

Micobacterias no tuberculosas en personas VIH positivas y en personas sin factores de riesgo a la infección

María del Pilar Crespo Ortiz, M.Sc.¹, Raúl Corral Prado, M.D., M.Sc.²,
Alberto Alzate, M.D.³

RESUMEN

Por la ubicuidad de las micobacterias no tuberculosas (MNTBs) en el ambiente y la alta prevalencia observada en VIH positivos cuya interpretación era confusa, se realizó un estudio para determinar la prevalencia de MNTBs en la población general y saber cuál era la naturaleza del hallazgo de MNTBs en VIH positivos. Se comparó un grupo de 101 individuos VIH positivos del Servicio Integrado de Enfermedades Infecciosas del Instituto de Seguro Social y 100 individuos controles sin riesgo para infección por VIH. En ambos grupos se tomaron muestras de jugo gástrico para tinción y cultivo. La prevalencia de micobacterias en los VIH positivos fue 7% así: TBC, 2%; y MNTBs, 5%. Las MNTBs aisladas fueron: *M. gordonae*, 2; *M. szulgai*, 1; *M. fortuitum*, 1; y *M. avium*, 1, todas tan sólo en el cultivo y en pacientes de estadio IV; sin embargo, apenas un caso se asoció con enfermedad. En los controles la prevalencia fue 6%: 1 micobacteria se encontró en el Ziehl Neelsen pero no se aisló en cultivo y las 5 restantes que se aislaron en cultivo, eran *M. szulgai*; ninguna se asoció con enfermedad. No se encontró asociación entre pH, mucosidad, celularidad, leucocitos y otras características del jugo gástrico en las muestras de pacientes con y sin MNTBs. Por consiguiente, se pudo concluir que la prevalencia de MNTBs fue igual tanto en VIH positivos como en el grupo de las personas con factores de riesgo a la infección, población general y bastante menor que la encontrada en un estudio previo. En los VIH positivos la presencia de MNTBs se asoció con estadios avanzados de la infección y con el consumo de antibióticos orales. El hallazgo de MNTBs obedece a una exposición al ambiente contaminado; por lo general se trata de colonizaciones y su significado clínico en individuos con infección por el VIH está supeditado a las condiciones inmunológicas del enfermo. La presencia de MNTBs se considera dentro del contexto clínico del paciente y amerita una evaluación detallada con estudios repetidos.

Palabras claves: Micobacterias no tuberculosas. Infección por VIH.

La existencia de las micobacterias no tuberculosas (MNTBs) se advirtió poco después que Koch describió el bacilo tuberculoso y se denominaron «micobacterias atípicas» para diferenciarlas de *Mycobacterium tuberculosis*; no obstante, eran típicos bacilos ácidoalcohol-resistentes inicialmente considerados como contaminantes ambientales o simples colonizantes. A partir de 1950 se reconocieron como patógenos poten-

ciales y como se objetó el nombre de «atípicas» de Timpe & Runyon, se adoptó el término de «micobacterias no tuberculosas o diferentes de tuberculosis,» que podría ser más aplicable, aunque la literatura se ha referido a uno u otro sin un consenso general. La clasificación de las micobacterias diseñada por Runyon, de acuerdo con sus características de crecimiento y pigmentación, ha sido la base fundamental para identificarlas y estudiarlas (Cuadro 1).

Cuadro 1
Clasificación de las MNTBs según Runyon

| | |
|-----------|---|
| Grupo I | Fotocromógenos: producen pigmento amarillo en presencia de la luz. P.e., <i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> . |
| Grupo II | Escotocromógenos: producen pigmento amarillo a naranja en la oscuridad. P.e., <i>M. scrofulaceum</i> , <i>M. gordonae</i> . |
| Grupo III | No fotocromógenos: no producen pigmento. P.e., <i>M. avium</i> . |
| Grupo IV | Rápidos crecedores: crecen en menos de una semana. P.e., <i>M. fortuitum</i> . |

El propósito inicial, en todo caso, fue recalcar la diferencia entre *M.*

1. Microbióloga, Fundación Valle del Lili, Cali.

2. Jefe del Servicio de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Seguro Social, Cali.

3. Profesor Titular, Departamento de Microbiología y Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Universidad del Valle, Cali.

tuberculosis y las MNTBs, que no es la capacidad para causar enfermedad severa, sino las diferencias en su hábitat, su vía de transmisión y la susceptibilidad a los agentes terapéuticos. **M. tuberculosis** es altamente contagioso, no se encuentra libre en la naturaleza, se transmite por contacto con un huésped infectado y es más susceptible a los antimicrobianos. Las MNTBs son ubicuas, generalmente se encuentran en muestras ambientales: suelo, agua, animales domésticos y salvajes, leche o alimentos. La transmisión persona a persona es muy rara, se adquieren por inhalación o ingestión y con frecuencia son resistentes a la mayoría de los agentes antituberculosos; además, se consideran como patógenos oportunistas.

Las MNTBs a nivel mundial se han considerado como causantes de un gran número de infecciones pulmonares y no pulmonares o diseminadas en individuos inmunocompetentes y sobre todo en inmunocomprometidos. En pacientes VIH positivos se ha visto un predominio de la infección en los más jóvenes mientras que en personas sin infección por VIH el mayor predominio de infección por MNTBs está en los mayores de 50 años. Sin embargo, en cuanto a sexo o a raza no se han observado diferencias estadísticamente significativas¹⁻⁴.

Las razones para este aumento en las infecciones por MNTBs no son muy claras y se pueden deber a distintos factores según la región geográfica, entre ellos: la baja prevalencia de infección por **M. tuberculosis**, el aumento de la eficiencia de los laboratorios para conocer, aislar e identificar este tipo de micobacterias, el alza en el número de individuos inmunosuprimidos a causa de la epidemia de SIDA y el aumento en la sobrevivencia de individuos con enfermedades de-

bilitantes como cáncer, diabetes, transplantes, tratamientos con corticoesteroides y enfermedades autoinmunes entre otras¹⁻⁴.

La interrelación entre el sistema inmune del huésped y la micobacteria se conoce relativamente en el caso de **M. tuberculosis**, donde la defensa del organismo radica sobre todo en la respuesta celular inmune. Esta interacción en el organismo produce el desarrollo de la respuesta de hipersensibilidad retardada; la respuesta celular inmune trae como resultado la formación de la lesión primaria en el pulmón y la positividad del individuo a la proteína pura derivada, PPD.

Sin embargo, en cuanto a la presencia de MNTBs como colonizantes no se sabe con exactitud cuál es el tipo de interacción entre el huésped y la micobacteria; no obstante se considera que debe ser más profundo que una simple colonización porque la exposición a ellas puede producir una respuesta intermedia a la PPD, que es un tipo de reacción cruzada pues hay antígenos comunes entre las micobacterias. Por ello la prevalencia de micobacterias MNTBs varía de acuerdo con la presencia de **M. tuberculosis**. En países donde la TBC es prevalente se podría ver disminuida la prevalencia de MNTBs o incluso «enmascarada» debido a que los linfocitos de memoria sensibilizados contra **M. tuberculosis** reaccionan y generan una respuesta protectora inmune celular contra otro tipo de micobacterias, entre ellas **M. avium** al cual el organismo ha estado expuesto; se ha visto que los linfocitos T alfa beta (a b)+ CD₄ CD₈ reconocen antígenos comunes a diferentes cepas de micobacterias en el contexto del HLA clase I⁵⁻⁸. Adicionalmente se han observado cambios en los patrones de susceptibilidad de **M. tuberculosis** atribuibles a la presencia de

ciertas especies de MNTBs⁹.

En individuos inmunosuprimidos como en el caso de los infectados con VIH, la susceptibilidad a la infección por micobacterias se ve claramente aumentada^{10,11}. En un estudio previo¹² se demostró que hay un aumento bastante marcado en la prevalencia de la TBC (6.5%) y en 27.7% de los VIH positivos se encontraron MNTBs, cuya mayoría se consideró como colonizantes. Sin embargo, en algunos casos las MNTBs desencadenaron enfermedad sistémica y fueron invasores de importancia. Durante este estudio y a raíz de la alta prevalencia de MNTBs en los VIH positivos, se estableció que los criterios de la American Thoracic Society (ATS) para determinar la relación entre MNTB y enfermedad no eran claros en los individuos VIH positivos. Es difícil poder determinar entre una colonización y la enfermedad, por ello es necesario realizar una adecuada relación clínico-microbiológica.

Debido a lo anterior, y por la ubicuidad de las MNTBs en el ambiente, se propuso realizar un estudio complementario para determinar la prevalencia de MNTBs en una población control y saber cuál es la naturaleza del hallazgo de MNTBs en VIH positivos. Esto con el fin de comprender cuál es la implicación de encontrar una MNTB en un individuo con infección por VIH y conocer su significado clínico real y saber cuándo es necesario aplicar una conducta profiláctica contra MNTBs, teniendo en cuenta que cuando se manifiesta la enfermedad, el tratamiento en la mayoría de los casos ya no es efectivo y el paciente se deteriora y muere.

METODOLOGÍA

Población de estudio. Conformada por un grupo de 101 individuos

VIH positivos y un grupo de 100 controles.

Población VIH positiva. Constituida por un grupo de 101 VIH positivos que acuden al Programa de SIDA del ISS, diagnosticados mediante ELISA de tercera generación, que se hace por duplicado. Estos sujetos se clasifican según su estadio clínico, de acuerdo con lo establecido por el CDC¹³. A cada paciente se le tomó una muestra de jugo gástrico y se le hizo una historia clínica completa.

Controles. Se trata de un grupo de 100 individuos, sin riesgo para la infección por VIH, bajo ningún efecto inmunosupresor y sin tratamientos antibióticos prolongados. Se incluyeron 44 (44%) personas hospitalizadas que requerían nutrición enteral en los que se pudo tomar una muestra de jugo gástrico; también se incluyeron 14 (14%) contactos de los VIH positivos y 42 (42%) que requerían procedimientos duodenales en los que se pudo obtener la muestra. A estos pacientes también se les elaboró una historia clínica breve.

Procedimientos

Jugo gástrico. En cada paciente se recogieron 10 ml de jugo gástrico; antes de colocarlo en el medio de decontaminación y transporte; se midió el pH y se registró el aspecto de la muestra. Luego se puso en fosfato trisódico al 10% y se centrifugó a 3000 g durante 45 minutos; del sedimento se hizo un extendido para la tinción de Ziehl Neelsen y simultáneamente se decontaminó con NaOH al 4% durante 2 minutos para inocular los medios Ogawa Kudoh y Md7H10 a 37° C y en atmósfera con CO₂. Se observaron los cultivos por 4 meses.

Identificación. En las cepas obtenidas se observó el tiempo de crecimiento y la formación de pigmento con el objeto de focalizar su identificación. Se realizaron las pruebas de

niacina, nitratos y catalasa a todas las cepas aisladas, para identificar MNTBs; según el caso, se utilizaron además otras pruebas bioquímicas como arilsulfatasa, crecimiento en NaCl al 4%, hidrólisis de Tween, crecimiento en MacKonkey sin cristal violeta y catalasa cuantitativa.

Análisis estadístico. Se calculó el tamaño de la muestra con el programa STATCALC Epi Info 5.01, con una confianza de 95% y un poder de 80%. En el análisis univariado se utilizaron promedios aritméticos y análisis de frecuencias. En el bivariado se utilizaron las pruebas estadísticas de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características de la población de estudio. De un total de 101 pacientes VIH positivos 93% eran hombres y 7% mujeres, con un promedio de edad de 34 años (rangos 22-67), la mayoría mestizos (64.7%). El grupo de controles lo conformaban 50% (50) mujeres y 50% (50) hombres con un promedio de edad de 35.5 años (rangos 7-80), la mayoría mestizos (86.6%). Por lo anterior, el grupo control fue diferente del VIH positivo en el sexo ($\text{Chi}^2 = 43.78$ $p = 0.000$ gl 1) y fue similar en edad ($t = 0.47$ $p > 0.05$ gl 199). La distribución por raza en la población VIH positiva fue 65 (64.7%) mestizos, 29 (28.4%) blancos y 7 (6.9%) negros, mientras que en los controles fue 52 (86.6%) mestizos, 1 (1.7%) blancos y 7 (11.7%) negros; en ambos grupos predominó la raza mestiza, con un predominio significativo en la población control ($\text{Chi}^2 = 8.34$ $p = 0.0038$).

Antecedentes. En cuanto a los antecedentes, en los VIH positivos 6 (5.9%) habían tenido transfusiones y

un total de 26 (25.5%) había hecho donaciones. Para infección pulmonar 15 (14.7%) de los VIH positivos tenían historia de haber presentado por lo menos una, entre ellas: pneumonías, 11 (73%); bronquitis, 2 (13%); y TBC, 1 (6%). Sólo refirieron infección pulmonar en su familia 9 (8.8%): pneumonías, 2 (22%); TBC, 6 (66%); y sin datos, 1 (12%).

En cuanto a la población control 18 (18%) de los controles fueron transfundidos. Lo anterior puede explicarse en vista de que en los controles se encontraban un componente de individuos hospitalizados, por lo general postquirúrgicos, en los que este antecedente fue significativamente mayor que en los VIH positivos ($\text{Chi}^2 = 5.85$ $p = 0.015$ gl 1). Sólo 14 (14%) refirieron haber hecho donaciones, lo que fue similar en controles y VIH positivos ($\text{Chi}^2 = 3.64$ $p = 0.05$ gl 1). Hubo infecciones pulmonares en 12 (12%): pneumonía, 7 (58.3%); bronquitis, 3 (25%); dificultad respiratoria, 1 (8.3%); y sin identificar, 1 (8.3%). En este aspecto tanto VIH positivos como controles fueron similares ($\text{Chi}^2 = 0.15$ $p = 0.69$ gl 1). De los controles, 13 (13%) refirieron antecedentes familiares de infección pulmonar: 12 (92%) TBC y 1 (8%) pneumonía. Este aumento en la exposición a TBC de los controles se debe a que se incluyeron algunos familiares y contactos de los VIH positivos en quienes antes se había diagnosticado TBC.

Hábitos. De los 101 individuos incluidos en el estudio, eran homosexuales, 40 (39.6%); bisexuales, 37 (36.3%); y heterosexuales, 24 (23.8%); fumadores, 45 (44.1%); y consumían regularmente alcohol (1 a 2 veces por semana), 34 (54.8%).

De los 100 controles 9 (9%) eran fumadores y 16 (16%) consumían alcohol de modo regular. Particular-

mente estos porcentajes fueron bajos para los controles porque en el grupo control se incluyeron algunos menores de edad (14 %).

Perfil clínico de la población de estudio. En el momento del estudio los pacientes VIH positivos presentaron diversos síntomas y signos que se podrían asociar con la infección por micobacterias; entre los más frecuentes: adenopatías, 50 (49.5%); cefalea, 49 (48.5%); tos, 48 (47.5%); fiebre, 41 (40.6%); pérdida de apetito, 41 (40.6%); diarrea, 35 (34.7%); expectoración, 32 (31.7%); y disnea, 27 (26.7%). De los signos y síntomas no asociados con micobacteriosis se encontraron frecuentemente mialgias, en 53 (52.5%); cambio de comportamiento, 67 (66.3%); y artralgias, 53 (52.5%). Del total de individuos VIH positivos, 95% tenían por lo menos algún síntoma.

En cuanto a las adenopatías, las más frecuentes fueron las cervicales (Cuadro 2).

Cuadro 2
Síntomas Asociados con la
Infección por MNTBs

| Síntomas | VIH + (%) | Grupo control (%) |
|--------------------|-----------|-------------------|
| Adenopatías | 50 (49.5) | 7 (7) |
| Cefalea | 49 (48.5) | 20 (20) |
| Tos | 48 (47.5) | 17 (17) |
| Fiebre | 41 (40.6) | - |
| Pérdida de apetito | 41 (40.6) | 15 (15) |
| Diarrea | 35 (34.7) | 10 (10) |

De los VIH positivos, 30 (29.7%) estaban bajo algún régimen antibiótico, mientras que en los controles sólo 6%; esta diferencia fue estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 17.6$ $p = 0.000$ gl 1).

Al aplicar los criterios del CDC para la clasificación por estadios clínicos del grupo de VIH positivos, se encontró que 43 (42.5%) pertenecían al estadio II o de portador asinto-

mático, 7 (6.9%) al estadio III o de linfadenopatía persistente y 51 (50.4%) al IV o SIDA. Muchos de estos pacientes (78%) se habían diagnosticado como VIH positivos durante los últimos 2 años.

En el momento del estudio las entidades clínicas concomitantes más frecuentes fueron candidiasis (8%), herpes (8%), neumonía (7%) y sarcoma de Kaposi (7%).

Calidad de la muestra. Durante el estudio se realizaron periódicamente controles de calidad, esto para los reactivos con el fin de demostrar posibles contaminaciones con MNTBs que se encontraran en el ambiente o en el agua; estos controles siempre fueron negativos. Adicionalmente, se hizo un muestreo pequeño del ambiente y alimentos del ISS para determinar si existían MNTBs en ellos, pero fueron negativos.

En cuanto a la muestra de jugo gástrico se analizaron las características de pH, mucosidad, presencia de leucocitos, celularidad y bacterias.

En los VIH positivos las muestras de jugo gástrico tenían un pH promedio de 5.5 (rangos 1-10); la mayoría, 87 % (86) eran mucoides, 9.9% (10) de aspecto purulento, 42.5% (43) presentaban leucocitos, 77% (78) con moderada celularidad y 89% (90) con bacterias. Adicionalmente se encontraron blastosporas compatibles con **Candida** en 28% de las muestras.

En el grupo control, el pH de jugo gástrico tuvo en promedio 4.8 (rangos 1-10); 51% eran mucoides, ninguno de aspecto purulento, sólo se observaron leucocitos en 22%; la mitad (53%) presentaron celularidad moderada y 39.8% tenían moderadas bacterias. Del total de muestras sólo en 8% se evidenciaron blastosporas.

En la muestra se observó diferencia en cuanto al pH, que era significativamente más alto en los VIH

positivos ($t = 1.94$ $p < 0.05$ gl 1) y las muestras de jugo gástrico de VIH positivos se caracterizaron por ser más mucoides ($\text{Chi}^2 = 25.45$ $p = 0.000$ gl 1) y purulentas ($\text{Chi}^2 = 8.43$ $p = 0.000$ gl 1). Se encontraron con frecuencia más leucocitos ($\text{Chi}^2 = 8.8$ $p = 0.003$ gl 1), bacterias ($\text{Chi}^2 = 22$ $p = 0.000$ gl 1) y mayor celularidad ($\text{Chi}^2 = 11.95$ $p = 0.0005$ gl 1) al comparar con los controles. La diferencia entre ambas poblaciones se marcó por el aislamiento o presencia de levaduras, que como era de esperarse fue significativamente mayor en la población VIH positiva ($\text{Chi}^2 = 11.9$ $p = 0.0005$ gl 1).

Presencia de micobacterias

VIH positivos. En los 101 individuos VIH positivos la prevalencia de micobacterias en jugo gástrico fue 7% (7): **M. tuberculosis**, 2 (2%); y MNTBs, 5 (5%). Sólo los 2 casos de **M. tuberculosis** se diagnosticaron tanto en el Ziehl Neelsen como en el cultivo. Las MNTBs se identificaron sólo en el cultivo.

Las MNTBs encontradas fueron: **M. gordonae**, 2; **M. szulgai**, 1; **M. avium**, 1; y **M. fortuitum**, 1. Sólo en uno de los pacientes con **M. gordonae**, hubo asociación con la sintomatología; en este enfermo se tomaron 2 muestras adicionales de jugo gástrico que fueron negativas; no obstante, el paciente se deterioró y luego murió.

De los pacientes con **M. tuberculosis** uno pertenecía al estadio II y el otro al IV; de los 5 pacientes con MNTBs todos eran del estadio IV y de sexo masculino.

En los pacientes con MNTBs los síntomas más frecuentes fueron tos, expectoración, diarrea y fiebre. La mayoría (4 de 5) estaban bajo régimen antibiótico oral por lo general con trimetopim sulfa; 2 de ellos además tomaban otros antibióticos. Se encontró una asociación significativa

entre ingerir antibióticos y la presencia de MNTBs ($\text{Chi}^2 = 6.78$ $p = 0.009$ gl 1). En 3 de estos pacientes también se obtuvo crecimiento de levaduras en el cultivo.

De los 5 casos, 4 se consideraron como colonizaciones y sólo uno como posible causante de enfermedad; esta persona murió varios meses después. Es importante anotar que se incluyeron 3 individuos en quienes durante un estudio anterior¹², hecho hace alrededor de 4 años, hubo aislamientos de MNTBs: 1 con *M. fortuitum* y *M. dierhoni* en 2 muestras; otro en una sola muestra con MAIS 6 y el tercero con una MNTB que no se pudo definir. Estos individuos estaban asintomáticos y no se trataron sino que se les hizo un seguimiento. Los pacientes incluidos en el presente estudio, fueron negativos, incluso después de tomarles varias muestras de jugo gástrico y su condición clínica era estable.

Población control. Es importante anotar que además de los controles de calidad que se hicieron para evidenciar contaminaciones con MNTBs externas, a los pacientes en los que se obtuvieron muestras por procedimientos duodenales, se hizo cultivo de los equipos y sustancias utilizadas y siempre fueron negativos.

En los 100 controles, se encontraron 6 micobacterias; apenas una fue positiva en el Ziehl Neelsen y 5 solamente en el cultivo. La que se observó en el Ziehl Neelsen no creció en cultivo por lo que no se pudo identificar, pero su morfología era de un bacilo ácidoalcoholresistente alargado y curvo. Las 5 (5%) MNTBs aisladas en cultivo correspondieron a *M. szulgai*. En estos individuos no se observaron síntomas en especial; uno de ellos tuvo adenopatías y 2 pérdida de apetito; ninguno tomaba antibióticos y en uno se aislaron levaduras. Ninguna de

estas personas tenía un cuadro clínico que se pudiera asociar con la presencia de *M. szulgai*.

Población VIH del estudio anterior (1991-1993). En el estudio anterior de búsqueda activa de micobacterias¹², realizado entre 1991 y 1993, las características de la población fueron: 155 VIH positivos, 96.1% hombres y 3.9% mujeres, con un promedio de edad de 32.9 años; 67 (43.2%) pertenecían al estadio II, 27 (17.4%) al III y 61 (39.4%) al IV o SIDA. En este grupo de VIH positivos se aislaron 33 cepas de MNTBs en jugo gástrico, correspondientes a 32 pacientes con una prevalencia de 20.6% de MNTBs. Casi todas se diagnosticaron en cultivo, sólo una en el Ziehl Neelsen. De estos pacientes, 15 (46.9%) con MNTBs se encontraban en el estadio II, 12 (37.5%) en el estadio IV y 5 (15.6%) en el III. Las MNTBs frecuentemente aisladas fueron 6 (18%) MAI y 6 (18%) *M. fortuitum* entre otras; sin embargo, una proporción importante 14 (42%) no se pudieron identificar.

Casi todos los VIH positivos (71%) se diagnosticaron en los dos últimos años del estudio. Del total de individuos incluidos en ese estudio 39.9% (61) tomaban por lo menos un antibiótico, y de los que salieron positivos para MNTBs 10 (31%) recibían por lo menos un antibiótico.

Al comparar los hallazgos del estudio actual con los del anterior¹² se observó que la prevalencia de MNTBs fue más baja, a pesar de que esta población presentaba condiciones generales parecidas, como el tiempo de diagnóstico ($\text{Chi}^2 = 1.31$ $p = 0.25$), sexo, edad y distribución por estadio clínico, además de un antecedente similar de regímenes antibióticos.

En los pacientes del estudio previo¹² en 1991 con MNTBs se observó un predominio del estadio II y no se observaron diferencias significantes en cuanto a la presencia o consumo de antibióticos comparados con los que no tenían MNTBs. De este total sólo se asociaron 3 con enfermedad, que murieron (Cuadro 3).

Cuadro 3
Comparación de los Estudios de Micobacterias en VIH Positivos y Controles

| | HIV positivos | | Grupo control 1995-1997 n= 100 |
|---------------------------------|------------------------------------|---|--------------------------------------|
| | 1991-1993 n= 155 | 1995-1997 n= 101 | |
| Hombres (%) | 149 (96.1) | 94 (93) | 50 (50) |
| Mujeres (%) | 6 (3.9) | 7 (7) | 50 (50) |
| Edad promedio (años) | 34.2 | 34 | 35.5 |
| Estadio clínico | | | |
| II (%) | 67 (43.2) | 43 (42.5) | - |
| III (%) | 27 (17.4) | 7 (6.9) | - |
| IV (%) | 61 (39.4) | 51 (50.4) | - |
| Prevalencia total micobacterias | 34.8% | - | - |
| MNTBs en JG (%) | 32 (20.6) | 5 (5) | 5 (5) |
| Estadio clínico predominante | II y IV | IV | - |
| MNTBs | MAI 18% <i>M. fortuitum</i> 18% | <i>M. gordonae</i> (2) <i>M. avium</i> (1) <i>M. fortuitum</i> (1) <i>M. szulgai</i> (1) | <i>M. szulgai</i> (5) |
| Régimen con Ab (%) | 10 (31) | 4 (80) | 0 |
| Asociación con enfermedad | 3 | 1 | 0 |

DISCUSIÓN

Del total de VIH positivos incluidos en el estudio, casi todos (93%) eran hombres con un promedio de edad de 34 años. A pesar de que cada vez es más frecuente la infección por VIH en heterosexuales, después de 4 años de haber realizado el primer estudio, sigue el predominio de la infección en homosexuales y bisexuales (63.7%); sin embargo, es de anotar que se ha visto un aumento importante en la cifra de heterosexuales, de 16.8% en el estudio de 1991 a 36.3% en el actual.

La población de controles y VIH positivos de este estudio fue semejante en edad y antecedentes salvo en el sexo y en la historia de transfusión. La prevalencia de micobacterias en general en VIH positivos fue 6.9% y en los controles de 6% sin encontrarse diferencia en ambos grupos. La presencia de MNTBs fue igual en VIH positivos y controles.

En los VIH positivos la presencia de MNTBs se asoció con el estadio IV y con el consumo de antibióticos. No se encontró asociación entre el pH, mucosidad, celularidad, leucocitos y otras características de la muestra en pacientes VIH positivos con y sin MNTBs. En comparación con el grupo control, se observó que los VIH positivos presentaban significativamente un mayor número de muestras mucoides, purulentas y con celularidad, leucocitos y bacterias aumentadas además de un alto porcentaje de blastosporas, mientras que en los controles fueron más frecuentes las muestras líquidas, de baja celularidad, bacterias y leucocitos con una baja cifra de blastosporas. Esto se puede explicar por la inmunosupresión y la cantidad de infecciones pulmonares asociadas y de otra etiología que pueden estar comprometidas en el cua-

dro clínico de los individuos VIH positivos.

La presencia igual de MNTBs en VIH positivos y controles sugiere que ambas poblaciones se hallan igualmente expuestas, como lo que ocurre con **M. tuberculosis** donde la susceptibilidad inmunológica del individuo es la principal mediadora del desarrollo de la enfermedad; sin embargo, según las condiciones de virulencia de **M. tuberculosis**, la enfermedad se hace más evidente. En el caso de las MNTBs, se pueden encontrar que éstas colonizan intermitentemente al individuo y guardan un estrecho equilibrio con el sistema inmune; sin embargo, hay una serie de factores que rompen este equilibrio y se ha visto que pueden facilitar la invasión más profunda de las MNTBs y causar enfermedad diseminada y grave. Entre estos factores están:

- a. Disminución en el recuento de CD₄ (<100/μl).
- b. Consumo de alcohol que facilita la colonización.
- c. Consumo de antibióticos.
- d. Disminución de la flora normal concomitante, en la región donde se coloniza.
- e. Invasión por cepas particularmente patógenas; además, se debe considerar ante todo la probabilidad de enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad por MNTBs es difícil por la posible contaminación de las muestras clínicas y los instrumentos y equipos de laboratorio, lo que puede ocasionar falsos positivos. Sin embargo, si el aislado no es una contaminación como en el caso del estudio actual, estas MNTBs sólo representan una colonización antes que una infección activa. Esta dificultad ha conducido al establecimiento de una serie de guías para determinar el significado clínico y poder diferenciar entre una contami-

nación, una colonización y enfermedad.

En los parámetros guías para el diagnóstico se debe considerar:

- a. El paciente debe tener una enfermedad compatible con los síndromes en los que están asociadas las MNTBs.
- b. Se deben excluir otras causas de enfermedad.
- c. La especie de micobacteria aislada es crucial pues hay algunas que se asocian sobre todo con enfermedad y se consideran invasores importantes y otras que por lo general se reconocen como frecuentes contaminantes ambientales.
- d. Tener en cuenta el origen y las condiciones del aislamiento, es decir, si se aíslan MNTBs de líquidos o cavidades estériles esto es significativo; si se aíslan de otro tipo de muestras, como esputo, se debe confirmar con más estudios.
- e. Cuando existe enfermedad, el cultivo es abundante y las MNTBs se aíslan repetidamente de las secreciones del cuerpo que se asocian con la sintomatología.
- f. Si es una enfermedad pulmonar debe haber evidencia de infiltrados visibles en la radiografía de tórax sin otra causa conocida o asociada^{2,4}.

No obstante, estos parámetros tienen una alta especificidad pero una baja sensibilidad porque en casos de individuos VIH positivos con infección pulmonar puede haber una radiografía con infiltrados y en algunos casos puede ser normal (en el estudio de 1991 sólo 4 de los 9 enfermos por MNTBs tenían radiografía con anomalía¹²; en estos casos se debe tener en cuenta el estado clínico del paciente. Así, en algunos estudios de personas inmunosuprimidas el hallazgo de un solo esputo positivo para MNTBs se correlaciona con la sinto-

matología asociada y se puede usar como indicador de las infecciones por MNTBs. Igualmente la especie de MNTB se debe considerar en la mayor o menor frecuencia de enfermedad, tal es el caso del hallazgo del complejo MAI, **M. kansasii** y **M. fortuitum** que están muy asociados con enfermedad¹⁵.

La colonización se facilita con la inmunosupresión o con enfermedad o infección concomitantes y esto puede progresivamente facilitar el desarrollo de la enfermedad. La ruta de adquisición de las micobacterias oportunistas es la mucosa bronquial o intestinal. En el caso del complejo MAI, la evidencia se inclina a pensar que el tracto intestinal es la principal vía y el tracto respiratorio es la segunda. Se conoce que la enfermedad diseminada por MAI es a veces precedida por una colonización del tracto gastrointestinal, 4 a 5 meses antes; en estos individuos se encuentra erosión de la mucosa intestinal y diarrea crónica. La diseminación ocurre en 33% de los pacientes con aislamientos en secreciones o en materia fecal en los 5 meses que siguen al hallazgo; en otro estudio se ha observado 75% en un año. No obstante no todo el que desarrolla enfermedad diseminada por MAI tiene antecedentes de colonización, sólo 25% a 36% por lo que se cree que las pruebas para descubrir estas colonizaciones no son lo suficientemente sensibles y tienen un valor predictivo negativo bajo o por otro lado, el hecho que son de carácter intermitente y dependen de las condiciones internas de microambiente, así como de la presencia de otras bacterias; son difíciles de demostrar y sólo se convierten en diseminadas cuando se altera o se rompe el equilibrio huéspedmicobacteria.

La irritación de la mucosa es un factor que favorece la diseminación;

el consumo de alcohol estimula y aumenta las colonizaciones. Una vez que la micobacteria está en el lumen intestinal, se une a los glóbulos rojos y probablemente a las células M y penetra con rapidez a la célula del epitelio intestinal, coloniza las placas de Peyer y puede estar en el hígado, el bazo y la sangre.

Según se evidenció en este estudio, factores como aclorhidria gástrica y el uso de antibióticos orales referidos por otros autores, se asociaron con las colonizaciones en VIH positivos. A pesar de que los factores del huésped contribuyen muchísimo a la colonización y diseminación, también hay cepas de MNTBs particularmente virulentas. Tal el caso del complejo MAI con variantes más agresivas que otras, con una mayor capacidad de adhesión y de ser invasivas; otro caso es el de **M. kansasii** que en apariencia presenta varios biotipos¹⁶.

La disminución en la prevalencia de micobacterias que se vio en este estudio comparado con el anterior¹² de 1991, puede obedecer a varias razones entre ellas: a) un número menor de pacientes analizados; b) la mayoría de los pacientes incluidos en el presente estudio pertenecían desde hace algún tiempo al programa y tenían una mayor prevención y educación hacia las enfermedades que los podían aquejar, pues por lo general se ve que la mayor frecuencia de TBC se obtiene de enfermos que recién ingresan al programa por urgencias y en los que la TBC es la entidad que hace el diagnóstico de infección por VIH.

Es de anotar que en el estudio previo¹² de 1991, las MNTBs se encontraron en pacientes del estadio II y III (62.4%) y sólo en 3 personas del estadio IV se consideró causante de enfermedad, porque estos individuos presentaban algunos aislamientos persistentes, enfermedad sin otra causa

atribuible, así como anomalías en la radiografía de tórax.

Aunque la presencia de pocos casos de MNTBs no permite concluir cuáles son las especies más frecuentes, es importante tener en cuenta que en los VIH positivos se aislaron **M. avium** y **M. fortuitum** que se han reconocido como causantes de enfermedad invasiva y, de otro lado, hay un componente importante de micobacterias pigmentadas, aunque a **M. gordonae** poco se atribuye enfermedad, mientras que de **M. szulgai** se sabe que ya está implicado. Aunque en el estudio de 1991 MAI y **M. fortuitum** fueron las que más se encontraron, sin embargo, 42% de las cepas no se pudieron identificar¹².

En los controles apenas se observaron micobacterias pigmentadas y sólo **M. szulgai** aunque en número muy pequeño para sacar conclusiones. Se puede decir que en apariencia hay un aumento de cepas de MNTBs pigmentadas, que se obtienen con facilidad del ambiente. En estudios hechos en otros países¹⁷⁻¹⁸ se ha visto prevalencia altísima de aislados de **M. kansasii** (1.5% a 1.9%) y **M. xenopi** (35% a 50%) en agua en Checoslovaquia, de **M. malmoense** en Escocia y MAI en USA y Finlandia (35%). Así, pues, a nivel mundial la población general está permanentemente expuesta y colonizada por MNTBs, y esto hace que se encuentren dentro de la flora normal del organismo.

Si los individuos normales se sensibilizan a los antígenos de una micobacteria avirulenta debido a este contacto, cuando se enfrenten a una cepa virulenta, es posible que a la reacción inicial de inmunidad siga un estado de anergia que permita que la infección prosiga y se establezca en los tejidos linfoides asociados con el intestino (placas de Peyer, etc.) que la pueden controlar. Esto eventualmente, da

origen a un estado de tolerancia inmune que puede interferir con la respuesta celular inmune ante cualquier infección diseminada producida por estos microorganismos en un individuo cuando contrae la infección por VIH. Este suceso se potencializa cuando el recuento de CD₄ desciende y de esta manera aun cepas de baja virulencia pueden producir lesiones locales en estos tejidos linfoides y pueden progresar debido al deterioro en la respuesta celular inmune¹⁹.

La inclusión de sujetos del estudio de 1991, como colonizados por MNTBs, que no se evidenciaron de nuevo y su aparente relativo buen período de sobrevivencia, indica que estas colonizaciones pueden ser intermitentes y sólo adquieren importancia de acuerdo con las condiciones inmunológicas y clínicas del paciente, como se mencionó antes¹². Sólo uno de estos individuos incluidos en este estudio, con antecedentes de colonización, murió por otras causas.

CONCLUSIONES

1. Se observó una prevalencia igual de MNTBs en VIH positivos y controles.
2. Las colonizaciones en sujetos VIH positivos se asociaron con el estadio IV de la infección y con el consumo de antibióticos de una manera significativa.
3. En VIH positivos de manera especial vuelven a aparecer el complejo MAI y *M. fortuitum*, catalogados como buenos invasores.
4. En la población control sólo se observaron cepas de MNTBs pigmentadas (*M. szulgai*), sin asociación clínica.
5. La presencia de MNTBs obedece a una exposición al medio contaminado y por lo general se trata de

colonizaciones temporales o intermitentes; su significado clínico está supeditado a las condiciones inmunológicas del enfermo y a la conservación del equilibrio MNTBs-huésped. Que dentro de los factores que pueden facilitar las colonizaciones son: estadio avanzado de la enfermedad, aclorhidria gástrica y los regímenes con antibióticos orales. La presencia de MNTBs en VIH positivos se debe considerar dentro del contexto clínico del paciente, y amerita una evaluación más detallada con estudios repetidos donde además de aislar la MNTB, se debe considerar:

- a. Si se aísla de sitio estéril, seguramente tiene un significado clínico.
- b. Si el cultivo es abundante y se asocia directamente con enfermedad clínica.
- c. Si su presencia se encuentra en pacientes debilitados con recuentos muy bajos de CD₄ (< 100/μl).
- d. Si se asocia con síntomas y radiografía de tórax anormal, sin otra causa conocida.
- e. Si al mismo tiempo se encuentra con otra entidad clínica, en cultivos repetidos y abundantes y si el paciente muestra deterioro a pesar del tratamiento de la enfermedad concomitante.

Los anteriores serían los casos donde es aconsejable tomar decisiones terapéuticas.

Por el alto porcentaje de aislamientos de MNTBs en el estudio anterior¹² de 1991 se planteó la posibilidad de una profilaxis temprana en los pacientes colonizados; sin embargo, ese alto porcentaje obedecía a una búsqueda activa y a colonizaciones intermitentes, por lo que sólo se debe considerar la profilaxis o tratamiento cuando el recuento de CD₄ es bajo y las condiciones del paciente así lo indiquen. En esta investigación no se

hicieron recuentos de CD₄ pero se acepta en la literatura que por las implicaciones de morbimortalidad de la enfermedad por MNTB, sobre todo por *M. avium*, en general se debe efectuar profilaxis en los pacientes VIH positivos cuando los recuentos descienden a 75 células CD₄/ml o menos. Se considera de manera especial el uso de macrólidos, en particular claritromicina. La aplicación de la profilaxis tiene una eficacia de 50% a 70% y mejora de manera importante la calidad de vida de las personas con un aumento en la sobrevida de 26% a 32%^{20,21}.

SUMMARY

Immunosuppression caused by HIV infection increases the susceptibility to mycobacterial infection and disease. Due to a high prevalence of NTM in the environment, their presence in HIV infected individuals is not completely understood. To determine the clinical significance and real implications of NTM in HIV infected individuals, the prevalence of NTM in the general population compared with HIV infected individuals was analyzed. We studied 101 HIV positive individuals attended in Infection Service of Social Security and 100 non infected individuals. Gastric aspirates were processed for stain and culture in Ogawa Kudoh and Md 7H10 media. The prevalence of NTM in HIV positives was 7%: 2% TB and 5% NTM: 2 *M. gordonae*, 1 *M. szulgai*, 1 *M. fortuitum* and 1 *M. avium*. NTM were isolated only in cultures, in IV stage HIV infected patients, one case was associated with disease. In the control group NTM prevalence was 6%, one mycobacterial isolate non identified and 5 isolates of *M. szulgai*, in this group there was no association with disease.

In HIV infected patients there was no correlation with pH, presence of epithelial cells, leucocytes and mucus and the presence of NTM. However NTM were more frequently isolated in HIV infected with an oral antibiotic regimen. Summarizing, in this study the prevalence of NTM was low and it was similar in control and HIV infected persons. NTM in HIV infected were associated with an advanced infection stage and the use of oral antibiotics. NTM are found in the environment and repeatedly they are colonizing in absence of clinical disease, however the clinical significance in HIV infected people must be considered depending of the immune status of patient and clinical stage of infection. Due to the frequent transient colonization by NTM, the beginning of the prophylaxis and therapy in HIV infected with NTM will be considered depending of several factors such as: source and species of mycobacterial isolates, frequency and inoculum, presence of symptoms, CD₄ lymphocytes count (< 100), the exclusion of other pathogens clinically associated and further study.

REFERENCIAS

- Sanders WE, Horowitz EA. Other mycobacterium species. In Mandell GL, Benneth JE, Dolin R. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. New York; Churchill Livingstone. 1995. Pp. 1914-22.
- Choudhri S, Manfreda J, Wolfe J, Parker S, Lung R. Clinical significance of nontuberculous mycobacteria isolates in a Canadian Tertiary Care Center. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 128-33.
- Haulik JA, Horsburgh R, Metchock B, et al. Disseminated **Mycobacterium avium** complex infection: Clinical identification and epidemiology trends. *J Infect Dis* 1992; 165: 577-80.
- Horsburgh CR. **Mycobacterium avium** complex infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1991; 9: 1332-38.
- Grange JM. Infection and disease due to the environmental mycobacteria. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1987; 81: 179-82.
- Okello DO, Sewankambo N, Goodgame R, et al. Absence of bacteremia with **Mycobacterium avium-intracellulare** in Ugandan patients with AIDS. *J Infect Dis* 1990; 162: 208-10.
- Thomssen H, Ivanyin J, Espitia C, Arya A, Londei M. Human CD₄-CD₈ alpha beta + t-cell receptor T cells recognize different mycobacteria strains in the context of CD1b. *Immunology* 1995; 85: 33-40.
- Wolinsky E. Mycobacterial diseases other than tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1-12.
- Belsey MA, Miller MC, LeBlanc DR, et al. *The incidence of mycobacteria infection as measured by skin test sensitivity in two areas of Colombia*. ICMRT Tulane University/Universidad del Valle. New Orleans, Annual Progress Report, March, 1969.
- Horsburgh CR. Progression to disseminated infection in HIV infected persons colonized with mycobacteria other than tuberculosis (MOTT). *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: L 279.
- Sack JB. Disseminated infection due to **Mycobacterium fortuitum** in a patient with AIDS. *Rew Infect Dis* 1990; 5: 961-63.
- Crespo MP, Corral RH, Alzate A, et al. El diagnóstico de la infección por micobacterias en individuos VIH positivos. *Colombia Med* 1994; 25: 86-91.
- Valerti WM. *HIV/AIDS. Effective case management in managed health care*. 1992. 100 pp.
- Bass JB, Farer LS, Hopewell PC, et al. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-35.
- Inderlied CB, Kemper CA, Bermúdez LE. The **Mycobacterium avium** complex. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 266-310.
- Slosarek M, Kubin M, Pokorny J. Water as a possible factor of transmission in mycobacterial infections. *Cent Eur J Public Health* 1994; 2: 103-05.
- Bollert FG, Watt B, Greening AP, Crompton GK. Non tuberculous pulmonary infections in Scotland: a cluster in Lothian? *Thorax* 1995; 50: 188-90.
- Von Reyn CF, Waddell RD, Eaton T et al. Isolation of **Mycobacterium avium** complex from water in the United States, Finland, Zaire, and Kenya. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 3227-30.
- Collins FM. Mycobacterial disease, immunosuppression, and acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 360-77.
- Chaisson RE. MAC prophylaxis and therapy. XI Int'l AIDS Conference. *AIDS Reader* 1996; Supp 6A.
- Ferri RS, Witt RL, Sharp VL. MAI Prophylaxis recommended. *Clin Rev* 1996; 6: 129-30.