamientos repetidos de *M. kansasii*.

E/S	MUESTRA	EXAMEN DIRECTO	ANTECEDENTES	HISTORIA ACTUAL	RX	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	OTRAS MUESTRAS	
25	80/V	ES (2)	N	DMID, CONTACTO CON AMIANTO FUMADOR, CARDIÓPATA	HEMOPTISIS	DUDOSO INFILTRADO EN BASE DERECHA	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
26	42/V	ES (2)	P2	PANCREATITIS AGUDA, FUMADOR, BEBEDOR	TOS, EXPECTORACIÓN HEMOPTOICA	INFILTRADO PARENQUIMATOSO Y CAVITACIÓN EN LSD	R-I+Z 7 MESES	BUENA, LUEGO RECAÍDA	OCN, POSITIVOS 2 AÑOS DESPUÉS (Caso 27)
27	45/V	ES (2)	N	MICOBACTERIOSIS DOS AÑOS ANTES (CASO 26)	TOS Y EXPECTORACIÓN, RECAÍDA	CASQUETE APICAL DERECHO, INFILTRADO LSD	R-CI+S 3 MESES R-CI 18 MESES	MEJORÍA	OCN
28	33/V	ES (3)	N	TBC ANTIGUA	DOLOR TORÁCICO, TOS Y EXPECTORACIÓN	LESIONES CÍCLICAS EN LSI, GRANULOMAS EN LII	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
29	79/V	ES (2)	P3	ICTUS CEREBRAL	ASTENIA, DISNEA	LESION APICAL DERECHA	R-I+Z 2 MESES R 8 MESES	MEJORÍA, ÉXITUS UN AÑO DESPUÉS	OCN
30	50/V	ES (4)	D(2)/N (2)	EPOC	REAGUDIZACIÓN EPOC	IMAGEN CAVITADA LSD	E+R12 MESES	REAGUDIZACIONES TRATADAS INESPECÍFICAMENTE	OCN

Muestra: ES: Esputo.

Baciloscopia: N: Negativa, D 3-9 formas en toda la preparación, P2: de 1 a 9 formas/campo, P3: de 10 a 90 formas/campo.

Fármacos: R: Rifampicina, E: Etambutol; Ci: Ciplofloxacino, Z: Pirazinamida, S: Streptomina.

OCN: Otros cultivos negativos.

clínicamente sus episodios y se negativizaron sus cultivos. Los otros tres (14, 21 y 22) padecían procesos pulmonares de larga evolución y mejoraron de su clínica (salvo uno que falleció a causa de un carcinoma) y negativizaron sus cultivos.

La única paciente que cumplía los criterios de la ATS y que no fue tratada (23) fue una mujer a la que se le solicitaron cultivos de micobacterias tras un cuadro de hemoptisis. No se trató específicamente ni se solicitaron nuevos cultivos de micobacterias tras resolverse su hemoptisis. Su evolución clínica en los tres años siguientes ha discurrido sin que los aislamientos de *M. avium* tuvieran repercusión.

M. kansasii. Los 7 episodios recogidos en nuestra serie corresponden a 6 pacientes de los que se pudo revisar la historia clínica en 5 (Tabla 4). De éstos, cuatro cumplían los criterios de la ATS (26-27, 28, 29 y 30). Uno de ellos (28), a pesar de no recibir tratamiento específico, mejoró de su clínica y los cultivos posteriores resultaron negativos.

De los 3 pacientes tratados, el del episodio 29 fue tratado con Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida durante dos meses para continuar los siguientes 8 meses solo con Rifampicina. La respuesta inmediata fue buena, pero no pudimos valorar la respuesta a largo plazo ya que falleció a consecuencia de un ictus que padecía.

El paciente del episodio 30 fue tratado durante un año con Rifampicina+Etambutol apreciándose una mejoría notable, sin embargo continúa con procesos intercurrentes que han requerido diversos tratamientos antibióticos pero en los que no se ha vuelto aislar *M. kansasii*.

El tercer paciente (episodios 26 y 27) que recibió tratamiento específico (presentaba hábito etílico) tuvo una recaída: en el primero episodio (26), la causa de ingreso fue una pancreatitis presentando al mismo tiempo un cuadro de hemoptisis e infiltrado pulmonar. Se inició tratamiento estandarizado para *M. tuberculosis* con Isoniazida+Rifampicina+Pirazinamida durante siete meses. La pauta no fue modificada ni prolongada a pesar de que la micobacteria aislada fue *M. kansasii*. El paciente se recuperó, pero al cabo de 32 meses presentó

un nuevo cuadro de tos y expectoración hemoptoica (27) volviéndose a aislar *M. kansasii*. Se reinició el tratamiento con Rifampicina+Ciprofloxacino+Estreptomicina durante tres meses para posteriormente continuar con los 2 primeros fármacos durante 18 meses. El cuadro se resolvió desde el punto de vista clínico y microbiológico.

M. fortuitum se aisló en dos cultivos consecutivos en 5 pacientes y todos ellos con baciloscopias negativas por lo que ninguno cumplía los criterios de la ATS para ser valorados clínicamente. Ninguno de los pacientes recibió tratamiento específico y todos los cultivos de micobacterias posteriores resultaron negativos (Tabla 5).

M. genavense se aisló del líquido pleural de un paciente del que también se enviaron esputos cuyas baciloscopias fueron intensamente positivas. El paciente era VIH positivo en estadio C-3 que falleció al poco tiempo de realizar el aislamiento.

M. malmoense se aisló en dos episodios distintos de un paciente VIH positivo en estadio C-3. En el primero presentó un cuadro respiratorio con baciloscopias de esputo intensamente positivas. Recibió tratamiento con Claritromicina+Etambutol consiguiendo mejorar su cuadro clínico y negativizándose las baciloscopias y los cultivos. Este tratamiento se mantuvo, pero al cabo de 18 meses ingresó de nuevo en el hospital por un fallo multisistémico coincidiendo con una inmunodepresión severa. En ese momento las baciloscopias de las muestras de esputo fueron negativas pero se volvió a aislar *M. malmoense*. El paciente falleció al poco tiempo de este ingreso.

M. simiae se aisló de una paciente con bronquiectasias que residía habitualmente en África. A pesar de haber recibido tratamiento específico con distintas pautas (Rifampicina+Isoniazida+Etambutol durante dos años y posteriormente siete meses con Claritromicina+Rifampicina+Etambutol) las baciloscopias y cultivos se mantuvieron intermitentemente positivos durante tres años. Finalmente se suspendió el tratamiento específico y, como es habitual en los pacientes con bronquiectasias, con-

Tabla 5. Características clínicas de los aislamientos repetidos en muestras respiratorias de otras micobacteriosis.

GERMEN	E/S	MUESTRA	BACILOSCOPIA	ANTECEDENTES	HISTORIA ACTUAL	RX de torax	TRATAMIENTO	EVOLUCIÓN CLÍNICA	OTRAS MUESTRAS
31 <i>M. fortuitum</i>	69/M	ES (2)	N	HTA, DMNID, ASMA	REAGUDIZACIÓN ASMA	DENTRO DE LA NORMALIDAD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
32 <i>M. fortuitum</i>	83/V	ES (2)	N	EPOC, HTA, ANGIOMA BRONQUIAL	HEMOPTISIS	DENTRO DE LA NORMALIDAD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
33 <i>M. fortuitum</i>	68/V	BAS (2)	N	EPOC, HTA, CARCINOMA LARÍNGEO	DISNEA, ADELGAZAMIENTO	PATRÓN INTERSTICIAL DIFUSO	NO ESPECÍFICO	ÉXITUS UN MES DESPUÉS	OCN
34 <i>M. fortuitum</i>	62/V	ES (2)	N	CARDIOPATIA, DMNID	NEUMONÍA	INFILTRADO EN LINGULA	NO ESPECÍFICO	RESOLUCIÓN DEL EPISODIO	NOC
35 <i>M. fortuitum</i>	70/M	ES (2)	N	BRONQUITIS ASMÁTICA, HTA	REAGUDIZACIÓN BRONQUITIS ASMÁTICA	DENTRO DE LA NORMALIDAD	NO ESPECÍFICO	MEJORÍA	OCN
36 <i>M. genavense</i>	38/V	ES (2), LPL	P3	VIH-C3	DERRAME PLEURAL	-	-	ÉXITUS	NOC
37 <i>M. malmoense</i>	48/V	ES (4-2)	P4	VIH-C3	FIEBRE, TOS, EXPECTORACIÓN HEMOPTOICA	AUMENTO DE DENSIDAD LII	E+C 18 MESES	MEJORÍA SUBJETIVA. PERSISTE CLÍNICA	RECAIDA 18 MESES DESPUÉS (Caso 38)
38 <i>M. malmoense</i>	50/V	ES (4-2)	N	VIH-C3, <i>M. malmoense</i> 18 MESES ANTES (caso 37)	CAQUEXIA	NO SIGNOS DE PATOLOGÍA AGUDA	NO ESPECÍFICO	ÉXITUS 3 MESES DESPUÉS	OCN
39 <i>M. simiae</i>	60/M	ES (7)	P1	BRONQUECTASIAS, <i>M. simiae</i> 3 AÑOS ANTES TRATADO CORRECTAMENTE	EXPECTORACIÓN ABUNDANTE	INFILTRADO EN LII Y LSI	R+E+C 7 MESES	PERSISTE CLÍNICA	POSITIVOS DURANTE 6 MESES, LUEGO NEGATIVOS

Muestra: ES: Espudo, BAS: Broncoaspirado, LPL: Líquido Pleural.

Baciloscopia: N: Negativa, P1: 1 a 9 formas/10 campos, P3: de 10 a 90 formas/campo, P4: >90 formas/campo.

Fármacos: R: Rifampicina, E: Etambutol, C: Claritromicina, Ci: Ciprofloxacino.

Antecedentes: DMNID: Diabetes Mellitus no insulina dependiente, HTA: Hipertensión arterial.

OCN: Otros cultivos negativos, NOC: No otros cultivos

tinuó con procesos respiratorios intercurrentes que cedían con tratamientos anti-bióticos inespecíficos de corta duración.

DISCUSIÓN

El significado clínico de los aislamientos en muestras respiratorias de micobacterias distintas de *M. tuberculosis complex* es en muchos casos difícil de valorar. Por otra parte, la frecuencia con que estas micobacterias se aíslan en el laboratorio ha experimentado un notable incremento desde la introducción de los medios de cultivo líquidos. Estos aislamientos plantean problemas tanto al microbiólogo como al clínico y sin duda al paciente en el caso de que reciba un tratamiento que debe ser prolongado y que resultaría superfluo si la micobacteria no fuera la responsable del cuadro clínico que padece^{2,7,16,17,18}.

En nuestra serie, de los 36 pacientes estudiados que presentaron aislamientos múltiples de MNT, sólo 17 cumplían los criterios de la ATS y, de éstos, únicamente 12 recibieron tratamiento específico. A pesar del tratamiento, no se observó en todos ellos una mejoría clínica a largo plazo. En los casos que no se cumplían los criterios de la ATS los aislamientos no tuvieron repercusión clínica.

El significado clínico del aislamiento de *M. xenopi* es el más difícil de determinar máxime teniendo en cuenta que es la MNT que se aísla con más frecuencia en el laboratorio en aislamientos no significativos. Al ser una especie termofílica se encuentra con frecuencia en las conducciones de agua caliente de los hospitales; en éstos se ha aislado *M. xenopi* en muchas muestras clínicas, pero en escasos procesos patológicos. La metodología de laboratorio influye en la incidencia de los aislamientos¹⁷ ya que requiere una incubación prolongada (al menos siete semanas) y una observación cuidadosa de los tubos de Löwenstein. De los trece pacientes de nuestra serie, seis cumplían los criterios de la ATS pero sólo fueron tratados de forma específica tres. A la vista de la evolución de todos ellos quizás cabe cuestionarse el papel etiológico de esta micobacteria.

En el caso de los aislamientos de *M. kansasii* las conclusiones son distintas. La

presentación clínica semejante a una tuberculosis originó un tratamiento estandarizado frente a este proceso; en uno de los pacientes, éste no fue modificado tras el resultado microbiológico lo que le originó una recaída. La ATS recomienda para el tratamiento una pauta de 18 meses con Rifampicina+Isoniazida+Etambutol o hasta 12 meses después del último cultivo negativo. La utilización de Pirazinamida es considerada inaceptable ya que todas las cepas aisladas de *M. kansasii* son resistentes⁶.

Los casos descritos en nuestra serie de *M. avium* coinciden con los descritos en la literatura. Al margen de los pacientes con SIDA, la infección por *M. avium* se ha descrito en casos de bronquiectasias en mujeres de edad avanzada y otros pacientes con procesos pulmonares crónicos¹⁵⁻²⁰; a este último tipo de paciente corresponden tres de nuestros pacientes que recibieron tratamiento, en los que si bien se negativizaron los cultivos, la evolución posterior dependió de su proceso pulmonar de base. Lo mismo ocurrió en el caso de *M. simia*, sin embargo, ésta es una MNT que rara vez se asocia a casos de infección y que se ha descrito como una micobacteria capaz de colonizar temporalmente o por períodos prolongados áreas pulmonares previamente dañadas²¹, por lo que podríamos considerar a estos aislamientos como de un colonizador persistente. Ninguno de los pacientes en que se produjeron aislamientos repetidos de *M. fortuitum* cumplían criterios de la ATS ni fueron tratados y en cuatro de ellos los cultivos posteriores resultaron negativos.

A la vista de nuestro estudio y ante la dificultad que se presenta en muchos casos de poder atribuir a una MNT un papel etiológico, es preciso ajustarse a criterios internacionales, como los de la ATS, antes de iniciar un tratamiento específico.

BIBLIOGRAFÍA

1. WAGNER D, YOUNG LS. Nontuberculous mycobacterial infections: A clinical review. *Infection* 2004; 2: 257-270.
2. GRIFFITH DE. Nontuberculous mycobacteria. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3: 134-145.
3. SAKATANI M. The non-tuberculous mycobacteriosis. *Kekkaku* 2005; 80: 25-30.

4. HOSKER HS, LAM CW, NG TK, MA HK, CHAN SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. *Respir Med* 1995; 89: 3-8.
5. DEBRUNNER M, SALFINGER M, BRANDLI O, VON GRAEVENITZ A. Epidemiology and clinical significance of nontuberculous mycobacteria in patients negative for human immunodeficiency virus in Switzerland. *Clin Infect Dis* 1993; 15: 330-345.
6. American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
7. HENRY MT, INADMAR L, O'RIORDAIN D, SCHWEIGER M, WATSON JP. Nontuberculous mycobacteria in non-HIV patients: epidemiology, treatment and response. *Eur Respir J* 2004; 23: 741-746.
8. GRIFFITH DE, BROWN-ELLIOTT BA, WALLACE JR. RJ. Diagnosing nontuberculous mycobacterial lung disease. A process in evolution. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 235-249.
9. SOMOSKOVI A, MESTER J, HALE YM, PARSON LM, SALFINGER M. Laboratory diagnosis of nontuberculous mycobacteria. *Clin Chest Med* 2002; 23: 585-597.
10. WOODS GL. Molecular methods in the detection and identification of mycobacterial infections. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 1002-1006.
11. WOODS GL. The mycobacteriology laboratory and new diagnostic techniques. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 127-144.
12. Suncommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunists mycobacterial infections: joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2002; 55: 210-218.
13. DORRONSORO I, MARTIN C, CABODEVILLA B, OJER M, RUZ A. Influencia del número de muestras estudiadas en el diagnóstico de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 18: 215-218.
14. KENT PT, KUBICA GP. 1985 Public Health Mycobacteriology – A Guide for the Level III Laboratory. Centers for Disease Control PB86-216546.
15. PFYFFER GE, BROWN-ELLIOT BA, WALLACE JR RJ. Mycobacterium: General Characteristics, Isolation, and Staining Procedures. Vol 1, Chapter 36. *Manual of Clinical Microbiology*, 8th edition. ASM Press.
16. BROWN-ELLIOTT BA, GRIFFITH DE, WALLACE RJ. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Lab Med* 2002; 22: 911-925.
17. 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: 1365-1370.
18. KOH WJ, KWON OJ, JEON K, KIM TS, LEE KS, PARK YK, BAI GH. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. *Chest* 2006; 129: 341-348.
19. KILBY J, GILLIGAN P, YANKASKAS J, HIGHSMITH JR W, EDWARDS L, KNOWLES M. Nontuberculous mycobacteria in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 1992; 102: 70-75.
20. THMSEN VO, ANDERSEN AB, MIØNER H. Incidence and clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolated from clinical specimens during a 2-y nation survey. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 648-653.
21. WAYNE LG, SRAMEK HA. Agents of newly recognized or infrequently encountered mycobacterial diseases. *Clin Microbiol Rev* 1992; 5: 1-25.