

MICOBACTERIOSIS PULMONAR EN PACIENTES HIV NEGATIVOS EN LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, AÑOS 2003-2004

MARISA E. GUTIERREZ^{1,2}, HUGO E. VILLAR¹, MARIANA MONTOTO¹, ADRIANA VICENTE¹,
LILIANA M. LONGO¹, MARTA HOFFMAN¹

¹Unidad de Microbiología, Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú;

²Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Fundación Barceló, Buenos Aires

Resumen La enfermedad provocada por micobacterias ambientales es sospechada fundamentalmente en pacientes HIV positivos o con otras enfermedades de base. En nuestro país no hay información actualizada acerca de la prevalencia, tratamiento y evolución de esta enfermedad en pacientes inmunocompetentes. Presentamos 10 casos de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales en pacientes inmunocompetentes: diagnóstico clínico-bacteriológico, tratamiento y evolución.

Palabras clave: micobacteriosis pulmonar, *Mycobacterium avium* complex, claritromicina

Abstract *Pulmonary mycobacteriosis in non HIV patients, Buenos Aires City, 2003-2004.* Pulmonary disease, due to *Mycobacteria* other than tuberculosis, is mainly suspected in HIV + patients, or underlying other diseases. In our country, there is no updated information on the prevalence of this pulmonary disease, its treatment and evolution in immunocompetent patients. We present 10 cases of pulmonary disease due to *Mycobacteria* other than tuberculosis in non HIV patients: clinical-bacteriological diagnosis, treatment and evolution.

Key words: pulmonary mycobacteriosis, *Mycobacterium avium* complex, clarithromycin

La enfermedad pulmonar provocada por micobacterias ambientales es de diagnóstico exclusivamente bacteriológico, ya que es indistinguible de la enfermedad producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, tanto en la presentación clínica como radiológica. Es una entidad sospechada fundamentalmente en pacientes inmunodeprimidos^{1,2}.

En nuestro país, al igual que en el resto de los países en desarrollo, hay escasa información actualizada acerca de la prevalencia, evolución clínica y tratamiento de la enfermedad provocada por estas micobacterias^{3,4}.

Desde la incorporación de los sistemas automatizados y semiautomatizados para la detección y cultivo de micobacterias, aumentó considerablemente el porcentaje de recuperación de las mismas provenientes de muestras clínicas, a la vez que se acortaron los tiempos de detección⁵.

Mediante el empleo de esta tecnología, decidimos llevar a cabo un estudio con el objeto de determinar la fre-

cuencia de aislamiento de micobacterias ambientales en pacientes HIV negativos, provenientes de materiales respiratorios. La evolución clínica, bacteriológica y la respuesta al tratamiento pudo ser revisada en la mayoría de los casos.

Materiales y métodos

Lugar: Unidad de Microbiología, Micobacteriología Clínica, Hospital Tornú. (G.C.B.A.). Este es uno de los tres laboratorios de referencia pertenecientes a la Red de Control de la Tuberculosis de la Ciudad de Buenos Aires. Recibe y procesa muestras del propio hospital, así como de otros pertenecientes al Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires: Hospitales Durand, Alvarez, Pirovano, Vélez Sársfield, Zubizarreta y Rivadavia, que envían muestras en las que se sospecha la presencia de *M. tuberculosis*, para realización de baciloscoopia, cultivo, test de sensibilidad y eventualmente identificación de micobacterias (siguiendo las normas del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis)⁶.

En el laboratorio, las muestras fueron procesadas mediante la realización de un examen directo: baciloscoopia (auramina-rodamina) informada teniendo en cuenta la cantidad de bacilos observados en (+),(++) o (+++), según se muestra en la Tabla 1, seguido por el cultivo, utilizando hidróxido de sodio + citrato de sodio al 3% para decontaminación, con ulterior ajuste de pH a 6.8 con *buffer* de fosfatos (disódico y

TABLA 1.- Características, comorbilidades y micobacterias aisladas

Caso N°	Sexo	Edad	Ocupación	Tabaquismo	Enfermedad #	Micobacterias aisladas
1	Fem	57	Limpieza	no	Esclerodermia	MAC
2	Masc	58	Tareas rurales	sí		MAC
3	Masc	42	Pulidor	sí		MAC
4	Masc	65	Tareas rurales	sí		MAC
5	Masc	75	Jubilado	no	Cáncer de colon	<i>M. kansasii</i>
6	Masc	72	Chapista	sí		<i>M. szulgai</i>
7	Fem	32	Empleada	no	Artritis reumatoidea	MAC
8	Fem	69	Limpieza	sí	Alcoholismo	MAC
9	Fem	64	Jubilada	sí	Tuberculosis	MAC
10	Masc	79	Jubilado	no	Diabetes	MAC

#Enfermedad previa

MAC: *Mycobacterium avium* complex

monopotásico) y centrifugación a 3000 RPM para concentrar el espécimen, inoculando luego los materiales en los frascos correspondientes para el método radiométrico *Bactec 460* y el método fluorométrico *MGIT 960* (ambos de *Becton Dickinson Diagnostic Instruments*, Argentina) siempre en paralelo con medio sólido de Lowenstein Jensen. Las identificaciones fueron realizadas mediante el test de NAP (p-nitro-alfa acetilamino-beta-hidroxi-propiofenona) y otras pruebas bioquímicas. Los tests de sensibilidad fueron realizados según correspondiera de acuerdo a lo sugerido por las normas del *Clinical and Laboratory Standards Institute*⁷ (previamente *National Committee for Clinical Laboratory Standards*: NCCLS), por lo que utilizamos el método de las proporciones en Lowenstein Jensen para rifampicina (RFP) y Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) para claritromicina (CL) usando el ya mencionado sistema radiométrico *Bactec 460*^{8,9}. Todas las pruebas de sensibilidad y de identificación fueron confirmadas por el Centro de Referencia en Micobacterias del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Dr. Carlos Malbrán.

Los pacientes de cuyas muestras clínicas respiratorias se obtuvo desarrollo de micobacterias ambientales, fueron citados para completar los estudios tendientes a confirmar, o descartar, a estas micobacterias como agentes etiológicos de la enfermedad según las normas de la *American Thoracic Society* (ATS) del año 1997¹.

Resultados

Se procesaron un total de 7160 muestras clínicas (correspondientes a 4152 pacientes), de las que se obtuvo un total de 713 aislamientos de micobacterias (recuperación: 9.95%). De estos 713 aislamientos, 677 fueron identificados como *M. tuberculosis* (94.9%), mientras que 36 (5.1%), correspondieron a micobacterias ambientales. Los 677 aislamientos de *M. tuberculosis* correspondieron a 451 pacientes. Las 36 micobacterias ambientales fueron aisladas de 19 pacientes diferentes, lo que da un promedio de 1.9 aislamientos de micobacterias ambientales por paciente. De estos 19 pacientes, 9 fueron

excluidos del estudio, 4 por tener localización extrapulmonar de enfermedad y 5 por tener serología positiva para HIV (con localización pulmonar y/o sistémica de la enfermedad).

Presentamos los 10 casos de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales que se documentaron en pacientes HIV negativos.

Paciente N° 1: femenina, 57 años, presentaba astenia, pérdida de peso y hemoptisis de meses de evolución, sin antecedentes de tabaquismo, esclerodermia sintomática desde los 30 años. Se procesaron 3 esputos, obteniéndose desarrollo de *M. avium complex* (MAC) en las tres muestras. Se realizó CIM a CL, con resultado sensible. Tratamiento: CL, ciprofloxacina (CIP), etambutol (EMB) hasta 1 año después de la negativización del esputo. Buena evolución y tolerancia al tratamiento. Tomografía axial computada (TAC): Bullas subpleurales en lóbulo superior derecho, engrosamiento pleural biapical, pequeños nódulos y engrosamiento intersticial subpleural (incipiente panal de abejas).

Paciente N° 2: 58 años, varón, fumador de 80 paquetes/año, vivió los últimos 10 años en Formosa. Trabajó en tareas rurales. Al realizarle una Rx previa a cirugía por fractura traumática de cadera, se descubren lesiones pulmonares. Se envían 3 muestras de esputo, de donde se obtiene desarrollo de MAC en todas las muestras. Se realiza CIM a CL con resultado sensible. Se inicia tratamiento con CL, RFP, EMB, resultando en baciloscopia negativa a los 60 días de tratamiento. Buena respuesta clínica y tolerancia al tratamiento. TAC: nodulillos y bronquiectasias en lóbulo medio e inferior del hemitórax derecho; en el hemitórax izquierdo se observa pérdida de volumen con retracción homolateral del mediastino, bronquiectasias e imágenes aéreas de paredes finas en lóbulo superior (Fig. 1).

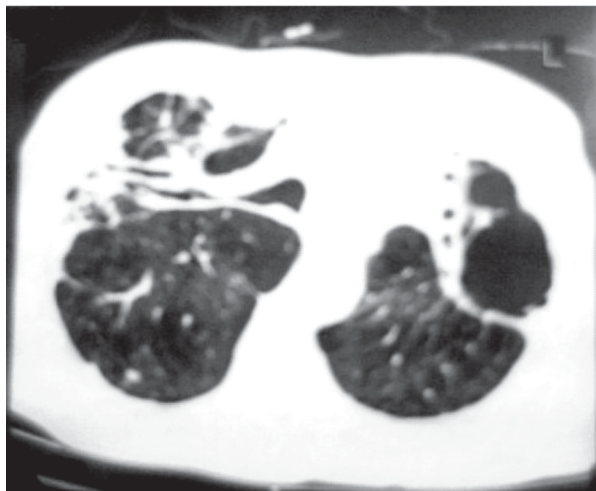


Fig. 1.- Paciente nº 2. Tomografía axial computada (TAC): Bronquiectasias, pérdida de volumen izquierdo e imágenes aéreas de pared fina (enfermedad por MAC).

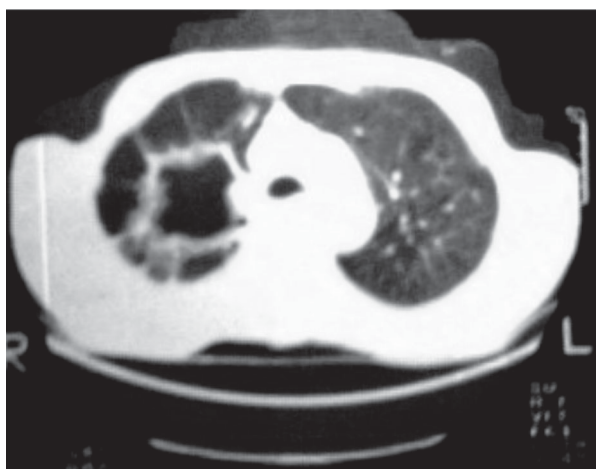


Fig. 2.- Paciente nº 4. TAC: Cavidad de pared gruesa en hemitórax derecho, nodulillos en pulmón contralateral (enfermedad por MAC).

Paciente N° 3: varón de 42 años, fumador de 52 paquetes/año, trabaja de pulidor de pisos desde los 20 años. Comienza con tos, pérdida de peso y astenia 7 meses antes de consultar. Se analizan 2 muestras de esputo, donde desarrolla MAC en ambas muestras. Se efectúa CIM a CL con resultado sensible. Se inicia tratamiento con CL, RFP, EMB, con baciloscopia de control negativa a los 60 días del mismo. Buena evolución clínica y tolerancia al tratamiento. TAC: imágenes cavitadas de paredes gruesas en ambos lóbulos superiores; imágenes nodulares con tractos gruesos que las unen a la pleura en ambos lóbulos superiores.

Caso N° 4: varón de 65 años, fumador de 90 paquetes/año, peón de tareas rurales, que comienza con tos con esputos hemoptoicos, pérdida de peso y astenia 8 meses antes de la consulta. Se estudiaron 3 muestras de esputo donde desarrolló MAC en todas ellas. Se realizó CIM a CL con resultado sensible. Se inició tratamiento con CL, CIP, EMB, con negativización del esputo a los 90 días. Buena evolución clínica. TAC: imagen cavitada de paredes gruesas en hemitórax derecho, con algunos pequeños nodulillos en hemitórax izquierdo (Fig. 2).

Caso N° 5: varón de 75 años, con diagnóstico de adenocarcinoma de colon. Comienza con tos con expectoración purulenta, astenia, y pérdida de peso de evolución insidiosa durante varios meses. Se analizan dos muestras de esputo y un lavado bronquial, donde se obtiene desarrollo de *M. kansasii*. Se realiza test de sensibilidad a RFP con resultado sensible. Se inicia tratamiento con isoniazida, EMB, RFP, con negativización de la baciloscopia a los 30 días de tratamiento. Buena respuesta clínica. TAC: Opacidades heterogéneas en ambos hemitórax, con zonas de confluencia y áreas de cavitación.

Caso N° 6: varón de 72 años, fumador de 114 paquetes/año, residió en los EE.UU. los últimos 35 años, donde trabajaba como chapista y pintor de autos. Regresó a la Argentina en setiembre de 2004. Antecedente de tuberculosis pulmonar con tratamiento completo en el año 2001. Pérdida de peso, tos con expectoración y malestar general de 7 meses de evolución. Se analizan dos muestras de esputo de donde se obtiene desarrollo de *M. szulgai* de ambas muestras. Se realiza tratamiento con CL, EMB, RFP, con negativización de la baciloscopia a los 50 días. El paciente refiere gran mejoría sintomática. TAC: enfisema centrolobulillar, bullas sub pleurales, pérdida de volumen de hemitórax izquierdo. En el segmento lingular, se observa un proceso de afectación del espacio aéreo, con broncograma aéreo.

Caso N° 7: mujer de 32 años, con antecedentes de asma desde la infancia, artritis reumatoidea y cirugía para colocación de prótesis mamarias en el año 2000, que consulta por pérdida de peso, hemoptisis y fiebre que comenzó aproximadamente un mes antes de la consulta; sin antecedentes de tabaquismo. Se estudiaron 4 muestras de esputo y una de lavado bronquial, todas con baciloscopia positiva y cultivo con desarrollo de MAC. Se realizó CIM para CL, con resultado sensible. Se inició tratamiento con CL, CIP, EMB, con negativización de la baciloscopia a los dos meses y respuesta clínica favorable. TAC: Se observan ambas prótesis mamarias; en el parénquima pulmonar se ve una cavidad de paredes gruesas en el hemitórax izquierdo, bronquiectasias y múltiples imágenes nodulares en la parte posterior del mismo hemitórax.

Caso N° 8: mujer de 69 años, trabaja en tareas domésticas; fumadora de 20 paquetes/año hasta los 30 años, alcohólica (consumo de 60 g/día). Consulta por pérdida de peso, tos con expectoración purulenta con algunos episodios de esputos hemoptoicos, y malestar general de varios meses de evolución (no sabe precisar inicio de los síntomas). Se realiza baciloscopia de 2 esputos con resultado positivo, y posterior cultivo con desarrollo de MAC, en ambas muestras. En la radiografía de tórax se observaba una opacidad heterogénea en campo inferior derecho compatible con bronquiectasias. Se inició tratamiento con CL, EMB, RFP. Se solicitó la realización de TAC de tórax, para completar estudios iniciales, pero luego de dos meses de tratamiento, la paciente no concurrió para continuar con los controles correspondientes con el seguimiento de su enfermedad (se fue a vivir al interior del país). La última baciloscopia fue negativa a los 50 días de tratamiento. Se desconoce su evolución posterior.

Caso N° 9: varón de 64 años, fumador de 40 paquetes/año, antecedente de tratamiento por tuberculosis pulmonar en 1996 en EE.UU., país donde residía en ese momento. Consulta por tos con expectoración mucopurulenta y febrícula de dos meses de evolución. Se analizaron dos muestras de esputo, que tuvieron baciloscopia positiva y cultivo con desarrollo de MAC de ambas muestras. Se le indicó tratamiento con CL, RFP, EMB, con buena respuesta bacteriológica (cultivos negativos a los 5 meses de tratamiento) y clínica (según refirió su médico tratante, ya que este paciente no fue derivado para su seguimiento en este servicio), ni nos fueron remitidos sus estudios por imágenes.

Caso n° 10: mujer de 79 años, diabética tipo II, sin antecedentes de tabaquismo, que se interna en sala de clínica médica con diagnóstico presuntivo de neumonía aguda de la comunidad (tos con expectoración purulenta, fiebre, malestar general de aproximadamente un mes de evolución). Se analizaron dos muestras de esputo que tuvieron baciloscopia positiva con posterior cultivo con desarrollo de MAC de ambas muestras. Se realizó tratamiento con CL, RFP, EMB, con negativización del cultivo a los 5 meses de tratamiento y buena evolución clínica según refirió su médico tratante, ya que esta paciente no fue derivada a este servicio para su seguimiento, ni nos fueron remitidos sus estudios por imágenes.

Los esquemas de tratamiento utilizados fueron los siguientes, teniendo en cuenta las sugerencias de la *American Thoracic Society*, normas NCCLS, y el aporte de la experiencia de distintos autores^{1,10,11}. La forma de administración fue siempre utilizando la vía oral.

MAC: CL, EMB, RFP o CL, CIP, EMB. CL: 500 mg, dos veces por día (peso menor a 50 kg: media dosis).

CIP: 500 mg, dos veces por día. EMB: 15 mg/kg/día. RFP: 10 mg/kg/día (máximo 600 mg).

M. kansasii: INH, EMB, RFP. INH: 300 mg/día. EMB: 25 mg/kg/día. RFP: 10 mg/kg/día.

M. szulgai: CL, EMB, RFP. CL: 500 mg, dos veces por día. EMB: 15 mg/kg/día. RFP: 10 mg/kg/día.

Cabe aclarar que los pacientes casos N° 2 y 3 realizaron tratamiento completo para tuberculosis dentro de los 12 meses previos a la consulta inicial a la que se hace referencia en este trabajo; habiendo consultado nuevamente dentro de los tres meses de terminado el tratamiento por persistencia de los síntomas. En ambos pacientes se había llegado al diagnóstico de tuberculosis pulmonar por baciloscopia de esputo positiva, junto con radiología y síntomas compatibles.

El resto de los casos (1, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10) iniciaron su tratamiento con 4 drogas antituberculosas al recibirse la primer baciloscopia positiva. Con el resultado del cultivo, se realizó el cambio de esquema terapéutico, según la especie aislada. Todos estos pacientes realizaron el cambio al tratamiento de elección, dentro de los dos primeros meses de iniciado el tratamiento antituberculoso.

Discusión

La enfermedad provocada por micobacterias ambientales, en pacientes HIV negativos, debería ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes que consultan por sintomatología respiratoria de comienzo insidioso, con baciloscopia positiva y hallazgos radiológicos o tomográficos con patrón, ya sea cavitario en campos superiores y/o medios, o nodular múltiple más bronquiectasias en cualquier zona del parénquima pulmonar y/o que tuvieron mala respuesta al tratamiento antifímico (ya sea mala evolución clínica y/o persistencia de baciloscopia positiva).

Según se desprende del análisis de los datos de los pacientes presentados, esta pequeña casuística coincide, en general, con las formas de presentación descritas por los distintos autores que han aportado su experiencia en cuanto a la enfermedad pulmonar provocada por micobacterias ambientales; describen fundamentalmente dos tipos de pacientes: hombres de más de 50 años, con enfermedad pulmonar preexistente, y mujeres de 60 años o más, sin enfermedad pulmonar preexistente.

El tabaquismo fue el principal antecedente en la mayoría de los pacientes varones, así como la presencia de un patrón cavitario en las imágenes del tórax¹².

En las mujeres, cobra importancia la presencia de enfermedades subyacentes como las colagenopatías, presentando un patrón radiológico predominantemente nodular con bronquiectasias. En nuestros pacientes, se

observa que 5 de ellos (casos 1, 5, 7, 8 y 10) presentaron causas de inmunodepresión distintas de HIV, y dos de ellos tenían antecedentes de enfermedad por micobacterias.

La mayoría de los aislamientos de micobacterias ambientales correspondieron a MAC (80%), siendo todos sensibles a la claritromicina.

La importancia de realizar el diagnóstico correcto se basa en la necesidad de la indicación del tratamiento correspondiente para cada especie, ya que las micobacterias ambientales son resistentes a la mayoría de los tuberculostáticos. La institución de un tratamiento antituberculoso convencional con 4 drogas en un paciente con baciloscopia positiva, está ampliamente justificada en países con alta incidencia de tuberculosis como el nuestro, donde casi la totalidad de los aislamientos van a corresponder a *M. tuberculosis*.

Dentro del laboratorio del nivel correspondiente, es imprescindible contar con profesionales con experiencia en micobacteriología, ya que para el microbiólogo inexperto puede resultar muy difícil llegar a tener la "sospecha visual" de una micobacteria ambiental por el aspecto de las colonias, pudiendo de esta forma informar erróneamente casos de tuberculosis en pacientes con enfermedad, ya sea pulmonar o sistémica, provocada por otras micobacterias, lo que lleva a demoras (de varios meses) en el inicio del tratamiento adecuado, como observamos en la mayoría de los pacientes que presentamos.

La realización de los tests de sensibilidad y pruebas de identificación, debe quedar reservada para centros de referencia en micobacterias, ya que son técnicas que requieren un elevado nivel de especialización, y en algunos casos son de costo elevado.

En nuestra experiencia, una vez que se pudo llegar al diagnóstico correcto, y con un tratamiento farmacológico adecuado, pudimos observar la mejoría clínica, bac-

teriológica y radiológica en los pacientes que tratamos en nuestro servicio.

Bibliografía

1. American Thoracic Society Statement (Board of Directors). Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
2. Falkinham J. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria. *Clin Microb Rev* 1996; 177-215.
3. Barrera L, de Kantor IN. Nontuberculous mycobacteria and *Mycobacterium bovis* as a cause of human disease in Argentina. *Trop Geogr Med* 1987; 39: 222-7.
4. Di Lonardo M, Isola NC, Ambroggi M, de Bianchi AM, de Kantor IN. Non tuberculous mycobacteriosis in Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*. 1981; 41: 419-22.
5. Hanna B, Ebrahimzadeh A, Bruce Elliott L, et al. Multicenter evaluation of the Bactec MGIT 960 System for recovery of Mycobacteria. *J Clin Microbiol* 1999, 37: 748-52.
6. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas año 2002. En: www.msal.gov.ar, 12 de Abril de 2005.
7. NCCLS. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardia and other aerobic actinomycetes. Approved standard M24-A. 2003. NCCLS, Wayne, Pa.
8. Heifets L. Susceptibility testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. *Antimic Agents Chemoter* 1996, 40: 1759-67.
9. Heifets L, Lindholm-Levy PJ, Comstock RD. Clarithromycin minimal inhibitory and bactericidal concentrations against *Mycobacterium avium*. *Am Rev Respir Dis* 1992. 145: 856-8.
10. Wallace RJ, Brown B, Griffith DE, Girard WM, Murphy DT. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex; the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996, 153: 1766-72.
11. Dautzenburg B, Piperno D, Diot P, Truffot-Pernot C, Chauvin JP and the Clarithromycin Study Group of France. Clarithromycin in the treatment of *Mycobacterium avium* lung infections in patients without AIDS. *Chest* 1995. 107: 1035-40.
12. Ellis SM. The spectrum of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infection. *Eur Radiol* 2004. 14: E34-E42.

49. *Small organs have often engaged the attention of great men. . .*

49. Organos pequeños han ocupado a menudo la atención de grandes hombres. . .

Charles Horace Mayo
(1865-1939)

Aphorisms of Dr. Charles Horace Mayo (1865-1939) and Dr. William James Mayo (1861-1939).
Collected by Fredrick A. Willius. Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, 1990, p 21