

# Enfermedad por micobacterias ambientales. Micosis pulmonares

J. Hernández Borje, M.C. García García, M.J. Antona Rodríguez, A. Sanz Cabrera

## 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 es muy amplio e incluye la piel, ganglios, articulaciones, pulmón, bacteriemia en pacientes con SIDA e infecciones nosocomiales<sup>1,2</sup>.

Estos gérmenes incluyen especies de crecimiento lento y rápido (Tabla 1). A diferencia de *M. tuberculosis* (MTB), 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 predisponentes son la patología pulmonar previa (30-52%), anomalías anatómicas (pectus excavatum), fibrosis quística, enfermedades cardíacas, gastrectomía y situaciones de inmunosupresión. Pero, en muchos casos no se encuentran factores de riesgo asociados a estas infecciones<sup>(1-8)</sup>.

## 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 (desaparición de *M. scrofulaceum* como agente causal al ser este sensible a la cloración del agua) así como ciertas exposiciones ocupacionales (piscinas, acuicultura, salas de baños, etc.)<sup>(1,5,7,8)</sup>.

Se han aislado de numerosas fuentes de agua natural (lagos, ríos, charcas) 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 y suelen ser intermitentes en el tiempo. Otras MA aisladas incluyen el *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. malmoense* y las micobacterias de crecimiento rápido (MCR). También se han cultivado 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.

**TABLA 1.** Enfermedad clínica causada por micobacterias ambientales (MA).

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

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

Son contaminantes habituales del suelo (*M. avium* complex, *M. malmoense* y *M. fortuitum*) y aunque existen pocos estudios de aislamientos en aerosoles, estos 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<sup>(1)</sup>.

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 recomendaciones<sup>(9)</sup>: relacionadas con el empleo de agua corriente para la limpieza de broncoscopios, quirófanos, heridas abiertas o en la recogida de esputos.

## 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 1).

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), 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<sup>(1-5,7-9)</sup>. Estudios con técnicas de intradermoreacción frente a antígenos micobacterianos de MA indican que un porcentaje sustancial de la población está previamente infectada de forma asintomática<sup>(9)</sup>.

En los países desarrollados se describen tasas de incidencia de entre 1 y 1,8 casos/10<sup>5</sup>/año<sup>(9)</sup>. Sin embargo, al no ser una enfermedad de declaración obligatoria, los datos acerca de su incidencia y prevalencia son escasos y ligados a las posibilidades de aislamiento e identificación de los laboratorios locales. Además, 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. En pacientes con patología respiratoria crónica su detección en muestras respiratorias puede indicar colonización y no enfermedad. Todos estos hechos dificultan la obtención de unos resultados fiables en cuanto a la frecuencia de infección y enfermedad<sup>1</sup>.

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<sup>(3-5,7-9)</sup>.

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<sup>(1)</sup>. En EE.UU. las zonas más afectas 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 10<sup>5</sup> (50-60% por MAC, 20% por *M. kansasii* y 10% por MCR). En Europa las tasas más altas se dan en Gales, Escocia y centroeuropa, fundamentalmente en la República Checa, dónde *M. kansasii* es un germen endémico en las comunidades mineras de esta zona<sup>(9)</sup>.

Las tasas de infección y enfermedad por MA parecen incrementarse de forma inversa a las de tubercu-

losis en una zona determinada, especulándose que la infección por MTB o la BCG producirían una inmunidad cruzada protectora frente a MA<sup>(1,7-9)</sup>.

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 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  $\alpha$ 1-antitripsina, el alcoholismo, la presencia de neoplasias, la diabetes mellitus, el tratamiento con antagonistas del FNT- $\alpha$  o las alteraciones genéticas que implican defectos en la producción de interferón- $\gamma$  o interleuquina-12. Algunos estudios encuentran un elevado porcentaje (40%) sin factores de riesgo<sup>(1,9)</sup>.

Su incidencia parece mayor en zonas templadas y de costa. *M. kansasii* se ha encontrado con más frecuencia en zonas urbanas (su principal reservorio es el agua potable) mientras que MAC es más prevalente en zonas rurales. Las MA son más frecuentes en zonas mineras y fuertemente industrializadas, mediado por la mayor incidencia de neumoconiosis en estas zonas<sup>(1-5)</sup>.

## DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS MICOBACTERIAS AMBIENTALES<sup>(1,4,5,9-11)</sup>

Actualmente existen catalogadas más de 125 MA<sup>(9)</sup>. 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. 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 del instrumental. La baciloscopia es el procedimiento inicial aunque es poco sensible (22-65%). Las técnicas de tinción más utilizadas son las habituales mediante carbón fuschina (Ziehl-Neelsen o Kinyoun) o fluorocromos (auramina o rodamina), los casos dudosos han de ser confirmados mediante

una tinción de Z-Neelsen (menos sensible pero más específica). Una baciloscopia negativa no descarta la posibilidad 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 algunos casos pueden alterar su crecimiento (las MA sobre todo las MCR son más sensibles a estas técnicas que MTB). 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 pacientes con fibrosis quística, el aislamiento de MA es muy difícil<sup>(1,9,10)</sup>.

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 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 de crecimiento, mejor observación de la morfología de las colonias. 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*<sup>(5,9,10)</sup>.

En cuanto a los medios de cultivo líquidos, poseen una mayor sensibilidad y rapidez en la detección de crecimiento. Sin embargo, también tienen unas mayores tasas de contaminación, dificultad para reconocer cultivos mixtos e incapacidad para observar la morfología de las colonias. Los principales medios líquidos son<sup>(1,4)</sup>: 1) Medios líquidos tradicionales (Middlebrook 7H9); 2) BACTEC 460 TB (M7H12: M7H9 modificado) con ácido palmítico marcado con <sup>14</sup>C. 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. 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. 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* que precisa medios sólidos (M7H10 o L-Jensen) y añadir hemina (factor X) o citrato amónico férrico. *M. genavense* solo crece en muestras de sangre cultivadas en medio BACTEC 13A y requiere al menos 8 semanas de incubación. *M. conspicuum* crece en 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 *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 mycobactina J<sup>(4)</sup>.

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 MTB 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.

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 solo 2 nucleótidos (p. e., *M. szulgai* y *M. malmoense*)<sup>(12)</sup>.

Las pruebas de sensibilidad no están estandarizadas para las MA. Solo 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<sup>(9,11)</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS<sup>(1,3-5,9,11)</sup>

Las MA pueden aislarse en muestras respiratorias de forma habitual. El término "colonización" describe el aislamiento de estos gérmenes en muestras respiratorias sin evidencia clínica de enfermedad. 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. La guía de la ATS para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por MA es la más utilizada actualmente (Tabla 2)<sup>(9-14)</sup>:

**TABLA 2.** 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 2. Exclusión de otras enfermedades o tratamientos de otras patologías que pudieran provocar un deterioro clínico	1. En radiología simple de tórax: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infiltrados con o sin cavitación</li> <li>• Cavitación</li> <li>• Nódulos únicos o múltiples</li> </ul> 2. En TAC de alta resolución: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiples nódulos de pequeño tamaño</li> <li>• Bronquiectasias multifocales con o sin pequeños nódulos pulmonares</li> </ul>	1. Dos o más cultivos de esputo + 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.

## Manifestaciones clínicas<sup>(1,5,7-9,11)</sup>

### 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, neumoconiosis).

### 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, solo el 10% de las linfadenitis periféricas producidas por micobacterias son debidas a MTB, a diferencia de lo que ocurre en adultos (90%). Esto es de gran interés, ya que en el caso de linfadenitis localizada por MAC el

tratamiento de elección es la escisión quirúrgica (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 *by-pass* 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 "úlcer 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)<sup>(1,4,7-9,13)</sup>

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 clínicos, 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 porque el tratamiento es muy diferente. Las principales especies implicadas en patología humana se recogen en la tabla 1.

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 se ha destacado como factor favorecedor para la enfermedad pulmonar (*M. fortuitum*). También se ha descrito en 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<sup>(1)</sup>.

## Situaciones especiales

### Fibrosis quística<sup>(1,8)</sup>

La MA aislada más frecuentemente en esputo 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 prevalencia en estos pacientes de entre el 4% y el 19,5%. Parece incrementarse con la edad (hasta del 40% en pacientes mayores de 40 años), aunque en pacientes más jóvenes es más frecuente el *M. abscessus*<sup>(14)</sup>. 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 (FEV<sub>1</sub>) antes de indicar una terapéutica específica. En casos sin evidencia clínico-radiológica de progresión o sin deterioro funcional puede adoptarse una conducta expectante y valorarlos anualmente al igual que aquellos en los que se considere el tratamiento con macrólidos en monoterapia como inmunomodulador.

### Neumonitis por hipersensibilidad<sup>(1,7-9)</sup>

Este síndrome se denomina "pulmón de la sauna". Se piensa que los productos clorados empleados en la desinfección de piscinas o saunas acaban con la flora no micobacteriana, permitiendo el sobrecrecimiento del MAC. No se sabe si solo 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 MAC y presentan una sintomatología subaguda (disnea, tos y fiebre). En raras ocasiones provocan un fallo respiratorio grave. Se suele aislar el 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.

### Pacientes infectados por el VIH<sup>(1,7,8,15)</sup>

A pesar del descenso de las infecciones por MA tras la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), continúan siendo una de las infecciones oportunistas más frecuentes en pacientes con SIDA. 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/mm<sup>3</sup>, niveles de ARN del VIH > 10<sup>5</sup> 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 descritos 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 MTB<sup>(1,8,9)</sup>.

*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 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<sup>(1,5,8,9)</sup>

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

### Alteraciones radiográficas<sup>(1,5,8,9,11,16,17)</sup>

Diversos estudios<sup>(1,16)</sup> han tratado de establecer diferencias frente a MTB con resultados dispares, si bien estas han sido sutiles y poco discriminatorias. Hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los casos, estas alteraciones serán atribuidas inicialmente a MTB o se considerarán lesiones de tipo residual por su lenta progresión.

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<sup>(1,17)</sup>. Es posible encontrar, aunque con menor frecuencia, lesiones en localizaciones atípicas, patrones miliare, 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<sup>(1,17,18)</sup> 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. 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. Hallazgos similares han sido descritos en la enfermedad pulmonar por *M. abscessus*, incluso se han descrito infecciones mixtas por



ambas micobacterias y asociados a 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. e., bronquiectasias). En cualquier caso, es importante tener en cuenta que el diagnóstico de enfermedad activa es difícil de establecerse sin alteraciones radiográficas compatibles<sup>(1,9)</sup>.

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. Solo una cuarta parte de los casos muestran patrones radiográficos "clásicos". No es infrecuente encontrar otros copatógenos pulmonares asociados (*P. jirovecii*, bacterias, etc.)<sup>(5)</sup>.

### Hallazgos microbiológicos

Debido a su carácter ambiental hay que descartar que, tanto las alteraciones clínicas como 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 2). Algunos autores han criticado los criterios de la ATS, sobre todo en el caso de *M. kansasii* (donde casi todos los aislamientos respiratorios son indicativos de enfermedad activa) y en pacientes muy inmunodeprimidos (SIDA), en los que retrasos en el inicio del tratamiento han conllevado una elevada mortalidad precoz. Hoy se recomienda iniciar el tratamiento incluso con un solo cultivo de esputo positivo en pacientes inmunodeprimidos<sup>(1,9)</sup>.

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

Es muy importante el seguimiento del paciente y establecer de forma clara la progresión radiográfica y 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<sup>1</sup>.

### TRATAMIENTO<sup>(1,5,7-9,11,19,20)</sup> (Tablas 3 y 4)

#### *M. kansasii*

Las cepas salvajes suelen ser susceptibles a rifampicina (CMI < 1 µg/ml), rifabutin (< 0,5 µg/ml), isoniazida (1-4 µg/ml), etambutol (< 5 µg/ml), etionamida, amikacina, estreptomycin (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. La cepas con resistencia elevada a rifampicina (> 8 µg/ml) presentan resistencia cruzada con rifabutin. Las CMI a isoniazida son entre 10 y 50 veces superiores a las que tiene MTB (< 0,1 µg/ml), siendo similares las CMI frente a etambutol.

Aunque es menos susceptible *in vitro* a isoniazida y estreptomycin que MTB, es susceptible a los niveles sanguíneos alcanzados por estas drogas por lo que en 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 testar 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<sup>(9)</sup> se describen en la tabla 3. Algunos estudios<sup>(19)</sup> han recomendado pautas cortas (9 meses) solo con rifampicina y etambutol, sugiriendo que la isoniazida no es necesaria en el tratamiento pero con tasas de recaídas elevadas.

En caso de resistencia a la rifampicina se han utilizado regímenes con estreptomycin 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, recomendándose también en pacientes resistentes, con intolerancia a la rifampicina o con SIDA. Las nuevas quinolonas (moxifloxacino) también podrían tener un papel

**TABLA 3.** Pautas recomendadas para el tratamiento de las principales micobacterias ambientales.

<i>M. kansasii</i>	<i>M. avium complex</i>	<i>M. abscessus</i> <sup>6</sup>	<i>M. fortuitum</i> <sup>6</sup>
<p><b>1) Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente o VIH sin tratamiento con IP o ITINN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ripampicina 600 mg/día +</li> <li>Isoniazida 300 mg/día +</li> <li>Etambutol 15 mg/kg <i>Duración: 18 meses (o 12 meses tras negativización del cultivo de esputo)*</i></li> </ul>	<p><b>1) Enfermedad pulmonar cavitaria no tratada previamente en pacientes no infectados por el VIH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Claritromicina 500 mg/12 h o</li> <li>Azitromicina 250 mg/día (o 500 mg/3 veces en semana) +</li> <li>Rifampicina 600 mg/día o</li> <li>Rifabutina 300 mg/día +</li> <li>Etambutol 15 mg/kg (hasta fin de tratamiento)<sup>1</sup></li> <li>Amikacina 15-20 mg/kg o</li> <li>Estreptomicina (500-750 mg/día)<sup>2</sup> <i>Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)<sup>3</sup></i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Claritromicina 500 mg/12 h o</li> <li>Azitromicina 250 mg/día +</li> <li>Amikacina 10-15 mg/kg/día (en dos dosis) +</li> <li>Cefoxitina 200 mg/kg (12 g/día), mínimo 2 semanas o</li> <li>Imipenem 500 mg/6-12 h <i>Duración: 6-12 meses<sup>7</sup></i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Claritromicina 500 mg/12 h +</li> <li>Doxiciclina 100 mg/día<sup>8</sup> o</li> <li>Cotrimoxazol forte/12 h o</li> <li>Levofloxacino 500-750 mg/día <i>Duración: 6-12 meses</i></li> </ul>
<p><b>2) Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente inmunocompetente con resistencia o intolerancia a rifampicina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Claritromicina 500 mg/12 h +</li> <li>Isoniazida 900 mg/día +</li> <li>Etambutol 25 mg/día +</li> <li>Sulfametoxazol 1 g/8 h <i>Igual duración*</i></li> </ul>	<p><b>2) Enfermedad pulmonar o diseminada en infectados por el VIH<sup>4</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Claritromicina 500 mg/12 h o</li> <li>Azitromicina 500 mg/día +</li> <li>Etambutol 15 mg/kg +</li> <li>Rifampicina 600 mg/día o</li> <li>Rifabutina 150-300 mg/día <i>Duración: 24 meses (o al menos 12 meses tras la negativización del cultivo de esputo)<sup>3</sup></i></li> </ul>		
<p><b>3) Enfermedad pulmonar o diseminada en paciente VIH en tratamiento con IP o ITINN</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Claritromicina 500 mg/12 h +</li> <li>Rifabutina 150 mg/día +</li> <li>Etambutol 15 mg/kg +</li> <li>Isoniazida 300 mg/día <i>Igual duración o decidir en función de la situación inmunitaria*</i></li> </ul>	<p><b>3) Profilaxis en pacientes con SIDA (CD4 &lt; 50 c/mm<sup>3</sup>)<sup>5</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Azitromicina 1.200 mg/ semanales o</li> <li>Claritromicina 500 mg/12 h o</li> <li>Rifabutina 150-300 mg/día</li> </ul>		

\*En casos de enfermedad severa se recomienda añadir estreptomicina (0,5-1g/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).

No existe pauta de profilaxis en pacientes VIH +.

<sup>1</sup>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).

<sup>2</sup>Considerar añadir amikacina o estreptomicina los primeros meses de tratamiento (dosis diaria o 3 veces en semana) en formas fibrocavitarias avanzadas. También podría administrarse por vía inhalatoria (tobramicina 300 mg/día, amikacina 5-10 mg/kg/día).

<sup>3</sup>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 estreptomicina (750 mg/día) los 3-6 primeros meses de tratamiento.

<sup>4</sup>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/mm<sup>3</sup>. Se reintroducirá la profilaxis secundaria cuando el recuento desciende por debajo de 100 células/mm<sup>3</sup>.

<sup>5</sup>Reducen el riesgo de bacteriemia entre el 50-60%. Se suspenderá en pacientes con respuesta a tratamiento antirretroviral y conteo de CD4 > 100 células/mm<sup>3</sup> 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.

<sup>6</sup>La utilización de estos fármacos siempre debe basarse en estudios previos de sensibilidad.

<sup>7</sup>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 6 meses. La cirugía está indicada en caso de infección extensa, formación de abscesos o cuando el tratamiento origine problemas.

<sup>8</sup>Pueden utilizarse uno o dos de estos fármacos. Levofloxacino puede sustituirse por moxifloxacino (400 mg/día).

IP: inhibidor de la proteasa. ITINN: inhibidores de la transcriptas inversa no nucleósidos.

TABLA 4. 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, estreptomicina, 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 tto. 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>	Pseudobrotes 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, ceftioxina, 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 EE.UU. 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 lipoidea)	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) Brotes 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

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**

No existen firmes evidencias acerca de cuál es la mejor pauta terapéutica pero numerosas experiencias clínicas apoyan el tratamiento de la enfermedad cavitaria así como de las formas menos agresivas (bronquiectasias y nódulos)<sup>(1,9)</sup>.

Actualmente se indica testar frente a claritromicina a todos los aislamientos iniciales no tratados previamente con el fin de establecer su sensibilidad basal<sup>(5,9,11)</sup>. Prácticamente todas las cepas salvajes son sensibles a esta droga. También es recomendable testarla 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  $\leq 4$   $\mu\text{g/ml}$  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 testar 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 testados 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 esta 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, clofamicina, etionamida o isoniazida, si bien no parece que los estudios de sensibilidad ante los mismos aporten ningún beneficio. Es importante individualizar el tratamiento en algunos casos, como en las formas no cavitarias con bronquiectasias o en pacientes muy ancianos, en quienes pautas de claritromicina y etambutol pueden ser efectivas y mejor toleradas<sup>(1,9)</sup>.

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 una reinfección por una nueva cepa de MAC más que una recaída por la cepa previamente tratada. 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. e., 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 esta recomendada la escisión quirúrgica en niños con linfadenitis cervical 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 y de su sensibilidad antimicrobiana, existiendo aún muchas lagunas sobre cuándo, cómo y durante cuánto tiempo tratar (Tabla 4). 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<sup>(5)</sup>.

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, doxiciclina, 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 etonamida, 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 informadas en forma de CMI (puntos de corte estandarizados). Los fármacos a testar incluirán la amikacina, tobramicina (solo en el caso de *M. chelonae*), cefoxitina, ciprofloxacino, claritromicina (problemas de interpretación con *M. fortuitum*), doxiciclina, linezolid, sulfametoxazol y cotrimoxazol<sup>(1,5,9,11)</sup>.

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*<sup>(9)</sup>.

*M. abscessus* suele ser sensible a claritromicina, amikacina, cefoxitina y moderadamente sensible a imipenem. Sin embargo, es resistente a quinolonas, doxiciclina y sulfonamidas.

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

*M. chelonae* es sensible a claritromicina (100%), linezolid (90%) y tobramicina (100%) y moderadamente 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 la 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 3. A pesar de que estas pautas suelen obtener buenos resultados iniciales, rara vez son curativas, habiéndose descrito cepas de *M. abscessus* resistentes a claritromicina. 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 endentecer 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 tigeciclina se ha mostrado eficaz en regímenes combinados frente a *M. abscessus* y *M. chelonae* en casos de fracasos terapéuticos previos. 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 solo una veintena son agentes habituales de infecciones respiratorias en el hombre. Con excepción de *Candida albicans*, levadura endógena, el resto de los hongos son de procedencia exógena. La mayoría son saprófitos 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 hon-

gos, 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*). *Aspergillus* origina un 1,1% de las infecciones fúngicas, pero es considerado como el principal agente causal de neumonía fúngica de origen hospitalario<sup>(21-23)</sup>.

Su diagnóstico es, en muchos casos, problemático. Los hongos aislados en esputo pueden ser patógenos o simplemente comensales saprófitos. Algunos estudios<sup>(24)</sup> 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 hematogena.

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%)<sup>(25)</sup>. 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 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<sup>(26)</sup>. Sin embargo, en algunos pacientes no es posible encontrar claros factores de riesgo predisponentes.

Las manifestaciones clínicas de las micosis pulmonares no son específicas y, aunque en el contexto de una inmunosupresión conocida la sospecha es más sencilla, este enfoque no debe ser unidireccional: la presencia de un cuadro pulmonar difuso con evolución tórpida debe alertar sobre una posible infección fúngica y buscar una posible inmunosupresión subyacente. La *European Organization of Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) ha acuñado la terminología de micosis probada (anato-

mía patológica compatible o cultivo positivo en medio estéril), probable (evidencia microbiológica de menor grado, en paciente con factores de riesgo y cuadro clínico apropiado) y posible (pacientes con cuadro clínico y factores de riesgo, a pesar de ausencia de resultados microbiológicos)<sup>(27)</sup>.

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<sup>22</sup>.

### **Aspergilosis pulmonar**<sup>(28-38)</sup>

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 solo 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. e., un aspergiloma puede evolucionar a una aspergilosis invasiva)<sup>(26)</sup>.

### **Aspergiloma**<sup>(28,29,32)</sup>

Es la manifestación más común (50%), también conocido como "bola fúngica", está compuesto 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%]). El dato patológico fundamental es la ausencia de invasión del parénquima circundante o de los vasos sanguíneos.

Puede permanecer años sin causar síntomas, aunque es frecuente la aparición de hemoptisis (50-60%)

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: dolor torácico, disnea, malestar general, sibilancias, fiebre, sobreinfección bacteriana de la cavidad o del propio aspergiloma<sup>(30)</sup>. 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 (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 pueden ser útiles en determinados casos en los que necesitemos mayor resolución de imagen.

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. En casos de resolución espontánea las precipitinas se negativizan en los meses siguientes, reapareciendo en casos de recaída.

No se recomienda tratamiento antifúngico en pacientes asintomáticos ya que no hay claras evidencias que indiquen que exista respuesta (no alcanzan 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 con resultados variables. En 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 postope-

ratorias (hemotórax, fístula broncopulmonar, empiema o fallo respiratorio). Por todo lo anterior, se recomienda el tratamiento habitual en caso de hemoptisis moderada y cirugía solo en casos de hemoptisis masiva y en pacientes con una reserva cardiopulmonar aceptable.

### **Aspergilosis crónica necrotizante (aspergilosis semiinvasiva)**<sup>(23,26,30-35)</sup>

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 hematogena a otros órganos.

Afecta a personas de edad media o avanzada con patología respiratoria previa (EPOC, tuberculosis 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.

La clasificación más aceptada la subdivide en 3 formas: cavitaria, necrotizante y fibrosante. Las características del paciente y la eficacia de su sistema inmune determinan el subtipo clínico.

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 (40-50%) 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 son los azoles orales (itraconazol o voriconazol) por su vía de administración y menor toxicidad. La cirugía solo 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. Para la monitorización terapéutica se recomienda vigilancia clínico-radiológica y el título de precipitinas. 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** (21,23,26,28,32,33,35-38)

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 esteroideo).

De inicio brusco o insidioso, con síntomas respiratorios inespecíficos. Algunos de estos 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.

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). A pesar de su especificidad no son patognomónicos de aspergilosis invasiva (hallazgos similares en zygomicosis y nocardiosis).

En pacientes severamente inmunodeprimidos puede diseminarse por vía hematógena, afectando a 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 tejido pulmonar obtenido por biopsia. Las tinciones más usadas son la plata-metenamina 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 (sensibilidad 71%, especificidad 89%), lavado alveolar (aumenta la sensibilidad y especificidad) y orina (mediante ELISA). Se han detectado falsos positivos relacionados con el uso de betalactámicos, colonización por *Bifidobacterium* y presencia de histoplasmosis, blastomicosis o penicilinosis.

Otro antígeno de la pared es el 1,3- $\beta$ -D-glucano. Su determinación en suero arroja resultados similares a los del galactomanano y además puede estar presente en otras micosis (*Candida*, *Pneumocystis*).



La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en LBA es muy sensible y específica, siendo útil en aquellos casos en los que el resultado sea negativo, para descartar enfermedad.

El tratamiento es difícil y la mortalidad es muy elevada a pesar de los nuevos avances terapéuticos (Tabla 5). El pronóstico depende de la precocidad en el inicio del tratamiento, de la presencia de diseminación y de la recuperación de la inmunodepresión. El antifúngico de elección es el voriconazol mientras que la anfotericina B liposomal es una alternativa. De inicio se emplea voriconazol intravenoso, pudiendo realizar el cambio a vía oral cuando se objetive una mejoría clínica. Son de segunda línea el posaconazol, la caspofungina o la micafungina. Las combinaciones (anfotericina B con otros fármacos [5-flucitosina, itraconazol, rifampicina, ketoconazol]) pueden ser beneficiosas pero no hay datos suficientes que muestren beneficios claros. La duración del tratamiento es de un mínimo de 12 semanas, y debe ser individualizada en función de la mejoría clínica, la resolución de las lesiones o la estabilización prolongada de las mismas, negativización de los cultivos y la mejora de la función inmunológica. Puede ser útil la monitorización de los niveles de galactomanano en sangre. La terapia inmunomoduladora con factor estimulante de colonias de granulocitos se emplean en casos de neutropenia pero no existe evidencia de reducción de mortalidad. Diversos estudios sugieren que la supervivencia puede ser mayor que en el pasado (64% a las 12 semanas). La cirugía se reserva para desbridamiento de zonas necróticas superficiales e invasión de pericardio o grandes vasos por contigüidad y en los casos de hemoptisis masiva en pacientes con una inmunosupresión persistente.

La forma invasiva pleural es muy rara y 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.

### **Aspergilosis inmunoalérgicas**<sup>(21,25,26,33,39)</sup>

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 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 neuroalérgeno a través de reacciones de hipersensibilidad tipo I.

### **Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)**

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 impactación 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 hasta el 15% 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, impactación mucoide bronquial y granulomatosis broncocéntrica (de forma aislada o en conjunto).

Las pruebas de función pulmonar muestran una obstrucción al flujo aéreo, con prueba broncodilatadora positiva en menos del 50%. Los pacientes con bronquiectasias o fibrosis asociada pueden presentar un patrón mixto.

Como datos de laboratorio destacar la eosinofilia sanguínea, aumento de IgE sérica (> 1.000 U/ml), precipitinas frente a *Aspergillus* (90% de los casos),

**TABLA 5.** Principales antifúngicos, modo de administración y pautas de tratamiento.

Indicaciones	Antifúngicos	Comentario
Aspergilosis invasiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazol i.v.<sup>1</sup></li> <li>• Anfotericina B liposomal i.v.<sup>2</sup>. Dosis de 3-5 mg/kg/día</li> <li>• Caspofungina i.v.<sup>3</sup>. Dosis de 70 mg durante un día. Posteriormente 50 mg/día</li> <li>• Micafungina i.v. Dosis de 100-150 mg/día</li> <li>• Voriconazol v.o. Dosis de 200 mg/12 h</li> <li>• Itraconazol v.o.<sup>4</sup>. Dosis de 400-600 mg/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia de elección</li> <li>• Terapia alternativa</li> <li>• Terapia de rescate. En combinación con otros antifúngicos</li> <li>• Terapia de rescate</li> <li>• Tras mejoría con terapia i.v.</li> <li>• Terapia alternativa (tras mejoría con terapia i.v.)</li> </ul>
Aspergilosis pulmonar crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Voriconazol i.v.</li> <li>• Anfotericina B liposomal i.v.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si enfermedad severa</li> </ul>
Aspergiloma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Itraconazol i.v./v.o. Dosis de 400 mg/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si hemoptisis moderada-severa</li> </ul>
ABPA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides (prednisona). Dosis de 0,5-0,75 mg/kg/2-4 semanas</li> <li>• Itraconazol v.o. 200 mg/día (16 semanas)</li> <li>• Voriconazol v.o. 150-300 mg/día (6 meses)</li> <li>• Omalizumab s.c. Dosis basada en los niveles de IgE y el peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuir dosis ya que los pacientes responden. Seguimiento con niveles de IgE</li> <li>• Monitorizar niveles</li> <li>• Dosis basada en los niveles (si fracasa itraconazol o hay intolerancia)</li> <li>• En algunos casos se han objetivado beneficios</li> </ul>
Candidiasis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfotericina B liposomal +/- flucitosisina i.v.<sup>5</sup></li> <li>• Fluconazol i.v.<sup>6</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En casos más severos</li> <li>• En las formas crónicas</li> </ul>
Criptococosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluconazol i.v.</li> <li>• Anfotericina B liposomal + flucitosisina i.v. Tras este tratamiento se va a secuenciar a fluconazol.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En cuadros respiratorios leves-moderados</li> <li>• En caso de cuadros respiratorios graves o con afectación del SNC</li> </ul>
Mucormicosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anfotericina B liposomal i.v.</li> <li>• Posaconazol i.v. Dosis de 300 mg/12 h durante un día. Posteriormente 300 mg/día (diluir en SSF e infusión en 90 min)</li> <li>• Posaconazol v.o. Dosis de 300 mg/12 h durante un día. Posteriormente 300 mg/día.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de primera línea</li> <li>• Terapia alternativa</li> <li>• Terapia alternativa</li> </ul>
Neumocistosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cotrimoxazol i.v. Dosis de 800/160 mg/12-24 h (diluir en SSF e infusión lenta)</li> <li>• Cotrimoxazol v.o. Dosis de 800/160 mg/12 h</li> <li>• Corticoides. Dosis de 0,5-0,75 mg/kg/día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de elección</li> <li>• Una vez mejoría con tratamiento i.v.</li> <li>• Asociar en casos de afectación pulmonar grave. Si ya tomaban corticoides han de mantenerlos</li> </ul>

<sup>1</sup>**Voriconazol** (Vfend® comp. de 50-200 mg e inyectable de 200 mg): 6 mg/kg/12 h (1º 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). Fungicida frente a Aspergillus y fungistático frente a Candida. Activo frente a Candida, Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria y hongos endémicos. Numerosas interacciones farmacológicas (anticoliciales, rifampicina, omeprazol, ciclosporina, anticoagulantes orales).

<sup>2</sup>**Anfotericina B:**

• B-desoxicolato (convencional): la administración conjunta con flucitosisina 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.

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 energicamente).

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®): 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.

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®): utilizar dosis de 5 mg/kg en hongos filamentosos, especies de Candida distintas a C. albicans o afectación del SNC. 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: 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.

3-5 mg/kg/día. Administrar en 500 cc glucosado 5% (perfusión 0,5 mg/kg/h). Usar dosis prueba (1 mg).

<sup>3</sup>**Caspofungina:** Dosis de 70 mg durante un día. Posteriormente 50 mg/día (diluir en 250 SSF e infundir en 60 min). 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.

<sup>4</sup>**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. Espectro similar al fluconazol incluyendo Aspergillus. Algunas especies de Candida son resistentes. Numerosas interacciones farmacológicas (similar al fluconazol).

<sup>5</sup>**Flucitosisina** (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). 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.

<sup>6</sup>**Fluconazol:** 400-800 mg/día (administrar diluido a un ritmo de 200 mg/h). 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, anticoliciales, teofilinas, antidiabéticos, antihistamínicos y metadona.

**TABLA 6.** Fases de la aspergilosis broncopulmonar alérgica y actitud terapéutica.

Fases	Hallazgos	Actitud y comentarios
<b>I</b> (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])
<b>II</b> (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
<b>III</b> (exacerbación)	Similar a estadio I Seguimiento: niveles de IgE	Similar a estadio I
<b>IV</b> (corticodependiente)	IgE elevada (puede ser normal) TC: 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
<b>V</b> (fibrótica)	Disnea, cianosis, acropaquias, cor pulmonale. IgE y eosinofilia sanguínea normal o elevadas.	En raras ocasiones se llega a esta fase Los corticoides son ineficaces

pruebas cutáneas positivas, tanto inmediata mediadas por IgE (90-100% casos) como semitardeas mediadas por IgG (30-80% casos). La prueba más específica es la demostración de IgE e IgG específica frente a *Aspergillus* (RIA, ELISA o contraímmunoelectroforesis cruzada).

A pesar de todo esto, no hay ninguna prueba específica para establecer el diagnóstico de ABPA. Estos pacientes responden 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):

- C. 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*.
- C. menores: expectoración de tapones de moco, impactos mucosos, eosinofilia en 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. Con posterioridad, estos criterios se han modificado para permitir un diagnóstico precoz antes de que se desarrollen cambios irreversibles (bronquiectasias). Por este motivo, aquellos pacientes sin bronquiectasias

se consideraría 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 específica. Se debe establecer el diagnóstico diferencial con alveolitis alérgica extrínseca, otras eosinofiliias pulmonares y el asma atópico con infiltrados pulmonares.

En cuanto a su evolución se han establecido varios estadios (Paterson) que definen la situación clínica del paciente y su reversibilidad en base a tratamiento corticoideo: aguda; remisión, exacerbación, asma corticodependiente y fibrótico (Tabla 6). 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. umbrus*], 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 tipo III y IV). El tratamiento se basa en evitar la exposición y el empleo de corticoides en formas graves.

### Otras micosis pulmonares<sup>(21-23,35,40,41)</sup>

#### **Candidiasis broncopulmonar**

Es una levadura endógena, de distribución mundial, saprófito 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. tropicales*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei* o *C. parapsilosis*), sin 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. El diagnóstico de candidiasis pulmonar es controvertido ya que se aísla frecuentemente en esputo. No existe una prueba válida para el diagnóstico de infección, por lo que el diagnóstico definitivo se basa en la existencia de *Candida* en una muestra histológica de tejido pulmonar estéril.

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**

Las especies patógenas más importantes son *Cryptococcus neoformans* y la emergente *Cryptococcus gatti*. Son ubicuos, se aíslan en suelos, especialmente en aquellos transitados por aves (palomas) y murciélagos. *C. neoformans* tiene una distribución universal, aunque *C. gatti* es más frecuente en áreas subtropicales. 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 hematogena con particular tropismo por el sistema nervioso central, la piel y los huesos. El *C. gatti* produce afectación pulmonar incluso en inmunocompetentes.

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. 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 de las formas pulmonares ha sido poco estudiado y las principales recomendaciones se basan en la experiencia terapéutica de afectación del SNC en pacientes VIH. Para cuadros respiratorios leves o moderados se recomienda fluconazol durante 6-12 meses. En cuadros graves o con afectación del SNC se recomienda al menos 2 semanas de terapia combinada de anfotericina B y flucitosina. Tras este tratamiento se procede a secuenciar con fluconazol durante 6-12 meses. La duración del tratamiento se debe individualizar en función de los factores de riesgo y de si se ha revertido el estado de inmunosupresión. 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 filamentosos de distribución universal que afecta a pacientes con alteraciones de la función fagocítica de macrófagos alveolares y polimorfonucleares (cetoacidosis diabética, leucemia, linfomas). Los géneros más implicados son: *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*. La clínica es inespecífica y suele producir infil-

trados 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. Dado que su presencia en muestras respiratorias es poco habitual, su aislamiento en un contexto clínico adecuado se considera diagnóstico. Los hemocultivos son negativos incluso en formas invasivas. El galactomanano y el 1-3-β-D-glucano son negativos en esta micosis.

El tratamiento debe ser precoz mediante reversión de factores de riesgo, desbridamiento quirúrgico de zonas accesibles y antifúngicos. La anfotericina B es el tratamiento de primera línea, empleándose el posaconazol en casos de deterioro de la función renal y en la secuenciación oral para el tratamiento de mantenimiento. La duración tampoco está establecida y se recomienda individualizar en función de la respuesta clínica y la remisión de las lesiones.

### Neumocistosis

*Pneumocystis jirovecii* es un hongo atípico de adquisición por vía aérea incluso desde la infancia. El principal factor de riesgo para el desarrollo de esta micosis es la presencia de la infección por VIH. Sin embargo, también se produce en otros estados de inmunosupresión celular comunes a otras micosis. Cabe destacar que los corticoides han sido los inmunosupresores más implicados, especialmente con las modificaciones en su dosis.

El cuadro clínico en pacientes con infección por VIH es subagudo, con fiebre, tos seca y disnea progresiva, así como síndrome constitucional. En inmunodeprimidos VIH negativos, la clínica suele ser más aguda, de pronóstico más grave, con mayores tasas de fracaso respiratorio agudo y mortalidad. Algunos autores han relacionado este exceso de mortalidad en pacientes no VIH con un estado de inmunodepresión más grave, y con el retraso diagnóstico-terapéutico al existir menor grado de sospecha.

La radiografía puede mostrar infiltrados intersticiales bilaterales difusos. La TC define mejor las áreas bilaterales de vidrio deslustrado, y posibles neumatoceles y neumotórax por destrucción parenquimatosa. Rara vez se aprecian infiltrados lobares, nódulos, cavitaciones o derrame pleural.

Los niveles de 1-3-β-D glucano también se elevan en sangre en esta micosis. Al no poder cultivarse,

se recurre a la visualización mediante técnicas de inmunofluorescencia: esputo inducido (sensibilidad: 55-90%), LBA (sensibilidad: 90-100%). La biopsia rara vez es necesaria. El valor de la PCR está por definir.

El tratamiento de elección en pacientes VIH es el cotrimoxazol durante 21 días. Como alternativas se pueden emplear pentamidina, dapsona, actovacuona o la combinación de clindamicina y primaquina en función de la gravedad. En formas graves se recomienda asociar corticoides. Además se debe retrasar la terapia antirretroviral al menos 2 semanas. El tratamiento de los pacientes no VIH está menos estudiado, recomendándose pautas similares.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Catanzaro A, Daley CL. Lung Disease due to nontuberculous mycobacterial infections. *Clin Ches Med*. 2002; 23(3): P XI-XII.
2. Mirsaeidi M, Farshidpour M, Allen MB, Ebrahimi G, Falckinham JO. Highlight on advances in nontuberculous mycobacterial disease in North America. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 919474.
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*. 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, ed. *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. Salfinger M, Pfyffer GE. The new diagnostic mycobacteriology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13: 961-79.
11. 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: S1-25.

12. Hall L, Doerr KA, Wohlfiel SL, Roberts GD. Evaluation of the Micro-Seq system for identification of mycobacteria by 16S ribosomal DNasequencing and its integration into a routine clinical mycobacteriology laboratory. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 1447-53.
13. 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.
14. 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.
15. Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Arch Intern Med.* 1989; 149: 2201-5.
16. Woodring JH, Vandiviere HM, Melvin IG, Dillon ML. Roentgenographic features of pulmonary disease caused by atypical mycobacteria. *South Med J.* 1987; 80: 1488-97.
17. Lynch DA, Simlone PM, Fox MA, Bucher BL, Heinig MJ. CT features of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection. *J Comp Assist Tomograph.* 1995; 19: 353-60.
18. Prince DS, Peterson DD, Steiner RM, Gottlieb JE, Scott R, Israel HL, et al. Infection with *Mycobacterium avium* complex in patients without predisposing conditions. *N Engl J Med.* 1989; 321: 863-8.
19. 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.
20. Satta G, McHugh TD, Mountford J, Abub I, Lipman M. Managing pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. Time for a patient-centered approach. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11: 117-21.
21. 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.* Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 1421-36.
22. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection. Emphasis on microbiological spectra, patient outcome and prognostic factors. *Chest.* 2001; 120: 177-84.
23. Curbelo J, Galván JM, Aspa J. Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 647-53.
24. El-Biary M, Torres A, Fabregas NJ, de la Bellacasa JP, González J, Ramírez J, 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.
25. Anaisie 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.
26. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest.* 2002; 121: 1988-99.
27. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, 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: 1813-21.
28. Tunnicliffe G, Schomberg L, Walsh S, Bredan T, Harrison T, Chua F. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2013; 107: 113-23.
29. Kravitz JN, Berry MW, Schabel SI, Judson MA. A modern series of percutaneous intracavitary instillation of amphotericin B for the treatment of severe hemoptysis from pulmonary aspergilloma. *Chest.* 2013; 143: 1414-21.
30. Schweer KE, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2014; 57: 257-70.
31. Caras WE, Pluss JL. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis: pathologic outcome after itraconazole therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996; 71: 25-30.
32. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015; 70: 270-7.
33. Patterson K, Streck ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest.* 2014; 146: 1358-68.
34. Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, Sambatakou H. Chronic cavity and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: Case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: S265-80.
35. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society Statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 96-128.
36. Garnacho-Montero J, Olaechea P, Álvarez-Lerma F, Álvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient. *Rev Esp Quimioter.* 2013; 26: 173-88.
37. Meersseman W, Lagrou, K, Maertens J, Van Wijngaerden, E. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2007; 45: 205.
38. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using galactomannan assay: A meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 1417-27.
39. Shah A, Panjabi C. Allergic aspergillosis of the respiratory tract. *Eur Respir Rev.* 2014; 23: 8-29.
40. Franquet T, Muller, NL, Lee, KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: Thin-section CT findings. *Radiology.* 2005; 236: 332.
41. Yang, CJ, Hwang, JJ, Wang, TH, Cheng MS, Kang WY, Chen TC, et al. Clinical and radiographic presentations of pulmonary cryptococcosis in immunocompetent patients. *Scand J Infect Dis.* 2006; 38: 788.