

Significado clínico del aislamiento de *Mycobacterium kansasii* y valoración de la necesidad de identificación de las micobacterias no tuberculosas

Marina Etxebarrieta, Alberto Rodrigo, Carmen Martín, Montserrat Ojer, Ana Ruz e Inés Dorronsoro

Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

FUNDAMENTOS. El objetivo de este estudio, ha sido evaluar el significado clínico de los aislamientos de *Mycobacterium kansasii* para comprobar si el aislamiento único de una micobacteria no tuberculosa puede servir para diagnosticar una micobacteriosis o bien se precisan múltiples aislamientos, en cuyo caso, en términos generales, no sería necesario proceder a la identificación de una micobacteria no tuberculosa, mientras no se produjera un segundo aislamiento.

PACIENTES Y MÉTODO. Se estudiaron los cultivos positivos de *M. kansasii* (n = 77) entre los años 1992-1998, por tratarse de una micobacteria asociada con más frecuencia a procesos patológicos. Nuestro hospital cuenta con 500 camas, pero procesa para micobacterias las muestras generadas en el Centro de Consultas Externas Príncipe de Viana y las de los hospitales comarcales de Tudela y Estella. Durante el tiempo que abarca el estudio se procesó una media de 3.900 muestras anuales para el cultivo de micobacterias.

Los cultivos positivos para *M. kansasii* procedían de 21 pacientes (19 varones y 2 mujeres) y 22 episodios. Las muestras se procesaron con técnicas estandarizadas y la confirmación se realizó mediante sondas genéticas (Gen-Probe, San Diego, California).

RESULTADOS. De los 22 episodios estudiados, en 15 se produjeron aislamientos múltiples (68,1%) y en siete, aislamientos únicos. Todos los aislamientos procedían de muestras respiratorias y únicamente en dos ocasiones se aislaron también de sangre (ambos en pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]). En el 60% de los casos con aislamientos múltiples, las baciloscopias directas fueron positivas, siendo siempre negativas en los de aislamiento único. Los aislamientos múltiples correspondían a 14 pacientes, siete de ellos positivos para el VIH en fase de inmunodepresión avanzada y siete negativos, de los cuales dos eran alcohólicos y el resto con problemas pulmonares de larga evolución. Todos los pacientes tratados presentaron una mejoría inicial tras el tratamiento específico, con negativización de las baciloscopias y los cultivos.

En ninguno de los casos con aislamiento único, éste tuvo repercusión clínica, incluidos los 2 pacientes positivos para el VIH.

CONCLUSIÓN. En nuestra experiencia, el aislamiento único de *M. kansasii* no ha tenido en ningún caso relevancia clínica, incluidos 2 pacientes positivos para el VIH. Dado que, siguiendo los criterios de la American Thoracic Society, para diagnosticar una micobacteriosis, en términos generales, debe aislarse la micobacteria repetidamente, podemos plantear en el laboratorio la estrategia de no proceder a identificar una micobacteria no tuberculosa mientras no se consiga un segundo aislamiento, siempre que no exista una indicación clínica seria que lo aconseje.

Palabras clave: *Mycobacterium kansasii*. Diagnóstico de *M. kansasii*. Micobacterias no tuberculosas.

Clinical importance of *Mycobacterium kansasii* and evaluation of the need to identify nontuberculous mycobacteria

BACKGROUND. The aim of this study was to evaluate the clinical importance of a single isolation of *Mycobacterium kansasii* in order to determine whether a single isolation of nontuberculous mycobacteria is sufficient to diagnose mycobacteriosis or whether multiple isolations are required, in which case, it would be better to wait until a second isolation is produced before undertaking identification of all nontuberculous mycobacteria.

PATIENTS AND METHODS. Between 1992-1998, we studied the characteristics of 77 isolates of *M. kansasii* because it is the nontuberculous mycobacterium most frequently associated with disease. Our hospital has 500 beds but processed the samples from the Principe de Viana Outpatient Center and those from the district hospitals of Tudela and Estella for mycobacteria. During the study period, a mean of 3,900 specimens were processed per year. The isolates came from 22 episodes in 21 patients (19 males and 2 females). The specimens were cultured using standard techniques and confirmation was performed using gene probes (Gen-Probe, San Diego, California).

RESULTS. Of the 22 episodes, positive cultures were obtained on multiple occasions in 15 (68.1%) and a single isolation was obtained in 7. All isolations came from

Correspondencia: Dra. I. Dorronsoro Ibero.
Servicio de Microbiología. Hospital de Navarra.
Irunlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra.

Manuscrito recibido el 11-07-2001; aceptado el 31-10-2001.

respiratory samples. Isolations were obtained from blood on only 2 occasions (both in HIV-positive patients). Direct bacilloscopy was positive in 60% of cases with multiple isolations and negative in all cases of single isolation. Multiple isolations were found in 14 patients, 7 of whom were HIV-positive and with advanced immunodepression and 7 were HIV-negative. Of these, two were alcoholics and the remaining patients had chronic pulmonary diseases. All treated patients showed initial improvement after specific therapy and negative bacilloscopies and cultures. None of the patients with a single isolation, including two HIV-positive patients, showed clinical repercussions.

CONCLUSION. In our experience, a single isolation of *M. kansasii* was without clinical importance, even in two HIV-positive patients. Given that when the criteria of the American Thoracic Society for the diagnosis of mycobacteriosis are followed, in general, multiple mycobacteria should be isolated, a strategy of not undertaking the identification of all nontuberculous mycobacteria until a second isolation is produced can be established, unless there is serious clinical indication to suggest otherwise.

Key words: *Mycobacterium kansasii*. Diagnosis of *M. kansasii*. Nontuberculous mycobacteria.

Introducción

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas (MNT) va aumentando a medida que disminuye la tuberculosis y mejoran los procedimientos de aislamiento e identificación¹⁻³.

La identificación de una MNT puede orientarnos a la hora de valorar su significado clínico, ya que hay especies que generalmente se consideran patógenas, como ocurre con *Mycobacterium kansasii*, mientras que otras rara vez producen enfermedad⁴⁻⁸.

Sin embargo, la identificación de las MNT no es sencilla, ya que no se dispone en los laboratorios de galerías bioquímicas comercializadas, y solamente unas pocas especies pueden identificarse mediante sondas genéticas.

A la hora de evaluar si un proceso está causado por una MNT debe tenerse en cuenta, siguiendo el criterio de la American Thoracic Society (ATS) y de otros expertos, si el aislamiento ha sido único o repetido⁵.

Teniendo en cuenta estos hechos, hemos querido estudiar el significado clínico de los aislamientos de *M. kansasii* que han tenido lugar en el laboratorio ya que, al tratarse de una MNT de reconocido poder patógeno, nos indicaba al mismo tiempo si está justificada la identificación de todas las MNT que se aíslan, o bien se debe esperar a que el aislamiento se repita antes de abordar una identificación.

Pacientes y método

En el laboratorio de micobacterias del Hospital de Navarra se procesan las muestras generadas en dicho centro, que cuenta con 500 camas, más las que provienen del Centro de Consultas Externas Príncipe de Viana, del Hospital Reina Sofía de Tudela y del Hospital

García Orcyoyen de Estella. Además, se identifican y realizan estudios de sensibilidad de las micobacterias aisladas en el ambulatorio General Solchaga de Pamplona. Durante el período que comprende este estudio se procesó para cultivo de micobacterias un promedio de 3.900 muestras por año.

En el procesamiento de las muestras se han seguido procedimientos estandarizados ya descritos^{9,10}. Tras la descontaminación y concentración, los exámenes directos se realizan sobre preparaciones teñidas con Auramina O y se cultivan las muestras utilizando el sistema BACTEC 460TB y medio sólido de Löwenstein-Jensen. Las muestras que provienen de lugares normalmente estériles no se descontaminan y se siembran, además, en medios de Coletos y M.7H11. Las muestras que provienen de la piel se siembran por duplicado, incubándose una serie de medios a 28 °C y la otra a 37 °C.

Los cultivos se mantienen 7 semanas antes de descartarlos como negativos. La identificación se realiza mediante pruebas bioquímicas¹⁰ y sondas genéticas (Gen-Probe, San Diego, California).

Los datos se han obtenido del registro del laboratorio, que cuenta con el sistema informático Modulab de IZASA. Por otra parte, se han estudiado las historias clínicas de los pacientes en todos los casos en que ha sido posible.

Para valorar el significado clínico de los aislamientos se tuvo en cuenta el número de muestras procesadas y el de las que resultaron positivas, junto con la revisión de las historias clínicas de los pacientes, aplicando los criterios de la ATS de marzo 1997⁵.

Resultados

Entre 1992 y 1998 se obtuvieron 77 cultivos positivos de *M. kansasii* que procedían de 21 pacientes, cuyas características exponemos en la tabla 1. En una paciente se registraron dos episodios distintos de infección por *M. kansasii* con 3 años de diferencia (casos 2 y 5), por lo que hemos registrado un total de 22 casos.

Observamos que en 15 ocasiones (68,1%) los aislamientos se produjeron en muestras múltiples, mientras que en siete los aislamientos fueron únicos.

Las baciloscopias directas de las muestras fueron positivas en el 60% de los casos en que se registraron aislamientos múltiples (9 de 15), mientras que fueron siempre negativas en los casos de aislamiento único.

La edad media de los pacientes fue distinta dependiendo de la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), siendo entre los positivos 35 años (rango, 27-54 años) y 63 años (rango, 36-92 años) en los negativos. De los 21 pacientes, 19 eran varones y solamente dos eran mujeres.

Todos los aislamientos se realizaron a partir de muestras de esputo o similares (en un paciente de jugo gástrico y en otro de esputo y heces) y únicamente se detectaron dos infecciones generalizadas con aislamiento a partir de muestras de esputo, orina y sangre en un paciente, y esputo y sangre en otro, ambos positivos para el VIH.

La evolución fue fatal a corto plazo en 8 pacientes, de los cuales seis eran positivos para el VIH. Sin embargo, como expondremos a continuación, es difícil atribuir a la infección por *M. kansasii* la causa de los fallecimientos.

Al objeto de evaluar el significado clínico de los aislamientos, dividimos a los pacientes en 2 grupos: por una parte aquellos en que se produjeron aislamientos múltiples (14 pacientes), y por otra los que tuvieron aislamientos únicos (7 pacientes).

TABLA 1. Características de los casos en los que se aisló *M. kansasii*

Caso	Año	Edad (años)	Sexo	Muestra	Cultivos positivos	Fluoroscopia	Factores de riesgo	Evolución
1	1992	29	Varón	Esputo, heces	6	+	VIH+	Fallecimiento
2	1992	39	Mujer	Esputo	8	-	VIH+	Buena
3	1994	27	Varón	Esputo	5	+	VIH+	Fallecimiento
4	1994	35	Varón	Esputo	3	+	VIH+	Fallecimiento
5	1995	41	Mujer	Esputo	3	-	VIH+	Fallecimiento
6	1995	34	Varón	Esputo, sangre	5	+	VIH+	Fallecimiento
7	1995	31	Varón	Esputo, orina, sangre	5	-	VIH+	Buena
8	1996	54	Varón	Esputo	6	+	VIH+	Fallecimiento
9	1992	40	Varón	Esputo	4	+	Alcoholismo	Buena
10	1994	72	Varón	Esputo	6	-	EPOC	Fallecimiento
11	1996	81	Varón	Esputo	2	+	Desconocido	Desconocido
12	1997	36	Varón	Esputo	2	-	Broncopatía crónica	Buena
13	1998	80	Varón	Esputo	3	+	Carcinoma broncoalveolar	Buena
14	1998	81	Varón	Esputo	4	-	Desconocido	Desconocido
15	1998	42	Varón	Esputo	8	+	Alcoholismo	Buena
16	1996	34	Varón	Esputo	1	-	VIH+	Buena
17	1998	35	Varón	Esputo	1	-	VIH+	Buena
18	1997	45	Varón	Jugo gástrico	1	-	Diabetes, linfoma	Fallecimiento
19	1997	81	Varón	Esputo	1	-	Edema agudo pulmón	Buena
20	1998	81	Mujer	BAS	1	-	Carcinoma endometrio	Buena
21	1998	92	Varón	Esputo	1	-	Desconocido	Desconocido
22	1998	91	Varón	Esputo	1	-	EPOC	Buena

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

De los 14 pacientes en que se produjeron aislamientos repetidos, siete eran positivos para el VIH y otros tantos negativos.

De los 7 pacientes positivos para el VIH, seis tuvieron una evolución fatal. En dos de ellos el fallecimiento coincidió con la infección por *M. kansasii* y no fueron tratados. Uno de éstos (caso 5) era la misma paciente que había sido diagnosticada 3 años antes de infección respiratoria por *M. kansasii* y que evolucionó favorablemente tras el tratamiento (caso 2). En los demás, si bien la muerte se produjo entre 5 meses y 3 años después del diagnóstico, se observó una mejoría inicial con negativización de baciloscopias y cultivos tras el tratamiento, y los fallecimientos se atribuyeron a causas no directamente relacionadas con la infección por *M. kansasii*.

De los 7 pacientes negativos para el VIH conocemos las historias clínicas de cinco. Dos de ellos tenían hábitos etílicos en ambos casos fue semejante a una tuberculosis. Los 2 pacientes recibieron tratamiento específico que incluía isoniazida, rifampicina y etambutol. Las baciloscopias se negativizaron rápidamente y la evolución fue buena en ambos casos. Los otros 3 enfermos padecían problemas pulmonares de larga evolución: enfermedad pulmonar obstructiva crónica con infiltrados en ambos vértices y hemoptisis, lobectomía por carcinoma broncoalveolar, y el tercero presentaba una reagudización de una bronquitis crónica con imágenes cavitadas.

Uno de ellos falleció a consecuencia de una hemoptisis a los 19 meses del diagnóstico; los cultivos y baciloscopias se habían negativizado poco tiempo después de iniciado el tratamiento, al igual que en los otros 2 pacientes, que tuvieron una buena evolución inmediata.

De los 7 pacientes con aislamientos únicos, dos eran positivos para el VIH. En uno de ellos, ingresado por un cuadro neumónico, se aisló de manera simultánea en hemocultivo *Streptococcus pneumoniae*, y evolucionó favorablemente con cefotaxima más eritromicina. En el otro

paciente, únicamente resultó positivo un cultivo de los múltiples realizados. Este enfermo también evolucionó favorablemente sin tratamiento específico. En estos dos casos, el aislamiento de *M. kansasii* puede ser considerado como irrelevante.

De los otros 5 pacientes, todos negativos para el VIH, hemos podido estudiar las historias clínicas de cuatro. En ningún caso el aislamiento de *M. kansasii* tuvo repercusión en la clínica de los pacientes, es decir, que no fueron tratados ni progresó la supuesta infección.

Discusión

M. kansasii es una de las MNT que se aísla con menos frecuencia en nuestro hospital, ya que los 21 pacientes registrados entre 1992 y 1998 equivalen al 2,3% de todos los pacientes en que se aislaron micobacterias en esos años, siendo *Mycobacterium tuberculosis* la especie aislada con mayor frecuencia (60,6%), seguida de *M. xenopi* (12,9%), *M. goodii* (8,3%) y *M. avium* (6,8%), entre otras.

Estos datos difieren de los presentados por otros autores; sin embargo, las diferencias observadas en todos ellos responden probablemente a una diferente distribución de las micobacterias ambientales en los distintos lugares¹¹⁻¹⁶.

Para muchos autores, la presencia de *M. kansasii* en una muestra rara vez sugiere colonización, por lo que debe considerarse como significativa^{8,14}.

En nuestro estudio, y siguiendo el criterio de la ATS, diferenciamos, por una parte, a los pacientes en los que únicamente una de las muestras estudiadas resultó positiva y por otra, a aquellos en los que el aislamiento se produjo de manera repetida.

En todos los casos en que el aislamiento fue único (siete de 21 pacientes en nuestra serie), el estudio de las historias clínicas reveló que en ninguna ocasión había tenido relevancia clínica, incluidos 2 pacientes positivos

para el VIH, por lo que el criterio de que para diagnosticar una enfermedad pulmonar por una MNT ésta debe aislarse repetidamente⁵ es válido, aunque en la experiencia de algunos autores¹⁷ no debería aplicarse en los pacientes positivos para el VIH, ya que terminan en casos de infección. En nuestra serie, los dos pacientes positivos para el VIH con aislamientos únicos no recibieron tratamiento específico ni desarrollaron enfermedad por *M. kansasii*.

En cerca del 70% de los pacientes estudiados en este trabajo, el aislamiento de *M. kansasii* fue significativo y se produjo repetidamente. Al igual que en otras series consultadas, la infección por *M. kansasii* se presentó como un proceso pulmonar que afectó principalmente a pacientes positivos para el VIH o con una enfermedad pulmonar previa¹⁸⁻²¹. Únicamente hubo dos casos de infección generalizada, ambos positivos para el VIH, y en otros dos pacientes se presentó como un proceso indistinguible de una tuberculosis en individuos con hábitos etílicos, hecho que también ha sido descrito por otros autores¹⁵.

La evolución fatal en el 50% de los pacientes de nuestra serie se debió más al proceso de base del paciente que a la infección por *M. kansasii*, al igual que se ha descrito en otras publicaciones. Únicamente en dos se obtuvieron aislamientos múltiples positivos en el momento del fallecimiento, ambos coinfectados por el VIH y en fase terminal, por lo que se desestimó iniciar el tratamiento específico.

La buena respuesta al tratamiento es común en las series consultadas, al igual que ocurre con la nuestra¹⁵⁻¹⁷. El tratamiento debe instaurarse siempre, ya que condiciona la evolución del proceso²². A nuestro juicio, uno de los datos que se debería revisar es la duración del tratamiento, ya que, aunque la ATS recomienda prolongarlo durante 18 meses, generalmente en las series consultadas la respuesta es rápida al igual que ocurre con la nuestra.

Una de las pacientes de nuestra serie tuvo una recaída al cabo de 3 años y tampoco podemos descartar que no se tratara de una reinfección, ya que no utilizamos técnicas de tipificación que, según algunos autores, pueden resultar útiles^{23,24}.

Finalmente, el objeto de nuestro trabajo era también el de contribuir a esclarecer el criterio a seguir ante el aislamiento de una MNT, ya que plantea problemas en los laboratorios, dada la lentitud de crecimiento y la falta de sistemas fiables de identificación de muchas micobacterias.

Según nuestros resultados podemos afirmar que, ante el aislamiento de una MNT, podemos esperar a que éste se repita antes de proceder a su identificación, ya que incluso en el caso de MNT con reconocido poder patógeno, como *M. kansasii*, si el aislamiento no se repite, siguiendo el criterio de la ATS, solamente en casos excepcionales

podremos diagnosticar una micobacteriosis, por lo que la identificación en la mayoría de los casos no tiene relevancia.

Quizás, la única excepción en este sentido sea la de *Mycobacterium marinum*, cuyo aislamiento generalmente se hace a partir de una única muestra de piel y cuya identificación tampoco suele plantear problemas.

Bibliografía

- Griffith DE. Mycobacteria as pathogens of respiratory infection. *Infect Dis Clin North Am* 1998;12:593-611.
- Kaustova J. The incidence of conditionally pathogenic mycobacteria in the northern Moravia region in 1978-1987. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1992;36:141-52.
- Hosker HS, Lam CW, Ng TK, Ma HK, Chan SL. The prevalence and clinical significance of pulmonary infection due to non-tuberculous mycobacteria in Hong Kong. *Respir Med* 1995;89:3-8.
- Wayne LG, Sramek HA. Agents of newly recognized or infrequently encountered mycobacterial diseases. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:1-25.
- American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1-25.
- Urkiño JC, Montejo M, Aguirrebengoa K, Urra E, Aguirre C. Disease caused by *Mycobacterium kansasii* in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:120-5.
- Lillo M, Orengo S, Cernoch P, Harris RL. Pulmonary and disseminated infection due to *Mycobacterium kansasii*: a decade of experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:760-7.
- Repáraz J. Enfermedad por *Mycobacterium kansasii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:85-90.
- Dorronsoro I, Martín C, Cabodevilla B, Ojer M, Ruz A. Influencia del número de muestras estudiadas en el diagnóstico de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2000;18:215-8.
- Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology a guide for the level III Laboratory. US Department of Health and Human Services. PB 86-216546. Atlanta: Public Health Services, 1985; p. 123.
- Dorronsoro I, Urtasun I, Fontaneda A, García B, Elías C. Aislamiento de micobacterias oportunistas y su significado clínico. *Rev Diagn Biol* 1992;41:116-8.
- Klein JL, Corbett EL, Slade PM, Miller RF, Coker RJ. *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus co-infection in London. *J Infect* 1998;37:252-9.
- Corbett EL, Blumberg L, Churchyard GJ, Moloi N, Mallory K, Clayton T, et al. Nontuberculous mycobacteria: defining disease in a prospective cohort of South African miners. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:15-21.
- Shih JY, Hsueh PR, Lee LN, Wang HC, Yang PC, Kuo SH, et al. Nontuberculous mycobacteria isolates: clinical significance and disease spectrum. *J Formos Med Assoc* 1997;96:621-7.
- Contreras MA, Cheung OT, Sanders DE, Goldstein RS. Pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1998;137:149-52.
- Shafer RW, Sierra MF. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii*, and other nontuberculous mycobacteria in an area of endemicity for AIDS. *Clin Infect Dis* 1992;15:161-2.
- Van der Meer JT, Kerssemakers SP, van Steenwijk RP, Kuijper EJ. Infections with *Mycobacterium kansasii* in the Academic Medical Center in Amsterdam: the changing clinical spectrum since the start of the HIV epidemic. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:965-9.
- Pintado V, Gómez Mampaso E, Martín Davila P, Cobo J, Navas E, Quereda C, et al. *Mycobacterium kansasii* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:582-6.
- Echevarría MP, Martín G, Pérez J, Urkiño JC. Infección pulmonar por *Mycobacterium kansasii*. Presentación de 27 casos (1988-1992). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1994;12:280-4.
- Pang SC. *Mycobacterium kansasii* infections in Western Australia (1962-1987). *Respir Med* 1991;85:213-8.
- Lortholary O, Deniel F, Boudon P, Le Pennec MC, Mathieu M, Soilleux M, et al. *Mycobacterium kansasii* infection in a Paris suburb: comparison of disease presentation and outcome according to human immunodeficiency virus status. Groupe d'Etude Des Mycobacteries de la Seine-Saint-Denis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:68-73.
- Campo RE, Campo CE. *Mycobacterium kansasii* disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997;24:1233-8.
- Alcaide F, Richter I, Bernasconi C, Springer B, Hagenau C, Schulze Robbecke R, et al. Heterogeneity and clonality among isolates of *Mycobacterium kansasii*: implications for epidemiological and pathogenicity