

Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares. Aspergilosis

J. Hernández Borje, J.A. Gutiérrez Lara, J.A. Marín Torrado

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias atípicas o ambientales (MA) son aisladas de entornos naturales o asociados al hombre, como el agua y el suelo. Pueden infectar y originar enfermedad en humanos, animales o pájaros. El espectro de infecciones que pueden causar es muy amplio e incluye la piel, ganglios, articulaciones, pulmón, bacteriemia en pacientes con SIDA e infecciones nosocomiales^(1,2).

Estos gérmenes incluyen especies de crecimiento lento y rápido (Tabla I). A diferencia de *M. tuberculosis*, no hay evidencias que indiquen que exista el contagio persona-persona y hay notables diferencias geográficas en la prevalencia de las distintas especies de MA. Los principales factores que predisponen para estas infecciones son la patología pulmonar previa (30-52%), anomalías anatómicas (*pectus excavatum*), fibrosis quística, enfermedades cardíacas, gastrectomía y situaciones de inmunosupresión. También se han descrito brotes familiares asociados a mutaciones en el gen del receptor γ y del interferón. A pesar de lo anterior, en muchos casos no se encuentran factores de riesgo asociados a estas infecciones⁽¹⁻⁶⁾.

HÁBITAT DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES

El agua es la principal fuente de infección y los brotes de algunas de las MA más prevalentes (*M.*

avium, *M. kansasii*) se han asociado a su aislamiento de sistemas de agua potable. Los cambios de la microbiología de la linfadenitis en niños también apoyan estos datos (con desaparición del *M. scrofulaceum* como agente causal al ser éste sensible a la cloración del agua) así como ciertas exposiciones ocupacionales que se han relacionado con estas infecciones (piscinas, acuicultura, salas de baños, etc.)^(1,5,7,8).

Se han aislado de numerosas fuentes de agua natural (lagos, ríos, charcas) aunque con importantes variaciones geográficas y cambios en los tipos de aislamientos. También se han aislado en fuentes de agua potable (baños públicos, sistemas de distribución de hospitales, centros de hemodiálisis, grifos). En estos casos no se ha encontrado correlación entre la presencia de MA y otros indicadores de calidad del agua (como la presencia de coliformes) y nunca se han aislado de agua embotellada. Estudios de ADN encuentran que los aislamientos de *M. avium complex* (MAC) en el agua son idénticos a los encontrados en pacientes con SIDA que estuvieron expuestos a la misma. Estos aislamientos suelen ser intermitentes en el tiempo y son precisas múltiples muestras para demostrar su presencia en algunas ocasiones. Otras MA aisladas incluyen el *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* y las micobacterias de crecimiento rápido (MCR). También se han culti-

Tabla I. Enfermedad clínica causada por micobacterias ambientales (MA)

Frecuentes	Comentario	Infrecuentes	Comentario
Enfermedad pulmonar		Enfermedad pulmonar	
• <i>M. abscessus</i>	Distribución mundial. En casos asociados a MAC	• <i>M. asiaticum</i>	Rara vez aislado
• <i>M. avium complex</i>	Distribución mundial. MA más frecuente (MAC)	• <i>M. celatum</i>	Reactividad cruzada con pruebas de DNA de MTC
• <i>M. kansasii</i>	EE.UU. Europa. Sudáfrica. Zonas mineras	• <i>M. chelonae</i>	
• <i>M. malmoense</i>	Reino Unido. Norte Europa. Rara en EE.UU.	• <i>M. fortuitum</i>	Asociado con aspiración
• <i>M. xenopi</i>	Europa. Canadá. Rara en EE.UU. Se asocia a seudoinfección	• <i>M. haemophilum</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. scrofulaceum</i>	Sudáfrica. Rara en EE.UU.
		• <i>M. shimoidei</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. simiae</i>	Sudoeste de EE.UU. Asociado a brotes
		• <i>M. smegmatis</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. szulgai</i>	Rara vez aislado. No es contaminante ambiental
Linfadenitis		Linfadenitis	
• <i>M. avium complex</i>	Distribución mundial. MA más frecuente en EE.UU.	• <i>M. abscessus</i>	Rara vez aislado
• <i>M. malmoense</i>	Reino Unido. Norte de Europa (Escandinavia)	• <i>M. chelonae</i>	
• <i>M. scrofulaceum</i>	Distribución mundial. Antes frecuente en EE.UU.	• <i>M. fortuitum</i>	
		• <i>M. genavense</i>	Difícil de aislar
		• <i>M. haemophilum</i>	Difícil de aislar
		• <i>M. kansasii</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. szulgai</i>	Rara vez aislado
Enfermedad diseminada		Enfermedad diseminada	
• <i>M. avium complex</i>	Distribución mundial. SIDA	• <i>M. abscessus</i>	Inmunodeprimidos no VIH
• <i>M. chelonae</i>	EE.UU. Lesiones cutáneas en inmunodeprimidos no VIH	• <i>M. celatum</i>	SIDA
• <i>M. haemophilum</i>	EE.UU. Australia. SIDA. Inmunodeprimidos no VIH	• <i>M. conspicuum</i>	SIDA. Inmunodeprimidos no VIH
• <i>M. kansasii</i>	EE. UU. Sudáfrica. SIDA	• <i>M. fortuitum</i>	Inmunodeprimidos no VIH
		• <i>M. genavense</i>	SIDA
		• <i>M. immunogenum</i>	Raro. Asociado a brotes
		• <i>M. malmoense</i>	Reino Unido. Norte Europa. Inmunodeprimido no VIH
		• <i>M. marinum</i>	Mundial. SIDA
		• <i>M. mucogenicum</i>	Infecciones catéteres centrales
		• <i>M. scrofulaceum</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. simiae</i>	Sudoeste EE. UU. Asociado a seudoinfección
		• <i>M. szulgai</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. xenopi</i>	Europa. Canadá. Asociado a seudoinfección
Piel, tejidos blandos y huesos		Piel, tejidos blandos y huesos	
• <i>M. abscessus</i>	Asociado a heridas penetrantes	• <i>M. avium complex</i>	Distribución mundial
• <i>M. chelonae</i>	EE.UU. Asociado a queratitis y e. diseminada	• <i>M. haemophilum</i>	Extremidades (zonas frías)
• <i>M. fortuitum</i>	Asociado a heridas penetrantes. Duchas	• <i>M. immunogenum</i>	Rara vez aislado. Asociado a brotes
• <i>M. marinum</i>	Distribución mundial. Agua dulce y salada	• <i>M. kansasii</i>	Rara vez aislado
• <i>M. ulcerans</i>	Australia. África. Trópicos. Sudeste Asia. No en EE.UU.	• <i>M. malmoense</i>	Reino Unido. Norte de Europa
		• <i>M. nonchromogenicum</i>	Tenosinovitis
		• <i>M. smegmatis</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. szulgai</i>	Rara vez aislado
		• <i>M. terrae complex</i>	Tenosinovitis
Contaminantes			
• <i>M. gordonae</i>	MA contaminante, más frecuente		
• <i>M. haemophilum</i>			
• <i>M. mucogenicum</i>			
• <i>M. nonchromogenicum</i>			
• <i>M. terrae complex</i>			

MAC: *M. avium complex*. *Micobacterias de crecimiento rápido*: *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*.

vado en agua salada donde puede llegar a sobrevivir largos periodos de tiempo.

La detección en biopelículas puede ser la causa de la persistencia de las MA en sistemas de agua potable. Esta propiedad se relaciona con su capacidad de infectar ciertos dispositivos y provocar enfermedad en humanos (catéteres centrales, sistemas de filtración de agua potable, etc.). En las últimas décadas se han descrito múltiples brotes (múltiples infecciones por MA asociadas a un centro o a un procedimiento determinado) y *seudobrotes* (posibles brotes que se han debido a cultivos falsamente positivos sobre todo relacionados con MCR). Estos aislamientos se han producido en el agua corriente, hielo, agua corriente procesada para diálisis y agua destilada.

Son contaminantes habituales del suelo (*M. avium complex*, *M. malmoense* y *M. fortuitum*) y, aunque existen pocos estudios de aislamientos en aerosoles, éstos se consideran una de las principales vías de transmisión. Existen descripciones de neumonitis por hipersensibilidad que parecen relacionadas con la inhalación de algunas MA (trabajadores del metal, vigilantes de piscinas, saunas). En estas situaciones las micobacterias fueron aisladas del agua, por lo que se cree que la exposición a aerosoles ricos en micobacterias son los responsables del cuadro⁽¹⁾.

Se han descrito numerosos aislamientos en broncoscopios (*M. avium*, *M. xenopi*, *M. chelonae*) e instrumental odontológico. A pesar de haber sido aisladas en pájaros y animales, no está claro si la fuente es el propio animal o el ambiente en el que viven.

Las MA son resistentes a un gran número de antibióticos y desinfectantes. Estos hechos se deben a su capacidad hidrofóbica, impermeabilizante y de crecimiento lento. Son muy resistentes a los compuestos clorados (*M. avium* es 1.000 veces más resistente que *E. coli* que es el germen empleado como estándar de la desinfección del agua potable). También son resistentes a los desinfectantes utilizados para esterilizar superficies e instrumentos (benzalconio, amonios cuaternarios, compuestos fenolados y glutaraldehídos).

Para evitar brotes y pseudobrotes la ATS ha realizado las siguientes recomendaciones⁽⁹⁾:

1. Catéteres intravenosos: estos pacientes, sobre todo los sometidos a trasplante de médula ósea, deben evitar el contacto o contaminación del catéter con agua corriente.
2. Broncoscopios: debe evitarse el agua corriente en las máquinas de lavado automático de estos aparatos así como en los procedimientos de limpieza manual. El instrumento debe ser finalmente lavado con alcohol.
3. Infecciones locales: se deben evitar los desinfectantes cutáneos en base al cloruro de benzalconio pues permite el crecimiento de *M. abscessus*.
4. Evitar procedimientos de medicina alternativa que utilizan la inyección de sustancias desconocidas o no aprobadas.
5. Cirugía: no usar agua corriente o hielo preparado con agua corriente en quirófano sobre todo en cirugía cardíaca, mamoplastias o liposucciones. Tampoco deben lavarse con agua corriente las heridas abiertas.
6. Recogida de esputo: no permitir que el paciente beba o se enjuague la boca previamente con agua corriente.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD POR MICOBACTERIAS AMBIENTALES

Tras el descubrimiento de las MA, Runyon propuso una clasificación basada en la morfología de las colonias y su pigmentación. Esta clasificación ha dado paso a otras que incluyen hallazgos clínicos y epidemiológicos y que son más útiles desde el punto de vista práctico (Tabla I).

No existen evidencias de la transmisión desde animales infectados al hombre y diversos estudios sugieren que la transmisión persona-persona es improbable (incluso entre pacientes con fibrosis quística donde se conoce la facilidad de transmisión de otros gérmenes oportunistas), produciéndose la mayoría de los casos a partir de microorganismos distribuidos en el medio ambiente. El mecanismo de transmisión es la aerosolización en la afección respiratoria y la ingestión en el caso de linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de pacientes con SIDA. En infecciones de partes blandas se ha descrito la inoculación directa a

partir del agua y otros materiales. Se desconoce aún si existe un periodo de latencia tras la infección, aunque en el caso de MAC se cree que la enfermedad diseminada se produce por progresión de la infección primaria^(1-5,7-9). De hecho, estudios realizados en EE.UU. con técnicas de intradermoreacción frente a antígenos micobacterianos de MA indican que un porcentaje sustancial de la población está previamente infectada de forma asintomática⁽⁹⁾.

En general, en los países desarrollados se describen tasas de incidencia de entre 1 y 1,8 casos/10⁵/año⁽⁹⁾. Sin embargo, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria los datos acerca de su incidencia y prevalencia son escasos y, en muchas ocasiones, estrechamente ligados a las posibilidades de aislamiento e identificación de los laboratorios locales. Junto a lo anterior, el hecho de que pueden ser cultivadas en fuentes ambientales relacionadas con el hombre hace que su aislamiento en algunas situaciones obligue a descartar una posible contaminación de la muestra estudiada. Además, en pacientes con patología respiratoria crónica la detección de estos gérmenes en muestras respiratorias puede indicar colonización y no enfermedad. Por estos motivos es preciso relacionar los resultados microbiológicos con los hallazgos clínicos para valorar la posible presencia de enfermedad en un paciente determinado. Todos estos hechos dificultan la obtención de unos resultados fiables en cuanto a la frecuencia de infección y enfermedad en una población determinada⁽¹⁾.

A pesar de lo anterior, se ha descrito un aumento importante en la incidencia de estas micobacterias en los últimos años, que se ha relacionado con los siguientes factores: 1) incremento en la prevalencia de la EPOC; 2) mejora de las técnicas de diagnóstico; 3) naturaleza de los microorganismos; 4) aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad; 5) descripción en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo en infectados por el VIH^(3-5,7-9).

Existe una gran variabilidad geográfica, tanto en la prevalencia de la enfermedad como de las especies responsables de las mismas, incluso en la misma zona a lo largo del tiempo⁽¹⁾. En EE.UU. las

zonas más afectadas por MAC se sitúan en los estados atlánticos del sudeste del país y en la frontera con Canadá. Mientras, *M. kansasii* es más frecuente en los estados del medio oeste y del sur. Las tasas anuales de enfermedad se sitúan, en este país, entre el 2 y el 4 por 10⁵. De éstos, entre un 50-60% de los casos corresponden a MAC, 20% a *M. kansasii* y un 10% a las MCR (más del 80% de la patología pulmonar corresponde a *M. abscessus* y un 15%, a *M. fortuitum*). En Europa las tasas más altas provienen de estudios realizados en Gales, Escocia y Centroeuropa, fundamentalmente de la República Checa, donde *M. kansasii* es un germen endémico en las comunidades mineras de esta zona⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Las tasas de infección y enfermedad por MA parecen incrementarse de forma inversa a las de tuberculosis en una zona determinada, especulándose que la infección por *M. tuberculosis* o la BCG producirían una inmunidad cruzada protectora frente a MA^(1,7-9).

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la enfermedad por micobacterias ambientales. En primer lugar la presencia de enfermedades coexistentes que alteran la inmunidad local, como la presencia de EPOC, neumoconiosis, bronquiectasias, tuberculosis previa, fibrosis postradioterapia, aspiración crónica (enfermedad esofágica), fibrosis quística, o alteraciones de la inmunidad sistémica, como la infección por el VIH, el déficit de α 1-antitripsina, el alcoholismo, la presencia de neoplasias (pulmonares o extrapulmonares), la diabetes mellitus o las alteraciones genéticas que implican defectos en la producción de interferón y o interleuquina 12. Sin embargo, algunos estudios encuentran un elevado porcentaje de pacientes (40%) sin factores de riesgo^(1,9).

Por otro lado, el lugar de residencia y el tipo de trabajo. Su incidencia parece mayor en zonas templadas y de costa. *M. kansasii* se ha encontrado con más frecuencia en zonas urbanas (en probable relación con su principal reservorio, que es el agua potable) mientras que MAC es más prevalente en zonas rurales. En cuanto al tipo de trabajo, las MA son más frecuentes en zonas mineras y fuertemente industrializadas, habiéndose postulado que este hecho

viene mediado por la mayor incidencia de neumoconiosis como factor predisponente en estas zonas⁽¹⁻⁵⁾.

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES^(1,4,5,9,13,14)

Actualmente existen catalogadas más de 125 MA⁽⁹⁾. El notable y continuo cambio que se ha producido en la taxonomía de las MA se debe a la introducción de nuevas técnicas de secuenciación del DNA. El gen 16S del rRNA está muy conservado en las mismas, de tal forma que diferencias en su secuenciación superiores al 1% definen una nueva especie. Es muy probable que el número de especies continúe creciendo a medida que se incrementen los estudios de este gen en aislamientos clínicos que previamente sólo eran identificados con las pruebas comercializadas de DNA disponibles. Por tanto, este incesante incremento en la descripción de nuevas especies obedece a la disponibilidad de sofisticadas técnicas de identificación más que a un aumento real en las especies de MA causantes de enfermedad. En todo caso, la significación clínica de la separación de estas nuevas especies carece, en muchos casos, de importancia a nivel diagnóstico o terapéutico.

La obtención y transporte de las muestras debe ser ágil. En el caso de muestras no estériles es preciso su refrigeración para evitar el sobrecrecimiento de gérmenes contaminantes que dificultarán el aislamiento de las MA y ha de valorarse la posible contaminación de los instrumentos utilizados en la recolección de las muestras (los broncoscopios no deben limpiarse con agua corriente pues ésta puede contener MA).

La baciloscopia es el procedimiento inicial aunque carece de una sensibilidad adecuada (22-65%). Las técnicas de tinción más utilizadas son las habituales mediante carbón fuschina (Ziehl-Neelsen o Kinyoun) o fluorocromos (auramina o rodamina), recomendándose que para evitar los falsos positivos derivados de esta última técnica los casos dudosos sean confirmados mediante una tinción de Z-Neelsen (que es menos sensible pero más específica). Es importante recordar que una bacilosco-

pia negativa no descarta la posibilidad de la presencia de MA sobre todo en el caso de MCR, que se tiñen peor con las técnicas de fluorescencia. Las contaminaciones ambientales rara vez producen baciloscopias positivas debido al escaso número de microorganismos presentes.

El cultivo es necesario por su mayor sensibilidad, además de permitir una correcta identificación de la micobacteria y la realización de pruebas de sensibilidad. Previamente, las muestras no estériles deben ser homogeneizadas, descontaminadas y concentradas. Estos procedimientos eliminarán la flora normal (bacterias, hongos) y otros contaminantes de crecimiento más rápido, aunque en casos pueden alterar el crecimiento de la micobacteria (las MA, sobre todo las MCR, son más sensibles a estas técnicas que MTC). El procedimiento más empleado (N-acetilcisteína/NaOH) puede matar hasta el 33% de las micobacterias de una muestra, aunque algunos procedimientos pueden eliminar hasta el 70% de las mismas. En muestras respiratorias muy contaminadas, como las de pacientes con fibrosis quística (dónde puede existir *P. aeruginosa* hasta en el 80% de los casos) el aislamiento de MA es muy dificultoso^(1,9,14) por lo que se recomienda emplear en un segundo paso ácido oxálico al 5%.

Los CDC recomiendan el empleo simultáneo de medios sólidos y líquidos de cultivo para acelerar la detección y aumentar el rendimiento de los mismos. Los medios sólidos permiten la cuantificación del crecimiento (generalmente de 0 a 4+), aspecto importante para estimar la significación clínica y la respuesta al tratamiento. El medio de Middlebrook 7H10 o 7H11 es el medio sólido de elección debido a que ofrece mayor rapidez en la detección del crecimiento, mejor observación de la morfología de las colonias y su pigmentación y por la facilidad para la recuperación y cuantificación de *M. avium complex*. El medio de Löwenstein-Jensen, aunque es excelente para la recuperación de *M. tuberculosis*, en general es inferior al agar Middlebrook para *M. avium complex*^(5,9,14). En cuanto a los medios de cultivo líquidos, poseen una mayor sensibilidad y rapidez en la detección del crecimiento. Sin embargo, también tienen unas mayores tasas de contaminación, dificultad para reconocer culti-

vos mixtos e incapacidad para observar la morfología de las colonias.

Los principales medios de cultivo líquido son los siguientes^(1,4): 1) Medios líquidos tradicionales (Middlebrook 7H9). 2) BACTEC 460 TB (M7H12: M7H9 modificado) con ácido palmítico marcado con ¹⁴C. Está considerado como patrón de referencia del cultivo, realizando una lectura automatizada por radiactividad. 3) SEPTICHECK: medio bifásico con un medio líquido enriquecido (M7H9) y tres medios sólidos. Realiza una lectura visual por turbidez y observación de colonias. Permite la recuperación de la mayor parte de MA pero no es un medio rápido. 4) Micobacterial Growth Indicator Tube (MGIT): M7H9 enriquecido que contiene un sensor fluorescente. Realiza una lectura visual por fluorescencia. 5) Los nuevos sistemas automatizados no radiométricos de cultivo como el BACTEC 9000 MB, MB Redox, MB/BacT y el ESPII son claras alternativas al sistema radiométrico BACTEC 460 TB. Todos ellos tienen una sensibilidad comparable a este último, exceptuando el MGIT que muestra un mejor rendimiento en el aislamiento de MAC y otras MA (86% vs. 72%, y 69% vs. 50%, respectivamente). Con la excepción de los sistemas BACTEC 460 TB y el BACTEC 9000 MB, estos nuevos métodos no pueden utilizarse para la inoculación directa de sangre.

La mayoría de las micobacterias de crecimiento lento son detectables en los medios sólidos en 2-4 semanas, mientras que en el sistema radiométrico BACTEC lo son en 1-2 semanas. La mayoría de las MCR son detectables en 7 días en medios sólidos e incluso antes en medios líquidos. Los cultivos generalmente se incuban a 35-37 °C durante 6 semanas, existiendo algunas excepciones como el *M. haemophilum* (tiene predilección por partes distales de huesos, piel y partes blandas) que precisa medios sólidos (M7H10 o L-Jensen) y añadir hemina (factor X) al medio, o bien citrato amónico férrico. *M. genavense* sólo crece en muestras de sangre cultivadas en medio BACTEC 13A y requiere al menos 8 semanas de incubación. *M. conspicuum*, por su parte, crecerá en el medio BACTEC a 35-37 °C, pero en medio sólido requiere temperaturas más bajas (22 a 33 °C durante varias

semanas). El mayor cambio en las técnicas de cultivo de las especies de MA es la necesidad de incubar las muestras de piel o tejidos blandos a dos temperaturas: 35 °C y 28-32 °C. Esto se debe a que un número no desdeñable de patógenos comunes de estos tejidos, incluyendo *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. marinum* y *M. chelonae*, crecen mejor o únicamente a bajas temperaturas. Otras especies, como *M. avium*, subespecie paratuberculosis y *M. genavense*, precisan suplementos de micobactina J⁽⁴⁾.

Los métodos actuales de identificación se basan en pruebas de ADN (AccuProbe; Gen-Probe Inc, San Diego, CA) mediante hibridación de ácidos nucleicos lo que permite una rápida identificación de la micobacteria (2 horas) y pueden ser aplicados en medios sólidos y líquidos. Están basados en la detección del 16S rRNA. Existen comercializadas pruebas para la detección de *M. tuberculosis complex*, MAC, *M. kansasii* y *M. gordonae*. A pesar de que este último rara vez ha sido asociado con enfermedad, es una de las MA aisladas con mayor frecuencia, por lo que su aislamiento permite una rápida toma de decisiones en el paciente con sospecha de enfermedad por MA. Tienen una especificidad del 100% con una sensibilidad de entre el 85 y el 100%. Hay que señalar que no todas las subespecies de *M. kansasii* son identificadas con esta prueba, por lo que puede haber falsos negativos (< 3%). Además, puede haber reacciones cruzadas entre MTC y *M. celatum*. Estas pruebas no pueden emplearse sobre muestras clínicas de forma directa.

Otras técnicas de identificación incluyen la cromatografía líquida de alta calidad basada en el análisis de los ácidos micólicos propios de cada micobacteria que, aunque rápida, es muy costosa y requiere personal muy experto. También es posible emplear técnicas de PCR, el actual método comercializado (Inno-LiPA Mycobacteria; Innogenetics N.V., Ghent, Belgium) permite la identificación de *M. tuberculosis complex*, MAC, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. xenopi*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum* y *M. chelonae* a partir de medios sólidos y líquidos. Una ventaja de este método es que permitiría detectar crecimientos múltiples en una misma muestra en caso de infecciones mixtas.

Tabla II. Criterios de la *American Thoracic Society* para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales

Criterios clínicos	Criterios radiológicos	Criterios microbiológicos *
1. Síntomas y signos compatibles (tos, fiebre, pérdida de peso, hemoptisis, disnea) con deterioro del estado clínico	1. En radiología simple de tórax: <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrados con o sin cavitación • Cavitación • Nódulos únicos o múltiples 	1. Dos o más cultivos de esputo +
2. Exclusión de otras enfermedades o tratamientos de otras patologías que pudieran provocar un deterioro clínico	2. En TAC de alta resolución: <ul style="list-style-type: none"> • Múltiples nódulos de pequeño tamaño • Bronquiectasias multifocales con o sin pequeños nódulos pulmonares 	2. Un aspirado bronquial o lavado broncoalveolar con crecimiento abundante o con BK +
		3. Una BTB o biopsia pulmonar con cultivo +
		4. Cualquier cultivo + de una muestra estéril

**Siempre que se cumplan uno o más de estos criterios. Estos resultados pueden ser obtenidos a lo largo de varios meses de seguimiento. En el caso de que la biopsia encuentre inflamación granulomatosa pero el cultivo de la misma sea negativo, el aislamiento en esputo o aspirado bronquial de MA incluso en escaso número con o sin BK + sería suficiente para establecer el diagnóstico.*

Se recomienda consultar con un experto en el tema en el caso del aislamiento de MA infrecuentes o relacionadas con contaminación ambiental.

Los pacientes en los que se sospeche enfermedad por MA pero que no reúnen todos los criterios diagnósticos deben ser seguidos hasta que el diagnóstico esté firmemente establecido o descartado.

Una vez establecido el diagnóstico de enfermedad por MA el inicio del tratamiento se basará en la valoración individual de los riesgos y beneficios del mismo.

En pacientes inmunodeprimidos se aceptan los mismos criterios, con la excepción de que se considera diagnóstico un cultivo + incluso con escaso número de colonias.

En el caso de enfermedad diseminada por MAC en pacientes con SIDA la sensibilidad de los hemocultivos alcanza el 95%. Es posible aislar MAC de forma repetida en el esputo de pacientes con SIDA sin evidencia de enfermedad pulmonar o diseminada.

BK: baciloscopia; BTB: biopsia transbronquial.

Las nuevas técnicas de identificación basadas en la secuenciación del gen 16S rRNA han permitido diferenciar nuevas especies. Sin embargo, en ocasiones estas diferencias son de tan sólo 2 nucleótidos (p. ej., *M. szulgai* y *M. malmoense*) y no siempre permiten una exacta caracterización de algunos aislamientos que no coinciden por completo con las bases de datos disponibles (MicroSeq 500 16 S rDNA bacterial Sequencing Kit [PE Applied Biosystems, Foster City, CA])⁽¹⁵⁾.

A diferencia de *M. tuberculosis*, las pruebas de sensibilidad no están estandarizadas para las MA. Sólo existen normativas disponibles para aplicar en el caso de MCR, *M. kansasii* y MAC, no existiendo experiencia suficiente para hacer recomendaciones respecto a otras MA^(9,14).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS^(1,3-5,9,14)

Las MA, por su origen ambiental, pueden aislarse en muestras respiratorias de forma habitual.

El término "colonización" se ha empleado para describir el aislamiento de estos gérmenes en muestras respiratorias sin evidencia clínica de enfermedad y ha sido descrita sobre todo relacionada con MAC. Incluso en estas circunstancias es muy difícil establecer si realmente existe un bajo grado de enfermedad o si estos aislamientos únicamente representan contaminaciones repetidas de origen medioambiental. En 1997 la ATS⁽¹⁴⁾ estableció una guía para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA en base a criterios clínicos, de imagen y microbiológicos (Tabla II) que ha sido revisada recientemente⁽⁹⁾.

Manifestaciones clínicas^(1,5,7-9,14)

Enfermedad pulmonar

Es la afectación más frecuente en pacientes inmunocompetentes, sobre todo en caso de MAC y *M. kansasii*. Los síntomas son inespecíficos (tos, hemoptisis, disnea, fiebre, sudoración, pérdida de

peso), de curso crónico e indistinguibles de los producidos por *M. tuberculosis*. En casos excepcionales, el paciente está asintomático. En muchos casos la clínica puede estar enmascarada por síntomas de la enfermedad de base que suelen ser similares (bronquitis crónica, bronquiectasias, neuromoconiosis).

Linfadenitis periférica

Sobre todo en niños de 1-5 años de edad, afectando a adenopatías de cabeza y cuello. En el 70-80% de los casos se aísla *M. avium complex*. En Australia y EE.UU. le sigue en frecuencia *M. scrofulaceum*, mientras que en el norte de Europa es *M. malmoense*. En la población infantil, sólo el 10% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias son debidas a *M. tuberculosis* a diferencia de lo que ocurre en adultos (90% son por *M. tuberculosis*). Esto es de gran interés a la hora de establecer un tratamiento médico o quirúrgico ya que, en el caso de linfadenitis localizada por MAC, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica (con una tasa de curación superior al 90%).

Infecciones de piel, tejidos blandos y huesos

Fundamentalmente producidas por *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. marinum* y *M. ulcerans*. Generalmente tras lesiones traumáticas aunque también se han descrito infecciones nosocomiales en catéteres intravenosos o intraperitoneales, cirugía de mamoplastia o *bypass* cardiaco. *M. marinum* produce el llamado granuloma de la piscina, caracterizado por lesiones solitarias en forma pápula en una extremidad.

M. ulcerans es el causante de la "úlceras de Buruli", consistente en úlceras cutáneas de curso crónico y progresivo. Esta enfermedad es excepcional fuera del continente africano.

Micobacterias de crecimiento rápido (grupo IV de Runyon)^(1,4,7-9,16)

Se diferencian del resto de MA por su velocidad de crecimiento (< 7 días) y por su resistencia a la mayoría de los fármacos antituberculosos clásicos. Pueden producir numerosos cuadros clí-

nicos incluyendo infecciones de la piel, osteomielitis, linfadenitis, enfermedad diseminada, meningitis, infecciones de heridas quirúrgicas e infecciones protésicas. La afectación pulmonar es fundamentalmente ocasionada por *M. abscessus* y *M. fortuitum* y muy raras veces por *M. chelonae*. Muchos laboratorios no tienen la capacidad de diferenciar *M. abscessus* de *M. chelonae* lo cual es importante por cuanto el tratamiento es muy diferente. Las principales especies implicadas en patología humana se recogen en la Tabla I.

En un elevado porcentaje de estos pacientes (60%) no existen factores de riesgo predisponentes, no son patógenos habituales en pacientes con SIDA y, únicamente, la aspiración crónica de contenido gástrico (acalasia, neumonía lipoidea) se ha destacado como factor favorecedor para la enfermedad pulmonar, sobre todo por *M. fortuitum*. También se ha descrito asociado a pacientes con fibrosis quística en relación con bronquiectasias diseminadas (*M. abscessus*).

Las alteraciones radiográficas son inespecíficas predominando los infiltrados reticulonodulares en ambos lóbulos superiores (80%) y la presencia de cavitaciones es poco habitual (20%). Es frecuente la aparición de bronquiectasias cilíndricas y nódulos múltiples al igual que ocurre con MAC.

Los criterios diagnósticos son similares a los empleados con otras MA si bien es importante tener en cuenta que *M. abscessus* es mucho más virulento que *M. fortuitum* por lo que un aislamiento del primero casi siempre irá asociado a enfermedad activa, mientras que en el segundo caso incluso aislamientos múltiples pueden hacernos dudar acerca de su significado clínico si no tenemos evidencias clínicas y radiográficas que señalen su capacidad patógena en un paciente determinado⁽¹⁾.

Situaciones especiales

Fibrosis quística^(1,8)

La MA aislada más frecuentemente en el esputo de estos pacientes es MAC, aunque también se han descrito casos de *M. kansasii*, *M. abscessus* (en un 4% de los casos asociada a MAC) y *M. fortuitum*. Diversos estudios han encontrado una pre-

valencia en estos pacientes de entre el 4 y el 19,5%. Parece incrementarse con la edad de tal forma que llega a ser hasta del 40% en pacientes mayores de 40 años, aunque en los pacientes más jóvenes es más frecuente el aislamiento de *M. abscessus*⁽¹⁷⁾. Estos enfermos parecen tener mejor función pulmonar, menos aislamientos de *P. aeruginosa* y más de *S. aureus*.

El aislamiento es más dificultoso y la valoración de su capacidad patogénica es problemática, precisándose aislamientos múltiples y progresión radiográfica. Se han descrito lesiones radiográficas similares a las que presentan pacientes sin fibrosis quística (bronquiectasias, nódulos o consolidaciones). En general se recomienda aplicar los mismos criterios diagnósticos que se utilizan en pacientes sin FQ.

Es preciso valorar el papel de otros copatógenos más comunes que deben ser tratados de forma previa y evidenciar deterioro clínico o funcional (FEV1) antes de indicar una terapéutica específica. En casos con aislamientos repetidos en esputo pero sin evidencia clínico-radiológica de progresión o sin deterioro funcional puede adoptarse una conducta expectante con un seguimiento estrecho del paciente. Hay que monitorizar los niveles séricos de los fármacos utilizados ya que se han descrito concentraciones subterapéuticas de los mismos.

Estos pacientes deben ser valorados de forma periódica, al menos anualmente, mediante cultivos para micobacterias, al igual que aquellos en los que se considere el tratamiento con macrólidos en monoterapia como inmunomodulador.

Neumonitis por hipersensibilidad^(1,7-9)

Este síndrome se denomina "pulmón de la sauna". Se piensa que los productos dorados empleados en la desinfección de piscinas, espás o saunas acaban con la flora no micobacteriana, permitiendo el sobrecrecimiento del MAC. No se sabe si sólo está implicado el MAC o si existen otros cofactores (antígenos orgánicos o inorgánicos). Un síndrome similar se ha descrito asociado a la exposición ocupacional a los líquidos empleados en la fabricación de metales (parafinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos) en relación con su contaminación por *M. immunogenicum*.

Los pacientes afectados por el "pulmón de sauna" suelen ser más jóvenes que los afectados por las formas clásicas de enfermedad por MAC y presentan una sintomatología subaguda (disnea, tos y fiebre). En raras ocasiones provocan un fallo respiratorio grave. Se suele aislar la MAC en esputo, BAS, BAL, biopsias pulmonares y en el agua de estos sistemas. La histopatología evidencia granulomas no necrotizantes (centrilobulares y broncocéntricos) y neumonía organizativa o intersticial. Las alteraciones radiográficas incluyen infiltrados difusos de tipo nodulillar. El TACAR muestra opacidades en vidrio deslustrado y patrón en mosaico. Para su diagnóstico son precisos la presencia de criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos al igual que en el caso de otras enfermedades causadas por MA.

Existen controversias en cuanto a la naturaleza del proceso (inflamatorio, infeccioso o ambos) por lo que no existen unas directrices terapéuticas claramente establecidas. En general, se recomienda evitar la exposición, tratamiento antibiótico, corticoideo o ambos. A diferencia de otras formas de enfermedad por MAC el tratamiento antibiótico no debe ser tan prolongado, empleándose regímenes de 3 a 6 meses con lo que la curación es la regla. Habitualmente el pronóstico es bueno incluso sin tratamiento antimicobacteriano.

Pacientes infectados por el VIH^(1,7,8,18)

A pesar del descenso de las infecciones por MA tras la aparición de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), éstas continúan siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con SIDA. Ocurren en pacientes sin tratamiento o en las fases iniciales del mismo, en aquellos que no los toleran o en los que ha fracasado.

MAC es el germen más frecuente, siendo la inmunosupresión el factor de riesgo más importante para la aparición de enfermedad diseminada (mediana de CD4 < 50 células/mm³, niveles de ARN del VIH > 10⁵ copias/ml). Se ha postulado que la infección por *M. bovis* (BCG) o *M. tuberculosis* provoca inmunidad cruzada frente a este microorganismo. La enfermedad diseminada es la presentación más frecuente, consecuencia de la infección primaria por vía inhalatoria y sobre todo

digestiva, provocando una aceleración de la infección por el VIH al activar su replicación. La sintomatología es, predominantemente, de tipo general (fiebre [87%], sudoración [78%], pérdida de peso) o digestivo (náuseas, vómitos, diarrea [47%], dolor abdominal [35%]). Son frecuentes la hepatoesplenomegalia (24%), adenopatías abdominales (37%) o mediastínicas (10%) y la evidencia de anemia y elevación de la fosfatasa alcalina. Se han descrito osteomielitis, pancreatitis, meningoencefalitis y abscesos abdominales o de partes blandas. La afectación pulmonar ocurre en menos del 5% de los casos diseminados, aunque puede aparecer como forma aislada. Recientemente se han descrito casos de síndrome de reconstitución inmune asociados a esta micobacteria al igual que ocurre con *M. tuberculosis* y que se manifiestan clínicamente de forma similar^(1,8,9).

M. kansasii es la segunda MA más frecuentemente aislada y también aparece en fases de avanzada inmunosupresión. Típicamente, se presenta en forma de enfermedad pulmonar aislada (> 70%) y sus manifestaciones clínicas son indistinguibles de la tuberculosis. Las formas diseminadas son menos habituales al igual que la afectación extrapulmonar aislada (20%).

Otros gérmenes aislados incluyen las MCR, *M. gordonae* (causante de enfermedad pulmonar y diseminada), *M. genavense* (de reciente descripción y difícil aislamiento, produciendo enfermedad diseminada similar a MAC) y *M. xenopi* (en general, contaminante, aunque puede provocar formas pulmonares o diseminadas).

Enfermedad diseminada en pacientes sin SIDA^(1,5,8,9) (trasplantados, tratamientos inmunosupresores, neoplasias hematológicas)

La MA más frecuentemente implicada es MAC, que suele presentarse como fiebre de origen desconocido. La enfermedad por *M. kansasii*, *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. haemophilum* generalmente se presenta como nódulos subcutáneos múltiples o abscesos que pueden drenar espontáneamente. La mortalidad está relacionada con el tipo y la severidad de la enfermedad de base. El culti-

vo de muestras estériles (médula ósea, sangre) o de los nódulos subcutáneos suele proporcionar el diagnóstico.

Alteraciones radiográficas^(1,5,8,9,14,19,20)

Diversos estudios^(1,19) han tratado de establecer diferencias frente a *M. tuberculosis* con resultados dispares, si bien éstas han sido sutiles y poco discriminatorias. Es importante tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, estas alteraciones serán atribuidas inicialmente a *M. tuberculosis* o se considerarán lesiones de tipo residual por su lenta progresión (en algunas series más del 50% de los pacientes precisaron seguimientos muy prolongados para demostrar progresión radiográfica).

La presencia de cavitación es frecuente (38-88%), sobre todo en el caso de *M. kansasii*. Pueden ser múltiples (hasta en el 79%), suelen tener una pared fina y ser de menor tamaño que las producidas por *M. tuberculosis*. En general se afectan los segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores (92%), asociándose a engrosamientos pleuroapicales y pérdida de volumen. La diseminación endobronquial se ha descrito hasta en el 76% de los casos. En el caso de MAC la enfermedad bilateral parece ser más frecuente^(1,20). Es posible encontrar, aunque con menor frecuencia, lesiones en localizaciones atípicas, patrones miliares, infiltrados intersticiales, nódulos o masas. La presencia de derrame pleural (5-15%) o de adenopatías hiliomediastínicas (5%) es poco habitual.

En el caso de MAC se han descrito patrones específicos^(1,20-22), como el "síndrome de Lady Windermere", que afecta sobre todo a mujeres de edad avanzada sin los factores predisponentes "clásicos". Estos pacientes suelen tener anomalías anatómicas (*pectus excavatum*, cifoescoliosis) o prolapso mitral (¿conectivopatía?). Las alteraciones radiográficas incluyen la asociación de bronquiectasias cilíndricas, sobre todo en lóbulo medio y llingula, junto con pequeños nódulos centrolobulillares (< 5 mm) y opacidades focales de mayor tamaño. La combinación de estos hallazgos parece tener una elevada sensibilidad (80%) y especificidad (87%) para enfermedad pulmonar por MAC, incluso si los estudios microbiológicos iniciales son negativos.

Aunque las bronquiectasias son frecuentes en pacientes con MAC y con tuberculosis pulmonar, en el primer caso es más frecuente que afecten a tres o más lóbulos. Hallazgos similares han sido descritos en la enfermedad pulmonar por *M. abscessus*, incluso se han descrito infecciones mixtas por ambas micobacterias, aunque también pueden aparecer asociados otros gérmenes como *P. aeruginosa*.

Es importante tener en cuenta que no siempre es posible conocer con certeza si algunas de estas alteraciones radiográficas son causadas por la MA o si la infección apareció como consecuencia de las mismas (p. ej., bronquiectasias). En cualquier caso, es importante tener en cuenta que el diagnóstico de enfermedad activa es difícil de establecerse sin alteraciones radiográficas compatibles^(1,9).

En pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en sujetos con SIDA, las alteraciones radiográficas suelen ser patrones alveolares o intersticiales difusos o de localización atípica. También pueden presentar adenopatías mediastínicas o incluso radiografía de tórax normal. Sólo una cuarta parte de los casos muestran patrones radiográficos "clásicos". No es infrecuente encontrar otros copatógenos pulmonares asociados (*P. carinii*, bacterias, etc.)⁽⁵⁾.

Hallazgos microbiológicos

Debido a su carácter ambiental, la especificidad de las muestras respiratorias en el diagnóstico de enfermedad por MA ha sido frecuentemente cuestionado. Hay que descartar que, tanto las alteraciones clínicas como las radiográficas, no son causadas por una patología intercurrente (cáncer, bronquiectasias, tuberculosis residual). Por este motivo es preciso el aislamiento de la MA en varias muestras respiratorias a lo largo del tiempo (Tabla II). Los criterios previamente establecidos por la ATS en 1997⁽¹⁴⁾ fueron criticados por algunos autores, sobre todo en el caso de *M. kansasii* (donde casi todos los aislamientos en muestras respiratorias son indicativos de enfermedad activa) y en pacientes muy inmunodeprimidos (sobre todo en pacientes con SIDA), en los que retrasos en el inicio del tratamiento han conllevado una elevada mortalidad pre-

coz. De este modo los criterios actuales son menos restrictivos, recomendándose iniciar el tratamiento incluso con un solo cultivo de esputo positivo en pacientes inmunodeprimidos^(1,9).

Hay que recordar que algunas especies son rara vez patógenas y que su aislamiento en muestras respiratorias suele indicar contaminación, como es el caso de *M. gordonae*, *M. terrae complex*, *M. mucogenicum* y *M. scrofulaceum*. Otras especies son frecuentes contaminantes del agua corriente, como el *M. simiae* y el *M. lentiflavum*.

Es muy importante el seguimiento del paciente a la hora de integrar estos hallazgos. En muchos casos no es posible decidir si iniciar un tratamiento en base a valoraciones puntuales. Es preciso establecer de forma clara la progresión radiográfica y la clínica, lo que en ocasiones precisa de seguimientos prolongados (3 a 9 meses), ya que los microorganismos pueden aislarse de forma intermitente en las muestras respiratorias por lo que suele ser necesario hacer entre 6 y 10 cultivos a lo largo de este tiempo⁽¹⁾.

TRATAMIENTO^(1,5,7-9,14,23) (TABLAS III Y IV)

M. kansasii

Únicamente está indicado probar todos los aislamientos frente a rifampicina de forma rutinaria. Las cepas salvajes suelen ser susceptibles a rifampicina (CMI < 1 µg/ml), rifabutina (< 0,5 µg/ml), isoniazida (1-4 µg/ml), etambutol (< 5 µg/ml), etionamida, amikacina, estreptomina (2-8 µg/ml), claritromicina (< 0,25 µg/ml), ciprofloxacino (0,5-2 µg/ml), moxifloxacino (< 0,025 µg/ml) y sulfametoxazol (< 4 µg/ml). Son resistentes a pirazinamida y capreomicina. Las cepas con resistencia elevada a rifampicina (> 8 µg/ml) presentan resistencia cruzada con rifabutina, no ocurriendo así con las de resistencia intermedia (2-8 µg/ml). Las CMI a isoniazida son entre 10 y 50 veces superiores a las que tiene *M. tuberculosis* (< 0,1 µg/ml), siendo similares las CMI frente a etambutol.

Aunque *M. kansasii* es menos susceptible *in vitro* a isoniazida y estreptomina que *M. tuberculosis*, es susceptible a los niveles sanguíneos alcanzados por estas drogas durante el tratamiento por

Tabla III. Pautas recomendadas para el tratamiento de las principales micobacterias ambientales

<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium complex</i>	<i>M. abscessus</i> **	<i>M. fortuitum</i> **
<p>Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente o VIH sin tratamiento con IP o ITINN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rifampicina 600 mg/día + Isoniazida 300 mg/día + Etambutol 15 mg/kg <p><i>Duración: 18 meses (o 12 meses tras negativización del cultivo de esputo)*</i></p> <p>Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente con resistencia o intolerancia a rifampicina</p> <ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina 500 mg/12 horas + Isoniazida 900 mg/día + Etambutol 25 mg/día + Sulfametoxazol 1 g/8 horas <p><i>Igual duración*</i></p> <p>Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente VIH en tratamiento con IP o ITINN</p> <ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina 500 mg/12 horas + Rifabutina 150 mg/día + Etambutol 15 mg/kg + Isoniazida 300 mg/día <p><i>Igual duración o decidir en función de la situación inmunitaria*</i></p>	<p>Enfermedad pulmonar cavitaria no tratada previamente en pacientes no infectados por el VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 250 mg/día (o 500 mg/3 veces en semana) + Rifampicina 600 mg/día o rifabutina 300 mg/día + Etambutol 15 mg/kg (hasta fin de tratamiento)# • Amikacina 15-20 mg/kg o estreptomina (500-750 mg/día)## <p><i>Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)¶</i></p> <p>Enfermedad pulmonar o diseminada en infectados por el VIH###</p> <ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 500 mg/día + Etambutol 15 mg/kg + Rifampicina 600 mg/día o rifabutina 150-300 mg/día <p><i>Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)¶</i></p> <p>Profilaxis en pacientes con SIDA (CD4 < 50 células/mm³)†</p> <ul style="list-style-type: none"> Azitromicina 1.200 mg/semanales o Claritromicina 500 mg/12 horas o Rifabutina 150-300 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina 500 mg/12 horas o azitromicina 250 mg/día + Amikacina 10-15 mg/kg/día (en dos dosis) + Cefoxitina 200 mg/kg (12 g/día). Mínimo 2 semanas o imipenem 500 mg/6-12 horas <p><i>Duración: 6-12 meses§</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Claritromicina 500 mg/12 horas + Doxiciclina 100 mg/día†† o cotrimoxazol forte/12 horas o levofloxacino 500-750 mg/día <p><i>Duración: 6-12 meses</i></p>
<p>*En casos de enfermedad severa se recomienda añadir estreptomina (0,5-1 g/día) intramuscular diaria o cinco veces por semana (los 2-3 primeros meses), seguido de su administración 3 veces en semana hasta los 6 meses (también podría emplearse amikacina).</p> <p>No existe pauta de profilaxis en pacientes VIH+.</p> <p>#En formas nodulares o bronquiectásicas menos avanzadas podría emplearse un régimen en 3 dosis semanales (claritromicina 1.000 mg o azitromicina 500-600 mg + rifampicina 600 mg + etambutol 25 mg/kg) o un régimen diario de dos fármacos (claritromicina + etambutol).</p> <p>##Considerar añadir amikacina o estreptomina los primeros meses de tratamiento (dosis diaria o 3 veces en semana) en formas fibrocavitarias avanzadas. También podría administrarse por vía inhalatoria (tabramicina 300 mg/día, amikacina 5-10 mg/kg/día).</p> <p>¶Las pautas de 12 meses se han asociado a elevadas tasas de recaídas. En pacientes con fracasos en el tratamiento se puede intentar una pauta con isoniazida (300 mg/día), rifampicina (60 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día) los dos primeros meses y posteriormente 15 mg/kg/día y estreptomina (750 mg/día) los 3-6 primeros meses de tratamiento.</p> <p>###Claritromicina negativiza la bacteriemia más rápidamente que azitromicina. No hay estudios de pautas intermitentes para el tratamiento de las formas diseminadas en estos pacientes. En el caso de pacientes con SIDA sin tratamiento antirretroviral se mantendrá de forma indefinida. La duración del tratamiento en pacientes VIH + con terapia antirretroviral se mantendrá tras 12 meses del control clínico y microbiológico de la enfermedad por MAC siempre que durante este tiempo el recuento de CD4 esté por encima de 100 células/mm³. Se reintroducirá la profilaxis secundaria cuando el recuento desciende por debajo de 100 células/mm³.</p> <p>†Reducen el riesgo de bacteriemia entre el 50-60%. Se suspenderá en pacientes con respuesta a tratamiento antirretroviral y conteo de CD4 > 100 células/mm³ durante más de 3 meses. El empleo de macrólidos provoca la aparición de cepas resistentes entre el 11-58% de los casos, este hecho no se ha observado con rifabutina.</p> <p>**La utilización de estos fármacos siempre debe basarse en estudios previos de sensibilidad.</p> <p>§Se recomienda emplear el macrólido asociado a amikacina y a cefoxitina o imipenem. Pauta recomendada para infecciones pulmonares. En infecciones graves no pulmonares se recomienda un mínimo de 4 meses de tratamiento y para las infecciones óseas de 6 meses. La cirugía está indicada en caso de infección extensa, formación de abscesos o cuando el tratamiento origine problemas.</p> <p>††Pueden utilizarse uno o dos de estos fármacos. Levofloxacino puede sustituirse por moxifloxacino (400 mg/día).</p> <p>IP: inhibidor de la proteasa. ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos.</p>			

lo que en el caso de estar clínicamente indicadas se recomienda su uso a pesar de los resultados de las pruebas de sensibilidad. La única droga en la que la resistencia *in vitro* se ha asociado con fracasos terapéuticos es la rifampicina. Por este motivo se recomienda probar todos los aislamientos iniciales frente a esta droga, así como todos los casos en los que se sospeche fracaso terapéutico o en las recaídas. Si se comprueba resistencia a esta droga es necesario testar todos los fármacos disponibles comentados con anterioridad.

Sin rifampicina la negativización del esputo oscila entre el 52-81% a los 6 meses de tratamiento y las recaídas superan el 10%. Con esta droga la negativización del esputo a los 4 meses es del 100%, la tasa de recaídas, del 0,8% y la de fracasos, del 1,1%. Las actuales recomendaciones de la ATS⁽⁹⁾ se describen en la Tabla III. Algunos estudios⁽²³⁾ han recomendado pautas cortas (9 meses) sólo con rifampicina y etambutol, sugiriendo que la isoniazida no es necesaria en el tratamiento. Sin embargo, las tasas de recaídas son elevadas con este régimen (12% a los 5 años).

En caso de resistencia a la rifampicina se han utilizado regímenes con estreptomina o amikacina, isoniazida a altas dosis (900 mg/día), etambutol (25 mg/kg/día) y sulfametoxazol (1 g/8 horas) que se mantendría hasta 12-15 meses tras la negativización de los cultivos en esputo. En esta situación los aminoglucósidos podrían ser sustituidos por claritromicina (debido a su buena actividad *in vitro*), recomendándose también en pacientes resistentes, con intolerancia a la rifampicina o con SIDA. Las nuevas quinolonas (moxifloxacino) también podrían tener un papel importante en estos casos si bien no existen estudios clínicos que las avalen.

En las linfadenitis en niños, el tratamiento de elección es la escisión quirúrgica.

Mycobacterium avium complex

A pesar de no existir firmes evidencias acerca de cuál es la mejor pauta terapéutica y de no conocerse la historia natural de la enfermedad pulmonar por MAC no tratada, numerosas experiencias clínicas apoyan el tratamiento de la enfermedad

cavitaria así como el de las formas menos agresivas (bronquiectasias y nódulos)^(1,9).

Actualmente se indica probar frente a claritromicina a todos los aislamientos iniciales no tratados previamente con el fin de establecer su sensibilidad basal guardando la cepa para valorar si aislamientos futuros representan una recaída o reinfección por una nueva cepa^(5,9,14). Prácticamente todas las cepas salvajes son sensibles a esta droga, habiendo mostrado su utilidad en el tratamiento de la enfermedad diseminada en pacientes con SIDA y de la enfermedad pulmonar en pacientes seronegativos. También es recomendable probarla en las siguientes circunstancias: 1) pacientes que han realizado un tratamiento previo con claritromicina; 2) pacientes con enfermedad diseminada por MAC que previamente estaban en tratamiento profiláctico con claritromicina; 3) pacientes en los que se ha documentado de forma previa un fracaso en el tratamiento o la profilaxis con este antibiótico. Los aislamientos previamente no tratados suelen tener una CMI ≤ 4 $\mu\text{g/ml}$ y son considerados sensibles, mientras que las recidivas tras un tratamiento con claritromicina tienen CMI > 32 $\mu\text{g/ml}$ y no responden a la misma. No es habitual encontrar cepas con sensibilidad intermedia por lo que en estos casos deben repetirse los estudios de sensibilidad para aclarar estos resultados. El empleo de azitromicina debe basarse en los resultados de la sensibilidad a claritromicina por ser el primero difícil de probar por su mala solubilidad y existir resistencias cruzadas entre ambos. No existen otros fármacos en los que se haya correlacionado de forma adecuada la sensibilidad *in vitro* con la respuesta clínica por lo que no deben ser probados de forma rutinaria.

El otro fármaco esencial es la rifampicina, que puede presentar problemas al asociarse a claritromicina ya que disminuye las concentraciones séricas de esta última. Estos problemas pueden solventarse empleando rifabutina que, además, tiene una CMI menor frente a MAC (pero suele presentar más problemas de intolerancia en pautas prolongadas y la claritromicina inhibe su eliminación provocando niveles tóxicos), aumentando las dosis de claritromicina o sustituyendo ésta por azitromicina.

Finalmente, el etambutol es el tercer fármaco indicado en asociación con los anteriores (en pacientes con SIDA disminuye la recidiva de bacteriemia junto con claritromicina).

Algunos estudios sugieren que las pautas intermitentes (tres veces por semana) son tan eficaces como los tratamientos continuos. Otros fármacos potencialmente activos incluyen los aminoglucósidos (sobre todo, amikacina), moxifloxacino, linezolid, cicloserina, clofamida, etionamida o isoniazida si bien no parece que los estudios de sensibilidad ante los mismos aporte ningún beneficio. Es importante individualizar el tratamiento en algunos casos como en las formas no cavitarias con bronquiectasias o en pacientes muy ancianos en que pautas de claritromicina y etambutol pueden ser efectivas y mejor toleradas^(1,9).

En aquellos pacientes que muestran negativización de los cultivos de esputo mientras están con el tratamiento pero que, tras finalizarlo, vuelven a mostrar cultivos positivos debe sospecharse un reinfección por una nueva cepa de MAC más que una recaída por la cepa previamente tratada. Más aún, en los casos que han completado 10-12 meses de tratamiento con cultivos repetidamente negativos. Estas reinfecciones suelen ser uniformemente sensibles a los macrólidos. En muchos casos estas reinfecciones están asociadas a la patología estructural de base del paciente (p. ej., bronquiectasias).

En formas pulmonares localizadas, con pobre respuesta al tratamiento o con resistencias, se puede intentar la cirugía si la situación funcional del paciente lo permite. También está recomendada la escisión quirúrgica en niños con linfadenitis cervical (tasa de curación del 95%) y en los casos en los que se presente en forma de nódulo pulmonar solitario. En el caso de bronquiectasias es recomendable asociar pautas de higiene bronquial.

Tratamiento de otras micobacterias de crecimiento lento

El enfoque terapéutico de estos gérmenes varía enormemente, dependiendo de la especie que produce el cuadro clínico y de su sensibilidad antimicrobiana, existiendo aún muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tratar (Tabla

IV). En cualquier caso, la gran mayoría de ellas tienen como base el tratamiento expresado para el complejo *M. avium*, con algunas variaciones específicas para cada especie⁽⁵⁾.

En el caso de *M. marinum* puede ir desde la simple observación hasta la escisión quirúrgica. Un tratamiento adecuado sería el que administrase durante 3 meses claritromicina, doxiclina, cotrimoxazol o rifampicina y etambutol.

M. malmoense suele ser sensible a etambutol, rifampicina y estreptomina. *M. szulgai* es sensible a rifampicina, isoniazida, etambutol y estreptomina. Por último, el tratamiento recomendado para *M. xenopi* debería incluir etionamida, estreptomina y etambutol o rifampicina.

Micobacterias de crecimiento rápido

Deben realizarse estudios de sensibilidad en todo aislamiento clínico, así como en los casos de fracaso o recaída. Los resultados estarán disponibles en 3-4 días y serán informados en forma de CMI (puntos de corte estandarizados). Los fármacos a probar incluirán la amikacina, tobramicina (sólo en el caso de *M. chelonae*), ceftioxitina, ciprofloxacino, claritromicina (problemas de interpretación con *M. fortuitum*), doxiclina, linezolid, sulfametoxazol y cotrimoxazol^(1,5,9,14).

La CMI para imipenem es problemática con los aislamientos de *M. chelonae*, *M. abscessus* y *M. immunogenum* debido a su escasa reproductibilidad, no ocurriendo así con *M. fortuitum*, *M. smegmatis* y *M. mucogenicum*⁽⁹⁾.

M. abscessus suele ser sensible a claritromicina, amikacina, ceftioxitina y moderadamente sensible a imipenem. Sin embargo, es resistente a quinolonas, doxiclina y sulfonamidas.

M. fortuitum es sensible a sulfonamidas (100%), quinolonas (ciprofloxacino y ofloxacino; 100%), amikacina (100%), ceftioxitina (50%), imipenem (100%), claritromicina (80%) y a doxiclina (50%). La afectación pulmonar es similar a la producida por *M. abscessus* y es tan frecuente como este último en pacientes que presentan enfermedad gastro-duodenal crónica con vómitos de repetición.

M. chelonae es sensible a claritromicina (100%), linezolid (90%) y tobramicina (100%) y modera-

Tabla IV. Principales características de otras micobacterias ambientales

Especie	Epidemiología	Hallazgos clínicos	Sensibilidad
<i>M. genavense</i>	Nunca aislado de suelo o agua Aislado en perros y pájaros domésticos La mayor parte de aislamientos en SIDA	Enfermedad diseminada en SIDA	Amikacina, rifamicinas, quinolonas, estreptomina, claritromicina (siempre debe estar incluido en el tratamiento)
<i>M. goodii</i>	Frecuentemente aislado en el ambiente (agua corriente) y en laboratorios Es la MA contaminante más frecuente (sobre todo muestras respiratorias, broncoscopios) Puede afectar a inmunodeprimidos (SIDA; trasplantados, en tratamiento esteroideo, neoplásicos)		Etambutol, rifabutina, claritromicina, linezolid, quinolonas
<i>M. haemophilum</i>	Precisa cultivarse a bajas temperaturas para ser aislado (28-30 °C) Pacientes trasplantados, SIDA	Piel, abscesos, linfadenitis	Amikacina, claritromicina, ciprofloxacino, rifampicina, rifabutina Quirúrgico (linfadenitis)
<i>M. immunogenum</i>	Pseudobrotos asociados con contaminación de lavadoras de broncoscopios o líquidos usados en la industria de metales	Piel, articulaciones, catéteres centrales	Amikacina, claritromicina
<i>M. marinum</i>	Aguas almacenadas no cloradas (dulce o salada)	Granuloma de las piscinas (afecta a piel y hueso)	Etambutol + claritromicina (4-6 meses) Cotrimoxazol, rifampicina, rifabutina No es necesario hacer test de sensibilidad de forma inicial
<i>M. mucogenicum</i>	Antes se confundía con <i>M. chelonae</i> Su aislamiento respiratorio es casi siempre una contaminación	Catéteres centrales, diálisis peritoneal	Aminoglucósidos, ceftoxina, claritromicina, doxiciclina, quinolonas, cotrimoxazol, imipenem
<i>M. malmoense</i>	Suelos y aguas naturales Norte de Europa (linfadenitis en niños y pulmonares)	Pulmonar, linfadenitis, tenosinovitis, cutánea, diseminada	Isoniazida + rifampicina + etambutol + quinolona o macrólido
<i>M. scrofulaceum</i>	Polvo casa, suelo, agua Ha disminuido notablemente tras la aplicación sistemática de cloración de aguas potables	Linfadenitis (niños), pulmonar, diseminada, piel	Pocos datos (hacer pruebas de sensibilidad de todos los aislamientos)
<i>M. simiae</i>	Israel, Cuba, Sudoeste de EEUU. Aislados en agua corriente (contaminante) Pacientes inmunodeprimidos o con patología previa pulmonar Rara vez patógeno (21%)	Pulmonar, intraabdominal, diseminada (SIDA)	Claritromicina + moxifloxacino + cotrimoxazol Linezolid
<i>M. sequestrans</i> (MCR que incluye en su grupo a <i>M. wolinskyi</i> y <i>M. goodii</i>)	Rara vez causa infección	Linfadenitis, celulitis, osteomielitis, infección de heridas (esternotomías), catéteres centrales, mamoplastías Pulmonar (neumonía lipóidea)	Sulfonamidas, doxiciclina, imipenem, amikacina, etambutol Tratamiento similar a <i>M. fortuitum</i> Resistente a macrólidos
<i>M. szulgai</i>	En raras ocasiones aislado de fuentes ambientales (siempre es patógeno) Enolismo, TBC previa, EPOC	Pulmonar (indistinguible de TBC), tenosinovitis, bursitis, renal, linfadenitis, cutánea	Sensible a todos los tuberculostáticos Isoniazida + rifampicina + etambutol + pirazinamida Macrólidos, quinolonas
<i>M. terrae</i> (complex) Incluye <i>M. terrae</i> , <i>M. triviale</i> , <i>M. nonchromogenicum</i> y <i>M. hibernae</i>		Tenosinovitis crónica de la mano, pulmonar (26%)	Macrólido + etambutol Ciprofloxacino, linezolid
<i>M. ulcerans</i>	Aguas naturales de zonas tropicales (África, Asia, Sudamérica)	Úlcera de Buruli (piel) Jóvenes	Quirúrgico Claritromicina y rifampicina como adyuvantes tras cirugía
<i>M. xenopi</i>	Aislado en aguas salvajes, suelo, agua corriente (broncoscopios) Brotos nosocomiales Canadá, Europa (Reino Unido) Afecta a pacientes con EPOC	Pulmonar, partes blandas, articulaciones	Claritromicina + rifampicina + etambutol + isoniazida Es útil el moxifloxacino Valorar cirugía en casos seleccionados o como tratamiento adyuvante

damente sensible a imipenem y amikacina (50 y 60%, respectivamente). Es siempre resistente a cefoxitina. La pauta de tratamiento recomendada para la enfermedad debe incluir siempre claritromicina y un segundo agente en función de las sensibilidades *in vitro* que se mantendrán 12 meses tras la negativización de los cultivos de esputo.

El tratamiento de estas MA es complejo ya que presentan numerosas resistencias, necesitan con frecuencia fármacos por vía intravenosa, con numerosas toxicidades y pautas de larga duración. Por este motivo y por su lenta progresión puede estar indicada una actitud expectante en algunas circunstancias (pacientes ancianos, con escasa sintomatología atribuible o enfermedad no cavitaria). Por otra parte, es muy importante el germen causante, de forma que las tasas de éxito son muy elevadas en el caso de infecciones por *M. fortuitum* respecto a *M. abscessus* donde es habitual el fracaso terapéutico y se han descrito elevadas tasas de mortalidad (68%).

Los regímenes recomendados quedan reflejados en la tabla III. A pesar de que estas pautas suelen obtener buenos resultados iniciales rara vez son curativos. Habiéndose descritos cepas de *M. abscessus* resistentes a claritromicina lo que dificulta aún más el tratamiento. En algunos casos se indican pautas intermitentes (semanas o meses) con claritromicina o azitromicina en monoterapia o asociada a fármacos parenterales, como forma de controlar la sintomatología del paciente y enlentecer la progresión de la enfermedad. Por estas razones la única opción curativa en el caso de enfermedad pulmonar por *M. abscessus* es la quirúrgica, que se indica en formas localizadas y en pacientes capaces de tolerar la cirugía resectiva.

De los nuevos fármacos es importante destacar la actividad de linezolid (600 mg/12-24 horas) que es muy activo frente a *M. fortuitum* y *M. chelonae* y parece también eficaz frente a *M. abscessus* (50%) asociado a claritromicina. La telitromicina es efectiva *in vitro* frente a *M. chelonae*, pero su actividad es variable frente a *M. abscessus*.

La infección cutánea suele ser secundaria a un trauma o a una infección quirúrgica, resolviéndose muchas de ellas espontáneamente o tras desbridamiento quirúrgico.

Infecciones pulmonares por hongos. Aspergilosis

Existen más de 100.000 especies de hongos ampliamente repartidos por el mundo, pero sólo una veintena son agentes habituales de infecciones respiratorias en el hombre. Con excepción de la *Candida albicans*, levadura endógena, el resto de los hongos son de procedencia exógena. La mayoría son saprofitos e inofensivos, pero pueden volverse patógenos cuando se presentan condiciones favorables en el organismo huésped, son los hongos oportunistas (*Aspergillus*, *Pseudallescheria*, *Monosporium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*, *Candida*, *Cryptococcus*, etc.). Otros hongos, patógenos *per se*, producen enfermedades en individuos sanos; son hongos de importación, como los dimórficos procedentes de zonas endémicas de América, Asia y África (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*)⁽²⁴⁾. *Aspergillus* sólo origina un 1,1% de las infecciones fúngicas, si bien es considerado como el principal agente causal de neumonía fúngica de origen hospitalario⁽²⁵⁾.

Su diagnóstico es, en muchos casos, problemático. Los hongos aislados en esputo pueden ser patógenos o simplemente comensales saprofitos. Algunos estudios⁽²⁶⁾ han demostrado que la colonización por *Candida* es habitual en muestras respiratorias obtenidas por lavado alveolar (LBA), aspirado traqueal o en cepillos estériles de pacientes críticos. Por estos motivos, es preciso aislar el hongo en muestras biópsicas obtenidas por procedimientos invasivos (broncoscopia, toracoscopia o toracotomía), en muestras estériles o en la diseminación a órganos no contiguos por vía hematógena.

En la mayor parte de las series de micosis pulmonares el hongo más frecuentemente aislado es el *Aspergillus* (60%), seguido de *Cryptococcus* (20%) y de *Candida* (14%)⁽²⁵⁾.

Existen numerosos factores relacionados con el incremento en la frecuencia de micosis pulmonares. Entre ellos las alteraciones de la inmunidad celular (tratamiento esteroideo, quimioterapia o el SIDA), junto con procesos que se asocian a neutropenia (neoplasias hematológicas). El empleo de antibióticos de amplio espectro en pacientes críticos provoca el sobrecrecimiento de especies de

Candida en el tracto gastrointestinal que, en ciertos casos, pueden invadir el torrente sanguíneo. La alimentación parenteral y el empleo de catéteres intravasculares, sondas urinarias y tubos torácicos también pueden favorecer la aparición de micosis invasivas⁽²⁷⁾. Sin embargo, en algunos pacientes no es posible encontrar claros factores de riesgo predisponentes.

La elevada mortalidad de las micosis invasivas se ha relacionado con el estado inmunitario del paciente (enfermedad de base, recuento de neutrófilos), tratamiento antibiótico previo, origen nosocomial, extensión radiográfica y con la presencia de fallo respiratorio⁽²⁵⁾.

Aspergilosis pulmonar

El *Aspergillus* es un hongo ampliamente distribuido en el suelo asociado a restos orgánicos en putrefacción, polvo y alimentos. También ha sido aislado en sistemas de ventilación de hospitales incluso en medios asépticos (quirófanos). Existen unas 200 especies pero sólo algunas son patógenas para el hombre. *Aspergillus fumigatus* (causa más del 80% de las infecciones en el hombre), *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* son las más comunes, pero otras, como *A. terreus*, *A. clavatus*, *A. nivosus* y *A. nidulans* también se han asociado a patología humana. Su adquisición ocurre a partir de reservorios inanimados mediante la inhalación de sus esporas. El germen crece mejor a 37 °C y el tamaño de las esporas permite su fácil deposición en el pulmón, dando lugar a diversos síndromes clínicos. En raras ocasiones estos cuadros pueden evolucionar de uno a otro en el mismo paciente (p. ej., un aspergiloma puede evolucionar a una aspergilosis invasiva)⁽²⁸⁾.

Aspergiloma

Es la manifestación más común (50%); también conocida como "bola fúngica", está compuesta por masas de micelios, células inflamatorias, fibrina, moco y restos tisulares, en el interior de una cavidad pulmonar preexistente. Aunque puede ser producida por otros hongos (*Zygomycetes*, *Fusarium*), las especies de *Aspergillus* son las más frecuentes (sobre todo, *A. fumigatus*). Su incidencia

es desconocida y el factor predisponente más habitual es el antecedente de una cavidad residual previa (tuberculosis [70-80%], bronquiectasias, bullas, quistes bronquiales, neoplasia o infarto pulmonar). El dato patológico fundamental es la ausencia de invasión del parénquima circundante o de los vasos sanguíneos.

Su curso clínico es variable, pudiendo permanecer años sin causar síntomas aunque es frecuente la aparición de hemoptisis (50-60%)⁽²⁹⁾ de severidad variable (por erosión vascular, endotoxinas del hongo o por fricción mecánica con la pared). La mortalidad asociada a la misma oscila entre el 2 y el 14%. Otros síntomas son menos específicos y están más asociados a la enfermedad de base, pudiendo aparecer: dolor torácico, disnea, malestar general, sibilancias, fiebre, sobreinfección bacteriana de la cavidad o del propio aspergiloma⁽³⁰⁾. En la mayor parte de los casos la lesión permanece estable, pero en un 10% puede disminuir de tamaño o incluso resolverse espontáneamente sin tratamiento (raras veces aumenta de tamaño).

Son factores de mal pronóstico: enfermedad de base severa, aumento de tamaño, presencia de inmunosupresión, incremento en el título de IgG específica, aparición de hemoptisis importante o repetida y la infección por el VIH.

Su diagnóstico suele ser casual, mostrándose como una masa móvil en el interior de una lesión cavitada con el signo de la semiluna en la periferia (estas alteraciones son mejor valoradas con la TAC). La pleura cercana suele estar engrosada y debe tenerse en cuenta que no siempre es posible objetivar el movimiento de la "bola fúngica" con los cambios de posición. Los resultados obtenidos con la realización de RMN nos pueden ser útiles en determinados casos en los que necesitemos mayor resolución de imagen para identificar la lesión⁽³¹⁾.

El cultivo de esputo es negativo hasta en el 50% de los casos aunque los anticuerpos IgG específicos (precipitinas) son casi siempre positivos (existen falsos negativos en casos de aspergiloma por especies distintas a *A. fumigatus* o en pacientes en tratamiento esteroideo). Los test cutáneos son positivos en una minoría de los pacientes. Sin embargo, el hallazgo de una masa dentro de una cavidad

pulmonar y cultivos de esputos positivos para *Aspergillus*, respalda firmemente el diagnóstico de aspergiloma. En casos de resolución espontánea las precipitinas se negativizan en los meses siguientes, reapareciendo en casos de recaída.

No se recomienda tratamiento en pacientes asintomáticos ya que no hay claras evidencias que indiquen que exista respuesta a los diversos tratamientos antifúngicos (estos fármacos no son capaces de alcanzar concentraciones eficaces en el interior de la cavidad), ni siquiera cuando se han administrado por vía inhalatoria, endoscópica o intracavitaria. El itraconazol se ha probado en diversos trabajos⁽³²⁾ con resultados variables (en algunos se ha empleado a dosis de 400 mg/día durante 6 meses con negativización de las precipitinas). En pacientes con hemoptisis severa están indicadas las técnicas de embolización intraarterial, al menos con éxitos temporales. El tratamiento quirúrgico se asocia a una elevada mortalidad (7-23%) relacionada con la enfermedad de base, neumonías, complicaciones cardíacas o desarrollo de formas invasivas de aspergilosis. También es frecuente la aparición de complicaciones postoperatorias (hemotórax, fístula broncopleurales, empiema o fallo respiratorio).

Por todo lo anterior, se recomienda el tratamiento habitual en caso de hemoptisis moderada (reposo, oxigenoterapia, antitusivos, drenaje postural). La cirugía sólo estará indicada en casos de hemoptisis masiva y en pacientes con una reserva cardiopulmonar aceptable.

Aspergilosis crónica necrotizante (aspergilosis semiinvasiva)^(28,33,34)

Es un proceso destructivo crónico e indolente habitualmente producido por *A. fumigatus*. En este caso existe invasión tisular del pulmón afecto y no precisa una cavidad preexistente (aunque en casos puede desarrollarse un aspergiloma secundario a la necrosis del parénquima). Se diferencia de la aspergilosis invasiva en su curso crónico, lenta evolución (meses o años) y en la ausencia de invasión vascular o diseminación hematológica a otros órganos.

Afecta a personas de edad media o avanzada con patología respiratoria previa (EPOC, tuberculo-

sis residual, fibrosis postradioterapia, neumoconiosis). También se ha descrito en pacientes moderadamente inmunodeprimidos (diabéticos, desnutridos, en tratamiento esteroideo, artritis reumatoide). La sintomatología es inespecífica (fiebre, tos, expectoración, pérdida de peso), todo ello de larga evolución. La radiografía evidencia infiltrados fibrocavitarios en lóbulos superiores o segmentos apicales de lóbulos inferiores, en el 50% de los casos es posible encontrar aspergilomas asociados y es frecuente el engrosamiento de la pleura adyacente.

El diagnóstico se confirma con la evidencia histológica de invasión tisular y el aislamiento del hongo en cultivo, sin embargo el rendimiento de la punción transtorácica o de la biopsia transbronquial es pobre, por lo que suele aceptarse un diagnóstico basado en los siguientes criterios:

- Hallazgos clínicos y radiográficos compatibles.
- Aislamiento del hongo en cultivos de esputo o muestras broncoscópicas.
- Exclusión razonable de otras etiologías (tuberculosis activa, micobacteriosis, otras micosis).

Los anticuerpos IgG específicos son positivos en más del 90% de los pacientes, al igual que las reacciones inmediatas con tests cutáneos.

En estos casos está siempre indicado iniciar tratamiento antifúngico. La respuesta a anfotericina B intravenosa suele ser favorable, aunque el tratamiento de elección es el itraconazol por su vía de administración y menor toxicidad. La cirugía sólo estaría indicada en formas localizadas, en casos de intolerancia al tratamiento antifúngico, en pacientes con buena situación y en aquellos con enfermedad activa a pesar de un tratamiento médico adecuado. El pronóstico a largo plazo es incierto si bien algunas series señalan que la mayoría de los pacientes (70%) sobreviven más de 2 años y que la mortalidad está relacionada con causas distintas a la micosis.

Aspergilosis invasiva^(28,35,36)

Afecta a sujetos inmunocomprometidos (leucemias en aplasia [29%], trasplantados de médula ósea [32%] y pulmón, neoplasias en quimioterapia, tratamiento corticoideo a altas dosis, SIDA [8%]). *A. fumigatus* es el agente causal en el 50-

60% de casos, seguido de *A. flavus*. También están implicados en infecciones nosocomiales (quirófanos, UCI). La neutropenia es el factor de riesgo más importante, estimándose que provoca el 7,5% de todas las infecciones en pacientes neutropénicos tras quimioterapia de leucemia mielógena aguda. Este riesgo se incrementa con la duración de la neutropenia y se estima que llega a ser del 1% por día durante las tres primeras semanas, incrementándose posteriormente a un 4% por día. En raras ocasiones (2%) acontece en pacientes inmunocompetentes o con otras patologías menos severas (alcoholismo, hepatopatías crónicas, cetoacidosis diabética o en EPOC avanzados en tratamientos esteroideos)⁽³⁷⁾.

De inicio brusco o insidioso, con síntomas respiratorios inespecíficos. Algunos de éstos pueden inducir la sospecha diagnóstica, el dolor pleurítico (por infartos pulmonares secundarios a la invasión vascular) y la hemoptisis de severidad variable, sobre todo en pacientes neutropénicos con trombocitopenia⁽³⁸⁾.

La radiografía de tórax muestra infiltrados progresivos de tipo alveolar con tendencia a la cavitación. Las lesiones más sugestivas son las opacidades redondeadas, infiltrados de base pleural y la cavitación. La presencia de derrame es poco habitual. La TAC de alta resolución es de gran ayuda ya que permite un diagnóstico más precoz. Los hallazgos más típicos son los nódulos múltiples, el signo del halo (signo precoz mostrando una zona de baja atenuación correspondiente a zonas hemorrágicas alrededor de nódulos) y, el signo de la semiluna aérea (secundaria a necrosis alrededor del nódulo que se correlaciona con recuperación de la neutropenia y es un dato tardío)⁽³⁹⁾. A pesar de su especificidad, no son patognomónicos de aspergilosis invasiva (hallazgos similares en zigomicosis y nocardiosis).

En pacientes severamente inmunodeprimidos puede diseminarse por vía hematogena afectando al sistema nervioso central, piel, riñones, tubo digestivo, corazón o hígado, con una mortalidad muy elevada.

El diagnóstico se basa en la demostración de hifas septadas ramificadas (45°) invasivas en tej-

do pulmonar obtenido por biopsia. Las tinciones más usadas son la plata-metamina y el PAS. Otros hongos pueden tener una apariencia similar (*Fusarium*, *Scedosporium*) por lo que es preciso el aislamiento del hongo en cultivo. Aunque el aislamiento en esputo puede indicar colonización, en pacientes inmunodeprimidos puede ser la única evidencia de aspergilosis invasiva. El aislamiento en esputo tiene un valor predictivo positivo de entre el 80-90% en pacientes con leucemia o trasplante de médula ósea. Por el contrario, la negatividad del esputo no excluye el diagnóstico ya que ocurre en hasta el 70% de los pacientes con formas invasivas. Los hemocultivos rara vez conducen al diagnóstico. La especificidad del LBA es del 97% pero su sensibilidad es baja (30-50%). La biopsia transbronquial no parece incrementar los resultados del LBA y es una técnica peligrosa en estos pacientes. La biopsia pulmonar abierta es la prueba de referencia, a pesar de que puede tener falsos negativos y es muy arriesgada.

Las precipitinas no son de utilidad ya que suelen ser negativas o de positividad tardía. Se pueden realizar pruebas para detectar antígeno circulante de la pared celular (galactomanano) en suero, lavado alveolar y orina con una elevada sensibilidad y especificidad (mediante ELISA)⁽⁴⁰⁾, así como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), siendo útil en aquellos casos en los que el resultado sea negativo, para descartar enfermedad⁽⁴¹⁾.

El tratamiento es difícil y la mortalidad es muy elevada a pesar de los nuevos avances terapéuticos (Tabla V). El pronóstico depende de la precocidad en el inicio del tratamiento, de la presencia de diseminación y de la recuperación de la inmunodepresión. El fármaco más empleado es la anfotericina B y, aunque la duración del mismo es desconocida, se recomienda mantenerlo hasta que desaparezca la inmunosupresión y se objetiva una clara respuesta terapéutica, la cual es muy variable (20-80%). El itraconazol no es recomendable ya que las tasas de respuesta parcial o completa son del 39% y la de fracasos supera el 25%. En general se recomienda en las formas menos severas o como tratamiento de mantenimiento tras el control de la infección con anfotericina B. Las combinaciones de anfotericina B

Tabla V. Principales antifúngicos, modo de administración y pautas de tratamiento

Indicaciones	Antifúngicos
<ul style="list-style-type: none"> • Aspergilosis invasiva (se recomienda AmBisome 2,3 mg/kg/día hasta dosis media acumulada de 2,8 g) • Candidiasis invasiva • Criptococosis • Mucormicosis (se recomienda AmBisome a dosis de 2,3 mg/kg/día hasta dosis total de 3 g). Valorar asociar cirugía resectiva 	<p>Anfotericina B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-desoxicolato (convencional)*: 0,5-1,5 mg/kg/24-48 h i.v. en 500 cc glucosado 5% (precipita con SSF) o añadida a Intralipid® 10-20% (agitar enérgicamente). Administrar en 2-4 h. Alcanzar dosis total en varios días (2-4). Añadir 1.000 U de heparina a la preparación y 25 mg de hidrocortisona. Iniciar con dosis de prueba de 1 mg • Liposómica (AmBisome®)†: 1-5 mg/kg/día diluir en glucosado al 5% (concentración 0,5 mg/ml). Usar dosis prueba (1 mg). Infundir en 60 minutos • Complejo lipídico § (Abelcet®): 3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc de glucosado 5% (perfusión 2,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg) • Dispersión coloidal#: 3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc glucosado 5% (perfusión 0,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg) <p>Caspofungina: (Caspofungin MSD®)¶ 70 mg i.v. (1^{er} día) 50 mg/día (continuación) Diluir en 250 cc de SSF en 60 minutos</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis bronquial crónica, formas pseudotuberculosas • Criptococosis 	<p>Fluconazol (Diflucan®)**: 400-800 mg/día. Administrar diluido a un ritmo de perfusión de 200 mg/h</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Candidiasis invasivas (+ anfotericina B) 	<p>Flucitosina (Ancobon® comp. de 500 mg y Ancotil® inyectables de 2,5 g)††: 37 mg/kg 6 h v.o. o i.v. (administrar en 40 minutos)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Aspergiloma ? • Aspergilosis invasiva 200-400 mg/día (3-6 meses) asociado a anfotericina B en casos severos 	<p>Itraconazol (SoporanoX® cápsula de 100 g e inyectables de 250 mg)‡‡: 200-400 mg/día v.o. o i.v. (en dos dosis diarias) Administrar diluido en SSF en una hora</p> <p>Voriconazol (Vfend® comp. de 50-200 mg y inyectable de 200 mg)§§: 6 mg/kg/12 h (1^{er} día). 4 mg/kg/12 h (continuación) o 200 mg/12 h v.o. Diluir en glucosado 5% o SSF (ritmo de perfusión 3 mg/kg/h)</p>
<p>*La administración conjunta con flucitosina puede ser sinérgica frente a Candida y Aspergillus, mientras que con azoles puede ser antagonista. Dosis superiores a 50 mg/día no parecen aumentar las concentraciones plasmáticas, aunque son más efectivas en micosis invasivas por hongos moderadamente sensibles.</p> <p>†Dosis de 1 mg/kg se indican en tratamiento del paciente febril neutropénico sin respuesta a antibióticos, en infecciones probables por Aspergillus o por Candida. En infecciones por hongos filamentosos, del SNC o especies de Candida distintas a C. albicans, se recomiendan dosis superiores a 3 mg/kg.</p> <p>§Utilizar dosis de 5 mg/kg en hongos filamentosos, especies de Candida distintas a C. albicans o afectación del SNC.</p> <p>#Aunque la dosis habitual es de 3-4 mg/kg/día al ser menos eficaz frente a Aspergillus se recomiendan dosis de 6 mg/kg/día en este caso.</p> <p>¶Fungicida frente a Candida y fungistático frente a Aspergillus. El Cryptococcus neoformans es resistente. Actividad variable frente a micosis endémicas (p. ej., Histoplasma). Muestra actividad sinérgica o aditiva con anfotericina B.</p> <p>**Activo frente a Candida albicans (otras especies muestran niveles de resistencia variables), Cryptococcus neoformans y micosis endémicas. Aspergillus, Mucor, Pseudallescheria son resistentes. La rifampicina disminuye sus niveles y aumenta los de anticoagulantes orales, ciclosporina, anticomiciales, teofilinas, antidiabéticos, antihistamínicos y metadona.</p> <p>††Activa frente a especies de Candida, Cryptococcus neoformans y algunas cepas de Aspergillus. La administración conjunta con anfotericina B o azoles es aditiva o sinérgica frente a Cryptococcus y Candida.</p> <p>‡‡Espectro similar al fluconazol incluyendo Aspergillus. Algunas especies de Candida son resistentes. Numerosas interacciones farmacológicas (similares al fluconazol)</p> <p>§§Fungicida frente a Aspergillus y fungistático frente a Candida. Activo frente a Candida, Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria y hongos endémicos. Numerosas interacciones farmacológicas (anticomiciales, rifampicina, omeprazol, ciclosporina, anticoagulantes orales).</p>	

con otros fármacos (5-flucitosina, itraconazol, rifampicina, ketoconazol) no parecen más eficaces.

En cuanto a la cirugía sólo está indicada en casos de hemoptisis masivas o en lesiones residuales localizadas en pacientes con inmuosupre-

sión persistente. Los resultados son pobres en formas multifocales, trasplantados de médula ósea o pacientes en ventilación mecánica. Finalmente el papel de los factores estimulantes de colonias como tratamiento adyuvante no está claro.

Otra forma invasiva es la afectación pleural, que es muy rara. Ocurre por contaminación de una cavidad pleural residual si existe fístula broncopleural. Radiográficamente puede adoptar forma de micetoma con engrosamiento pleural o provocar un empiema fúngico. También existe la bronquitis aspergilar muco-membranosa, que cursa con un síndrome obstructivo con tos, sibilancias y disnea, expectorándose, en ocasiones, moldes bronquiales que son cultivos puros del hongo. La broncoscopia suele ser diagnóstica al encontrar material gelatinoso, marrón-rojizo con abundantes hongos y sin evidencia de invasión de la pared bronquial en las biopsias. Es más habitual en pacientes con fibrosis quística, trasplante pulmonar o SIDA⁽²⁴⁾.

Aspergilosis inmunoalérgicas

En estas formas los antígenos del hongo que coloniza el árbol bronquial de sujetos susceptibles induce la producción de anticuerpos IgE y IgG responsables de reacciones de tipo I y de tipo III, respectivamente. Se liberan mediadores inflamatorios que producen broncoespasmo, edema y eosinofilia. Por otro lado, se pueden formar inmunocomplejos *in situ* que liberan más mediadores, pudiendo llegar a provocar un daño bronquial crónico y fibrosis.

Asma aspergilar

En pacientes atópicos y es similar a otros tipos de asma extrínseca. El hongo se comporta como un neuroalergeno a través de reacciones de hipersensibilidad tipo I.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)^(24-28,42)

Es una reacción de hipersensibilidad, a menudo en pacientes con asma atópica o fibrosis quística, que ocurre cuando los bronquios son colonizados por *Aspergillus*, dando lugar a episodios repetidos de obstrucción bronquial, inflamación e impacción mucoide que puede conducir a la formación de bronquiectasias, fibrosis, y compromiso respiratorio. Cursa con asma, eosinofilia pulmonar y sanguínea e infiltrados pulmonares cambiantes. Se estima que ocurre en el 7-14% de pacientes con asma

corticodependiente y en el 6% de enfermos con fibrosis quística. Pueden presentar fiebre o expectoración de tapones mucosos con abundantes *Aspergillus*. Radiográficamente y, junto con los infiltrados, pueden aparecer atelectasias segmentarias y/o subsegmentarias. Con el tiempo aparecen bronquiectasias proximales (TAC) y, en casos muy avanzados, cambios fibróticos permanentes. Anatomopatológicamente puede encontrarse: neumonía eosinófila, impacción mucoide bronquial y granulomatosis broncocéntrica (de forma aislada o en conjunto).

En las pruebas de función pulmonar, vamos a encontrar que la mayoría de los pacientes tienen obstrucción al flujo aéreo con una disminución de FEV1 y un aumento del volumen residual, encontrándose una respuesta positiva al test broncodilatador en menos del 50% de los pacientes. Las personas con bronquiectasias o fibrosis asociada pueden presentar una mezcla de patrón obstructivo y restrictivo.

Como datos de laboratorio, destacar la eosinofilia sanguínea, aumento de IgE sérica (> 1.000 U/ml), precipitinas frente a *Aspergillus* (90% de los casos), pruebas cutáneas positivas, tanto inmediata mediadas por IgE (90-100% casos) como semitardías mediadas por IgG (30-80% casos). La prueba más específica es la demostración de IgE e IgG específica frente a *Aspergillus* (RIA, ELISA o contra inmunolectroforesis cruzada).

A pesar de todo esto, no hay ninguna prueba específica para establecer el diagnóstico de ABPA. La principal razón para llevar a cabo el diagnóstico es que son pacientes que van a responder a la terapia con glucocorticoides, y la detección y tratamiento precoz puede reducir el riesgo de progresión a fibrosis pulmonar.

Para el diagnóstico se suelen emplear una serie de criterios (Rosenberg)⁽²⁴⁾:

- **Criterios mayores:** asma, infiltrados cambiantes y bronquiectasias centrales, eosinofilia sanguínea, reactividad cutánea inmediata, IgE superior a 1.000 U/ml, precipitinas contra *Aspergillus*, IgE e IgG específica frente a *Aspergillus*.
- **Criterios menores:** expectoración de tapones de moco, impactos mucosos, eosinofilia en

Tabla VI. Fases de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y actitud terapéutica

Fases	Hallazgos	Actitud y comentarios
I (aguda)	Asma IgE elevada Eosinofilia sanguínea Infiltrados pulmonares IgG e IgE específica +	Raras veces se establece el diagnóstico en esta fase Prednisona 0,5 mg/kg/día (2 semanas y progresiva retirada en función de evolución clínica [3-6 meses])
II (remisión)	Descenso de IgE (no se normaliza) Ausencia de eosinofilia Radiografía tórax normal Descenso de IgG e IgE específica (no desaparición)	No tratar en función de síntomas
III (exacerbación)	Similar a estadio I Seguimiento: niveles de IgE	Similar a estadio I
IV (corticodependiente)	IgE elevada (puede ser normal) TAC: bronquiectasias centrales	Necesidad de tomar corticoides (prednisona 15-30 mg/día) de forma crónica para evitar exacerbaciones Gran parte de ABPA se diagnostican en esta fase
V (fibrótica)	Disnea, cianosis, acropaquias, cor pulmonale IgE y eosinofilia sanguínea normales o elevadas	En raras ocasiones se llega a esta fase Los corticoides son ineficaces

esputo, aislamiento de *Aspergillus* en esputo y reacción cutánea tardía.

Se precisan al menos 6 de los criterios mayores para establecer un diagnóstico de sospecha. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con alveolitis alérgica extrínseca, otras eosinofilia pulmonares y el asma atópica con infiltrados pulmonares. Con posterioridad, estos criterios se han modificado para permitir un diagnóstico precoz antes de que se desarrollen cambios irreversibles (bronquiectasias). Aquellos pacientes sin bronquiectasias se considerarían ABPA-seropositivos y precisarían como criterios mínimos: asma, reactividad cutánea inmediata, IgE > 1.000 U/ml, infiltrados cambiantes, y niveles elevados de IgE e IgG específicas⁽²⁸⁾.

En cuanto a su evolución se han establecido varios estadios (Paterson)⁽²⁴⁾ que definen la situación clínica del paciente y su reversibilidad en base al tratamiento corticoideo: aguda; remisión, exacerbación, asma corticodependiente y fibrótico (Tabla VI). Los pasos entre estadios no siempre son correlativos. Los corticoides inhalados no son eficaces

para prevenir el daño pulmonar asociado a este proceso. Algunos estudios han encontrado buenos resultados utilizando itraconazol oral (200 mg/12-24 horas durante meses o de mantenimiento) con reducción de la dosis de corticoides y de los niveles de IgE.

Alveolitis alérgica extrínseca

En pacientes no atópicos expuestos a inhalación masiva de esporas. Produce un cuadro de neumonitis por hipersensibilidad aguda o subaguda (heno mohoso [*A. fumigatus*], humidificadores domésticos [*A. fumigatus*, *A. umbrosus*], manipuladores de malta [*A. clavatus*]). El cuadro clínico es similar al de otras alveolitis alérgicas. En estos casos no hay asma, ni eosinofilia, la IgE sérica es normal y no hay colonización aspergilar del árbol bronquial. Debido a su mecanismo patogénico es frecuente la presencia de precipitinas IgG y de reactividad cutánea tardía (respuestas tipos III y IV). El tratamiento se basa en evitar la exposición y el empleo de corticoides en formas graves⁽²⁸⁾.

Otras micosis pulmonares^(24,25)

Candidiasis broncopulmonar

Se trata de un hongo levaduriforme endógeno, de distribución mundial, saprofito de la piel y el tubo digestivo desde donde puede volverse invasivo en situaciones especiales (tratamiento antibiótico, corticoides e inmunosupresores). La especie más frecuente es la *C. albicans* aunque otras también son potencialmente patógenas (*C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei* o *C. parapsilosis*), si bien la afectación broncopulmonar por estos últimos es rara.

Pueden ocasionar varios síndromes clínicos, como la candidiasis crónica bronquial en casos asociada a muguet que puede llegar a producir ulceraciones bronquiales. La afectación pulmonar por *Candida* acostumbra a ser de origen hospitalario, cursa en forma de neumonía primaria asociada o no a diseminación sanguínea y tiene una elevada mortalidad (70%). Radiológicamente se presenta como infiltrados bronconeumónicos y es propia de recién nacidos y prematuros. Otras formas menos frecuentes incluyen las formas pseudotuberculosas (con adenopatías mediastínicas) y las formas abscesificantes o pseudotumorales⁽⁴³⁾.

En general las formas crónicas responden a fluconazol, siendo preciso el empleo de anfotericina B asociada o no a 5-flucitosina en los casos más severos.

Criptococosis

El *C. neoformans* es una levadura encapsulada, de distribución mundial (su hábitat es el suelo contaminado por excrementos de aves, sobre todo palomas). Actualmente es una de las micosis oportunistas más importantes, afectando a sujetos con defectos innatos o adquiridos de la inmunidad celular, síndromes linfoproliferativos, trasplantados, en tratamiento inmunosupresor o a pacientes con SIDA. Penetra por el aparato respiratorio desde donde puede diseminarse por vía hematógena con particular tropismo por el sistema nervioso central, la piel y los huesos.

La infección pulmonar puede conducir a: 1) nódulos fibróticos subpleurales de alrededor de 1

cm (únicos o múltiples); 2) torulomas o lesiones granulomatosas de mayor tamaño (de hasta 6 cm que pueden cavitarse); 3) diseminación miliar en ambos pulmones; 4) infiltrados intersticiales. La presencia de adenopatías o el derrame pleural son infrecuentes⁽⁴⁴⁾. Son fácilmente identificables con tinciones especiales en los tejidos afectados (PAS, azul-alcian, mucicarmín). Los síntomas pueden ser agudos o subagudos (tos, hemoptisis, dolor torácico o fiebre), en casos con afectación meníngea y cutánea.

Su diagnóstico se basa en la detección del hongo en muestras respiratorias y su cultivo (Sabouraud a 30-37°). También puede emplearse el antígeno criptocócico en líquidos biológicos (LBA, LCR, suero, orina) con títulos superiores a 1/8 (aglutinación en látex).

El tratamiento se basa en anfotericina B con o sin 5-flucitosina. Esta última suele ser mal tolerada por pacientes infectados por el VIH (pancitopenia) por lo que suele ser sustituida por fluconazol (400 mg/día) durante 8-10 semanas. No suele requerir tratamiento en inmunocompetentes por su tendencia natural a la resolución espontánea. Los pacientes con SIDA tienen un alto riesgo de recaída por lo que suele indicarse tratamiento profiláctico con fluconazol (200 mg/día) hasta que mejora su situación inmunológica.

Mucormicosis pulmonar

Es un hongo filamentoso de distribución universal que afecta a pacientes con alteraciones de la función fagocítica de macrófagos alveolares y polimorfonucleares (cetoacidosis diabética, leucemia, linfomas). La clínica es inespecífica y suele producir infiltrados uni o multifocales con tendencia a la cavitación. Su mortalidad es muy elevada (80%), requiriendo para el diagnóstico la presencia del hongo (hifas no septadas de pared gruesa) en secreciones bronquiales o muestras de tejidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catanzaro A, Daley CL, eds. Clinics in Chest Medicine. Lung Disease due to nontuberculous mycobacterial infections. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2002.

2. French AL, Benator DA, Gordin FM. Nontuberculous mycobacterial infections. *Med Clin North Am* 1997; 81: 361-79.
3. Caminero JA, Medina MV, Rodríguez de Castro Cabrera P. Tuberculosis y otras micobacteriosis. En: Caminero JA, Fernández-Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Capítulo 83. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1389-419.
4. Medina MV, Sauret J, Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 621-30.
5. Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. En: UICTER, eds. *Guía de la tuberculosis para médicos especialistas*. París: 2003. p. 370-90.
6. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasí P, Santos M, López Aldeguer J. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 281-6.
7. Glassroth J. Pulmonary disease due to Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2008; 133: 243-51.
8. Field SK, Cowie RL. Lung disease due to the more common Nontuberculous Mycobacteria. *Chest* 2006; 129: 1653-72.
9. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 367-416.
10. O'Brien RJ, Geiter LJ, Snider Jr. DE. The epidemiology of nontuberculous mycobacterial disease in the United States. Results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135 (5): 1007-14.
11. Jenkins PA. The epidemiology of opportunist mycobacterial infections in Wales, 1952-1978. *Rev Infect Dis* 1981; 3: 1021-23.
12. Kaustova J, Chmelik M, Ettlova D, Hudec V, Lazarova H, Richtrova S. Disease due to *Mycobacterium Kansassii* in the Czech Republic: 1984-1989. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 205-9.
13. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 961-79.
14. Wallace RJ, Cook JL, Glassroth J, Griffith DE, Olivier KN, Gordin F. American Thoracic Society: diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
15. Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL, Roberts GD. Evaluation of the Micro-Seq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNA sequencing and its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1447-53.
16. Griffith DE, Girard WM, Wallace RJ Jr. Clinical features of pulmonary disease caused by rapidly growing mycobacteria: an analysis of 154 patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1271-8.
17. Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ Jr, Faiz AR, Lee JH, Zhang Y et al. Nontuberculous mycobacteria: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 828-34.
18. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2201-5.
19. Woodring JH, Vandiviere HM, Melvin IG et al. Roentgenographic features of pulmonary disease caused by atypical mycobacteria. *South Med J* 1987; 80 (12): 1488-97.
20. Lynch DA, Simlone PM, Fox MA et al. CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Comp Assist Tomograph* 1995; 19 (3): 353-60.
21. Christensen EE, Dietz GW, Ahn CH et al. Pulmonary manifestations of mycobacterium intracellulare infection. *Am J Med* 1979; 67: 449-53.
22. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med* 1989; 321 (13): 863-8.
23. Jenkins PA, Banks J, Campbell IA, Smith PA. 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: 442-5.
24. Cubillo Marcos JM, Ruiz de Oña Lacasta JM. Infecciones broncopulmonares por Hongos, parásitos y protozoos. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. *Manual de Neumología y Cirugía Torácica*. Capítulo 84. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1421-36.
25. Kuan-Yu Chen, Shiann-Chin Ko, Po-Ren Hsueh, Kwen-Tay Luh, Pan-Chyr Yang. Pulmonary Fungal Infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome and prognostic factors. *Chest* 2001; 120: 177-84.
26. El-Biary M, Torres A, Fábregas NJ et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critical ill, non-neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-90.
27. Anaissie E, Solomkin JS. Fungal infection. En: Meakins JL, ed. *Surgical infections: diagnosis and treatment* (vol 1). New York, NY: Scientific American; 1994. p. 411-25.
28. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99.

29. Glimp, RA, Bayer, AS. Pulmonary aspergilloma. Diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Intern Med* 1983; 143: 303.
30. Massard G, Roeslin N, Wilhm JM et al. Pleuropulmonary aspergilloma: Clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1159.
31. Fujimoto K, Meno S, Nishimura H et al. Aspergilloma within cavitary lung cancer: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 565.
32. Jennings TS, Hardin TC. Treatment of aspergillosis with itraconazole. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1206-11.
33. Sarraceno JL, Phelps DT, Ferro TJ et al. Chronic necrotizing aspergillosis: approach to management. *Chest* 1997; 112: 541-8.
34. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 25-30.
35. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment, and outcomes: I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 250-60.
36. Denning DW, Lee JY, Hostetler JS et al. NIAID Mycoses Study Group multicenter trial of oral itraconazole therapy for invasive aspergillosis. *Am J Med* 1994; 97: 135-44.
37. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 205.
38. Hachem R, Sumoza D, Hanna H et al. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006; 106: 1581.
39. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373.
40. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813.
41. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 487.
42. Tillie-Leblond I, Tonnel AB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy* 2005; 60: 1004.
43. Franquet T, Muller NL, Lee KS et al. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: Thin-section CT findings. *Radiology* 2005; 236: 332.
44. Yang CJ, Hwang JJ, Wang TH et al. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 788.

