

Enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium intracellulare* y correspondencia terapéutica

Mycobacterium avium intracellulare complex pulmonary disease species and therapeutic match

MSc. Hayvin Pérez Cruz, Dra. Yohania Chacón Zamora, MSc. Eberto García Silvera, MSc. Carmen Rodríguez Acosta, Dra. Solangel Valdés Díaz, Dr. C. Juan Antonio Samper Noa

Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la preocupación mundial ante las enfermedades causadas por micobacterias ambientales es creciente, debido a las dificultades diagnósticas y de tratamiento.

Objetivos: determinar el comportamiento de la enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium intracellulare* y la correspondencia con la terapéutica recibida en el Hospital Neumológico Benéfico Jurídico de La Habana, durante el período 2000-2010.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, que abarcó 55 pacientes con el diagnóstico de la enfermedad, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión-exclusión predefinidos; la tendencia en el registro de diagnósticos se basó en el coeficiente de correlación lineal; en las variables cualitativas y cuantitativas discretas se usaron distribuciones de frecuencia con el cálculo del porcentaje y su respectivo intervalo de confianza de 95 %.

Resultados: se obtuvo una tendencia decreciente en el diagnóstico de enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium intracellulare*, el 47,3 % de los pacientes estudiados se encontraba entre los 50 y 69 años de edad. La mayor parte del grupo no tenía ocupación de riesgo epidemiológico y la comorbilidad pulmonar se detectó en 97,9 %, sobresaliendo la tuberculosis pulmonar. Se comprobó la no correspondencia entre la terapéutica recibida y el régimen recomendado por la *American Thoracic Society*, en 100 % de los pacientes.

Conclusión: la instauración de un programa ajustado a las normativas de tratamiento internacionalmente aceptadas, constituye en el Hospital Benéfico Jurídico, una necesidad para la atención a este grupo de enfermos.

Palabras clave: *Mycobacterium avium-intracellulare*, micobacteriosis pulmonar, micobacterias no tuberculosas.

ABSTRACT

Introduction: the global concern about diseases caused by environmental mycobacteria is growing since their diagnosis and treatment are difficult.

Objectives: to determine the behavior of *Mycobacterium avium intracellulare* complex pulmonary disease, and the therapeutic match with the treatment given at *Benéfico Jurídico* Pneumological Hospital, during the 2000-2010 period.

Methods: a retrospective descriptive study of 55 patients diagnosed with the disease, who met the previously defined inclusion/exclusion criteria. The diagnostic registration trend was based on the linear correlation coefficient; the qualitative quantitative discrete variables used frequency distributions with percentage calculations and their respective 95% confidence intervals (CI).

Results: a decreasing trend in the diagnosis of pulmonary disease from *Mycobacterium avium-intracellulare* complex species; 47.3 % of the studied patients aged 50 to 69 years. Most of the group had no occupation with epidemiological risk, and the pulmonary comorbidity was detected in 97.9 % of patients, mainly pulmonary tuberculosis. A mismatch between the received therapy and the recommended treatment by the American Thoracic Society (ATS) was proved in 100% of patients.

Conclusion: the introduction of a therapeutic program adapted to the internationally accepted standards of treatment is a must for the care of this group of patients in *Benéfico Jurídico Hospital*.

Key words: *Mycobacterium avium-intracellulare*, pulmonary mycobacteriosis, nontuberculous mycobacteria.

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo la descripción de las enfermedades producidas por micobacterias, denominadas en su conjunto "micobacteriosis", era un hecho ocasional y casi anecdótico, ligado a situaciones de inmunodeficiencia. En los últimos 15 años se ha producido un incremento de la infección por estas micobacterias, publicándose la primera clasificación (sobre la base de sus características de crecimiento *in vitro*) de las que entonces y durante muchos años se denominaron micobacterias "atípicas", aunque quizá su nombre más adecuado sea el de micobacterias ambientales (MA). Este suceso ha condicionado un incremento paralelo en la investigación y el conocimiento de estos microorganismos, que ha ocasionado una estandarización en los criterios diagnósticos y terapéuticos.¹

Las micobacterias del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* pertenecen al grupo de micobacterias no fotocromógenas de crecimiento lento (grupo III de la clasificación de Runyon). Incluyen a *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. paratuberculosis* y *M. lepraemurium*.²

La afectación pulmonar crónica, de presentación variable e inespecífica, es la manifestación clínica localizada más frecuente de la enfermedad, la cual produce insuficiencia respiratoria, compromiso de la inmunidad e invalidez progresiva.³

El manejo terapéutico de estos pacientes constituye un reto por su complejidad, y va a estar en relación fundamentalmente con la especie de MA aislada, la extensión de la enfermedad y el estado inmunitario del huésped.

Aunque algunas de las sociedades médicas han publicado guías, como la *American Thoracic Society (ATS, siglas en inglés)*, la *British Thoracic Society* y la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio, no existe consenso respecto al tratamiento óptimo de las MA, debido al escaso número de estudios controlados y aleatorios; no obstante, la utilización de un tratamiento apropiado definido según estas guías, se ha asociado con un número superior de éxito (74 % en estudios recientes), por lo que constituyen los más aceptados para la enfermedad por MAI.^{4,5} Con este precedente se ha pretendido determinar el comportamiento de la enfermedad pulmonar por especies del complejo MAI y la correspondencia con la terapéutica recibida, en el hospital de referencia nacional, Neumológico Benéfico Jurídico, de La Habana.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que abarcó un universo de 144 pacientes, cuyo diagnóstico se confirmó mediante cultivos de esputo o broncoaspirado, según las normativas de la ATS. La muestra estuvo constituida por 55 pacientes cuyas historias clínicas, registradas en el archivo del hospital, permitieron recoger fidedignamente la información requerida; se excluyeron aquellos en los que se reportó coinfección VIH-sida o incluidos en algún ensayo clínico terapéutico.

Se estudiaron variables sociodemográficas, factores de riesgo (ocupación, tabaquismo y uso de medicación inmunosupresora), síntomas clínicos y tratamiento recibido, de acuerdo con el recomendado por las guías ATS (tratamiento antibiótico específico según estado o severidad) El proceder estadístico univariado fue el utilizado. En la variable cuantitativa edad se empleó como medida de tendencia central la media aritmética y como medida de dispersión la desviación estándar (DE). Para determinar la tendencia en el registro de diagnósticos se utilizó el coeficiente de correlación lineal (R), en las variables cualitativas y cuantitativas discretas se usaron distribuciones de frecuencia con el cálculo del porcentaje y su respectivo intervalo de confianza (IC) del 95 %.

RESULTADOS

En la figura se muestra la tendencia decreciente del número de diagnósticos a lo largo de los 11 años. Hubo un notable incremento en 2003 (19 pacientes); al cierre de 2010 se diagnosticaron solo 5 casos. El coeficiente de correlación lineal obtenido (R), es de -

0,723, el cual indica que según una variable crece otra decrece. El coeficiente de determinación R^2 , es el cuadrado del coeficiente de correlación y reporta que prácticamente 53 % de la variación de los datos puede ser explicada por el modelo; el resto de la variación se debe a otros factores casuales. Estos valores de los coeficientes R y R^2 , se obtuvieron con una significación real de $p= 0,006$ que es inferior a 0,05 e incluso a 0,01, lo cual indica que ambos coeficientes son significativamente distintos de 0 y que por tanto la correlación se puede considerar legítima, porque el nivel de confianza en la estimación es superior a 99 %.

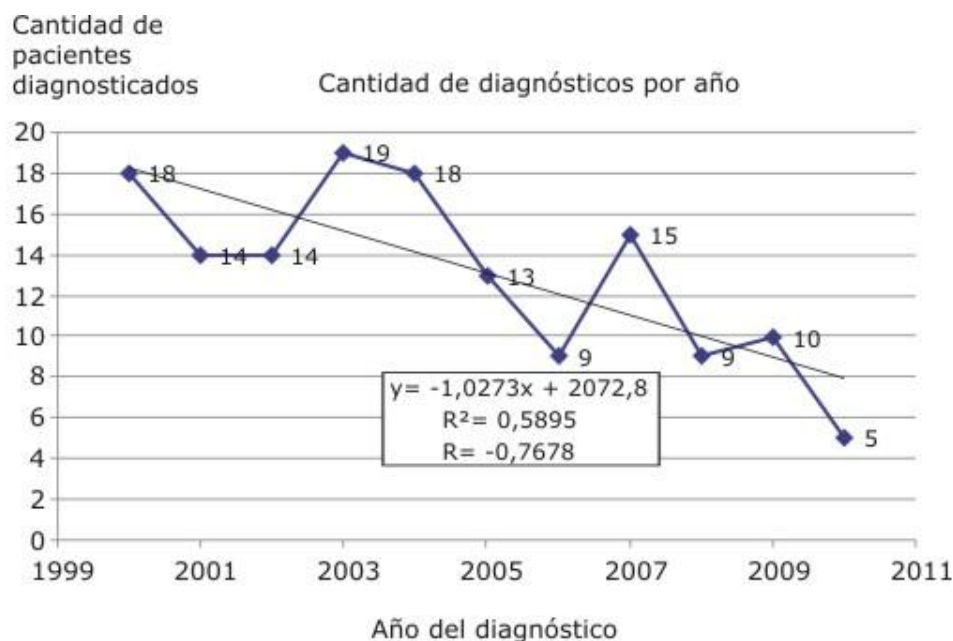


Fig. Número de pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, por año de diagnóstico.

De los pacientes incluidos en el estudio, el 47,3 % se encontraba entre los 50 y 69 años de edad, (IC 23,0-71,3), con una edad media de 59,1 años (DE= 11,9 %). En relación con el sexo y el color de la piel, la diferencia entre los porcentajes resultó amplia, con predominio del sexo masculino (72,7%) y el color de la piel blanca (70,9 %).

En la tabla 1 se constata que fue significativamente alta la proporción de casos sin ocupación de riesgo epidemiológico (90,9 %) (IC 80,0-96,9), el tabaquismo se reportó en 56,4 % de los casos (IC 42,3-70,3), mientras que 20 % de la población estudiada consumía medicación inmunodepresora (18,2 % [IC 58,7-99,7]), en este caso esteroides.

En 89,0 % de los pacientes se detectó la presencia de comorbilidad (tabla 2), destacándose dentro de ella la de tipo pulmonar (97,9 %); la tuberculosis pulmonar (54,5 %), fue la enfermedad que más se reportó, seguida por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (12,7 %) y el asma bronquial (10,9 %).

Tabla 1. Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, según la presencia de factores de riesgo

Factores de riesgo	Pacientes (n= 55)		IC 95 %
	Cantidad	%	
Ocupación de riesgo epidemiológico			
Ocupación de riesgo	5	9,09	3,0-19,9
Ocupación sin riesgo	50	90,9	80,0-96,9
Total	55	100	
Hábitos tóxicos			
Tabaquismo	31	56,4	42,3-70,3
Consumo de bebidas alcohólicas	24	43,6	29,6-57,6
Consumo de medicación inmunosupresora			
Consumo de esteroides	10	18,2	58,7-99,7
Consumo de citostáticos	1	1,8	0,2-41,2
Presencia de comorbilidad			
Pulmonar	48	97,9	89,1-99,9
Extrapulmonar	1	2,04	00,5-10,8

Tabla 2. Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* según tipo de comorbilidad pulmonar

Tipo de comorbilidad pulmonar	Pacientes (n= 55)		IC 95 %
	Cantidad	%	
Tuberculosis pulmonar	30	54,5	47,7-77,2
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	7	12,7	3,5-45,6
Asma bronquial	6	10,9	2,1-22,8
Bronquiectasias	4	7,3	2,3-19,9
Neoplasia del pulmón	1	1,8	00,5-11,0
Total	48	100	

En la tabla 3 se muestra la presencia de los síntomas señalados por los pacientes del estudio, reportándose la tos (94,5 %) y la expectoración (92,75 %); el menos señalado fue la hemoptisis, con solo 9 casos para 16,4 %.

En la tabla 4 se hace evidente que los esquemas terapéuticos que más se aplicaron en la población de estudio consistieron en el tratamiento anti TB incompleto (49,1 %), y el tratamiento antibiótico no específico (40 %). Se señala que sumadas las categorías de tratamiento anti-TB, completo e incompleto, alcanzan el 85,4 % de los pacientes.

Tabla 3. Síntomas clínicos encontrados con mayor frecuencia en los pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

Síntomas clínicos	Pacientes (n= 55)		IC 95 %
	Cantidad	%	
Tos	52	94,5	84,8-98,8
Expectoración	51	92,7	82,4-97,9
Astenia	41	74,5	62,1-86,9
Pérdida de peso	36	65,45	51,9-78,9
Fiebre	29	52,7	38,6-66,8
Disnea	26	47,3	33,1-61,3
Hemoptisis	9	16,4	5,6-27,0

Tabla 4. Pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar por especies del complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* según esquema terapéutico

Esquema de tratamiento recibido	Pacientes (n= 55)		IC 95 %
	Cantidad	%	
Tratamiento antituberculoso incompleto	27	49,1	34,9-63,2
Tratamiento antibiótico no específico	22	40	40,0-53,8
Tratamiento antituberculoso completo	20	36,3	22,7-49,9
Tratamiento específico incompleto	17	30,9	17,7-44,0

DISCUSIÓN

El aumento de infecciones producidas por micobacterias ambientales coincide en muchos casos con el declive de la infección tuberculosa, un incremento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y las mejoras en las técnicas diagnósticas de esta enfermedad. No obstante, también se está comprobando un incremento de la enfermedad pulmonar causada por especies del complejo *M. avium intracellulare* en pacientes sin factores predisponentes e incluso en inmunocompetentes. En la literatura internacional sigue siendo MAI la de mayor incidencia de aislamiento en humanos, principalmente en pacientes con el sida.⁶

En Cuba, desde mucho antes del VIH, ya se describían casos de enfermedad pulmonar por especies del complejo *M. avium intracellulare*. En este estudio se reporta una tendencia decreciente durante los últimos años en relación con el diagnóstico de MAI, lo que pudiese estar o no en concordancia con el fenómeno a nivel nacional, así como estar sesgado por el número de muestras recepcionadas y la capacidad de diagnóstico del laboratorio de microbiología utilizado.

La ocupación es un factor a tener en cuenta siempre que se sospeche de una infección por MAI, debido a que estos microorganismos se han aislado en una variedad de nichos ambientales en los que los seres humanos entran en contacto, especialmente de agua potable, piscinas, suelos contaminados y mascotas.

Toyohiro y otros,⁷ en su estudio de casos y controles, evaluaron la asociación de la enfermedad con factores de riesgo de tipo ambiental, concluyendo que la exposición a suelos contaminados resultó el más señalado en su trabajo. En este estudio, los pacientes incluidos no tuvieron exposición laboral a fuentes potenciales de contaminación, por lo que sus ocupaciones no eran consideradas de riesgo.

El tabaquismo ha comenzado a señalarse como un factor de riesgo significativo en la enfermedad por MAI, se interviene además en la génesis de enfermedades que la predisponen como la EPOC. *Nogales* y otros,⁸ presentaron 3 casos de pacientes con enfermedad por MAI asociados a comorbilidad pulmonar (TBp y EPOC) y sin factores de riesgo aparentes.

De forma general, desde los primeros aislamientos de MA productoras de enfermedad pulmonar, esta estuvo asociada a otras enfermedades que predisponían a su surgimiento, como el VIH-sida, de ahí el término dado por algunos de micobacterias oportunistas; sin embargo, en los últimos años se ha observado un incremento de infecciones pulmonares en pacientes no sida.⁹ En el caso específico de la EPOC se adiciona el uso continuado de esteroides, que presupone una mayor inmunodeficiencia celular.

La literatura plantea que hasta 70 % de los pacientes enfermos por MAI padecen de enfermedad broncopulmonar previa, por lo que clínicamente evolucionan con similares síntomas y deterioro de la situación inmunológica; ello se agudiza aún más con la infección por MAI, por lo tanto, la tos y expectoración pueden catalogarse como síntomas crónicos, y solo la modificación de sus características habituales (frecuencia, intensidad, color y volumen de la expectoración, etc.) harían dudar si se está frente a una exacerbación de su enfermedad de base o a un nuevo proceso infeccioso.³

Gutiérrez y otros,¹⁰ reportan un predominio de la tos y la expectoración (90 %), con disminución de estos síntomas, al año de haber concluido el tratamiento específico. *Martínez-Moragón* y otros,¹¹ plantean hallazgos algo diferentes de los anteriores: 45 % de predominio de fiebre e igual de sudoración nocturna, 42,8 % de tos y 38 % de expectoración.

La enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales constituye aún hoy, a la luz de los conocimientos actuales, un reto terapéutico. Si bien no se ha establecido un tratamiento óptimo, se continúa el enfrentamiento en la práctica diaria a un cada vez más numeroso grupo de enfermos, lo cual exige un esfuerzo por brindarles un programa terapéutico efectivo y tolerable, que garantice sino la curación, al menos un mayor control de sus síntomas y eleve su calidad de vida; esto en ocasiones se torna difícil, tratándose de una enfermedad crónica asociada a una extensa comorbilidad.

El mayor avance en el tratamiento de la infección por MAI se produce con la introducción, a principio de la década de los 90, de los nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina), que presentan una excelente actividad *in vitro* y alcanzan altas concentraciones intracelulares; esto puede suponer una gran ventaja, al estar gran parte de las micobacterias en el interior de los fagolisosomas del macrófago.^{12,13} Diversos son los estudios que demuestran la eficacia de estos medicamentos, con los cuales se alcanzan tasas de negativización de cultivo de 90 %; no obstante, algunas investigaciones recientes valoran la inclusión de otros fármacos como el moxifloxacino y el gatifloxacino.¹⁴

Algunos expertos creen que debido a las frecuentes reacciones adversas de las drogas, la cura microbiológica no es posible, sobre todo para los individuos más

viejos, frágiles o con mayor comorbilidad; condiciones que dificultan la tolerancia a los regímenes de tratamiento de la enfermedad por MAI. Para estos pacientes la infección por MAI puede verse como una enfermedad crónica, normalmente indolente, incurable, y menos agresiva o incluso supresora. Las estrategias de tratamiento deben ser apropiadas y, por consiguiente, la opción del régimen terapéutico debe ser diferente para cada paciente, seleccionándose según presentación clínica y necesidad individual de cada uno.

La instauración de un tratamiento antituberculoso convencional con 4 drogas en un paciente con baciloscopia positiva, está ampliamente justificada en países con alta incidencia de tuberculosis. En Cuba, debido que existe un programa nacional de control de la tuberculosis, a todos los pacientes con baciloscopia positiva se le impone tratamiento específico, es por ello que la gran parte de los pacientes de este estudio iniciaron con ese tratamiento. esto sería aceptable si se continuara en caso de diagnosticarse MAI, con el esquema recomendado por la ATS, pero en ninguno de los casos estudiados se realizó este cambio de esquema, por lo que se puede afirmar que en el hospital Benéfico Jurídico, no existe correspondencia terapéutica entre el tratamiento recibido por los pacientes diagnosticados con enfermedad por MAI y aquel recomendado por las guías ATS como tratamiento antibiótico específico según estado o severidad.

Debido a los escasos recursos económicos con que cuenta el país, se hace muy difícil adquirir medicamentos del tipo de los nuevos macrólidos, mucho más extender el tratamiento a 12 meses de forma autofinanciada por el paciente. Los autores suponen que sea esta una de las principales razones que impide llevar a cabo una terapéutica adecuada, los tratamientos impuestos y sus combinaciones fueron diversos y en muchos casos se utilizaron algunos que no han mostrado ninguna eficacia en esta enfermedad o fueron utilizados en períodos de tiempo no recomendados, al costo de generar resistencia secundaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caminero Luna JA. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. París, Francia: Edit. 68 boulevard Saint Michel, 75006; 2003. p. 370-87.
2. Ruiz Manzano J, Manterola JM, Ausina V, Sauret J. Nomenclatura y clasificación de las micobacterias. Arch Bronconeumol. 1998;34:154-7.
3. Akasami TR. *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in patients with pre-existent lung disease. Clin Chest Med. 2002;23(3):643-53.
4. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA, Catanzaro A, Dally Ch, Gordón F, et al. American Thoracic Society Documents. Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(4):367-416.
5. Won-Jung K, Jung K, Kyeongman JK, Tae SK, Kyung SL, Young KP, et al. Clinical significance of nontuberculous micobacteria isolated from respiratory specimens in Korea. Chest. 2006;129(2):341-8.
6. Field S, Cowie R. Lung disease due to the more common non tuberculous Mycobacteria. Chest. 2006;129(6):1653-72.

7. Toyohiro H, Koichi M, Yutaka I, Takeshi K, Seshino I, Shuji T, et al. Environmental risk factors for pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex disease. *Chest*. 2011;140(3):723-9.
8. Nogales MC, Chávez M, Umbría S. Infección pulmonar por el complejo *mycobacterium avium-intracellulare* en pacientes con enfermedad pulmonar de base: un cuadro a tener en cuenta. *Neumosur*. 2000;12(3):48-9.
9. Khan Z, Miller A, Bachan M, Donath J. *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung disease in two inner city community hospitals: recognition, prevalence, co-infection with *Mycobacterium Tuberculosis* (MTB) and pulmonary function (PF) improvements after treatment. *Open Respir Med J*. 2010;(4):76-81.
10. Gutiérrez ME, Villar HE, Montoto M, Vicente A, Longo LM, Hoffman M. Micobacteriosis pulmonar en pacientes HIV negativos en la ciudad de Buenos Aires, años 2003-2004. *Medicina (Buenos Aires)* [revista en la Internet]. 2006 Abr [citado 2012 Jul 19]; 66(2):139-43. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000200009&lng=es
11. Martínez-Moragón E, Menéndez R, Santos M, Lorente R, Marco V. Enfermedad pulmonar por micobacterias ambientales oportunistas en pacientes sin infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Factores de riesgo, clínica, diagnóstico y evolución. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:170-5.
12. Takayuki I. Evaluation of a rapid detection method of clarithromycin resistance genes in *Mycobacterium avium* complex isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(4):722-9.
13. Van Ingen J, van der Laan T, Dek R, Boeree M, van Soolingen D. *In vitro* drug susceptibility of 2275 clinical non-tuberculous *Mycobacterium* isolates of 49 species in The Netherlands. *International J Antimicrob Ag*. 2010;35(2):169-73.
14. Su Sim Y, Yun Park H, Kyeongman J, Gee YS, Kwon OJ, Won-Jung K. Standardized combination antibiotic treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Yonsei Univ Med*. 2010;51(6):888-94.

Recibido: 13 de enero de 2012.

Aprobado: 30 de julio de 2012.

Hayvin Pérez Cruz. Hospital Neumológico "Benéfico Jurídico". Calzada del Cerro 1352 esq. a Lombillo. CP 12000. La Habana, Cuba. Correo electrónico:

hayvin@infomed.sld.cu