

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM KANSASII* Y *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH*

J. Hernández Borge, J. Canueto Quintero*

Unidad de Neumología. Unidad de Enfermedades Infecciosas*. Servicio de Medicina Interna. Hospital Punta de Europa. Algeciras

RESUMEN

OBJETIVOS: Comparar la epidemiología, formas de presentación, diagnóstico y evolución de la infección por *Mycobacterium kansasii* (MK) y *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) en pacientes infectados por el VIH, así como la supervivencia tras el diagnóstico tratando de aclarar si el tipo de micobacteriosis es un factor pronóstico.

MÉTODO: Estudio multicéntrico en siete Hospitales del S.A.S. Por cada MK (25 pacientes) se seleccionaron tres pacientes con MTB. El diseño para la valoración de las diferencias entre ambas micobacteriosis fue el de un estudio caso-control, utilizándose un estudio de cohortes para la valoración de la evolución y supervivencia de ambos grupos de pacientes.

RESULTADOS: Las variables que en el análisis multivariante se asociaron a *M. kansasii* fueron la ausencia de adicción a drogas por vía parenteral : *odds ratio*: 0,08 (IC 95 %: 0,008-0,92) y de adicción a drogas por vía parenteral activa: *odds ratio*: 0,07 (IC 95 %: 0,01-0,61) así como la ausencia de un patrón radiológico intersticial: *odds ratio*: 0,05 (IC 95 %: 0,006-0,55); y la presencia de: diagnóstico previo de SIDA :*odds ratio*: 40,1 (IC 95 %: 5,3-299), patología respiratoria previa :*odds ratio* 4,9 (IC 95 %: 0,87-28,2), patología coincidente: *odds ratio* 23,9 (IC 95 % 2,9-192,4) y presencia de disnea: 23,1 (IC 95 %: 2,9-192,4). La mortalidad en el grupo *M. kansasii* (52%) fue mayor que en el de tuberculosis (25,4%) debido, fundamentalmente, a la mayor mortalidad no relacionada con la micobacteria. En el análisis

COMPARATIVE STUDY OF *MYCOBACTERIUM KANSASII* AND *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* INFECTION IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS INFECTED PATIENTS

SUMMARY

OBJECTIVES: To compare the epidemiology, clinical features, diagnostics methods and outcome between *Mycobacterium kansasii* (MK) and *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection in HIV infected patients, and the survival after the diagnosis to evaluate if the type of mycobacteria was a prognostic factor.

METHODS: Multicenter study in seven Hospitals of Andalucía. Each patient infected with MK (25) was matched with three patients with MTB infection. A case-control study was used to assess the differences between the two infections and a cohort study to assess the outcome and survival.

RESULTS: In the multivariate analysis, factors associated with MK infection were not to be a Intravenous Drug User (IDU): *odds ratio*: 0,08 (CI 95 %: 0,008-0,92) , not to be a current IDU: *odds ratio*: 0,07 (CI 95 %: 0,01-0,61) as well as the absence of interstitial infiltrate on chest radiograph: *odds ratio*: 0,05 (CI 95 %: 0,006-0,55); and previous AIDS diagnosis :*odds ratio*: 40,1 (CI 95 %: 5,3-299), preexisting lung disease :*odds ratio* 4,9 (CI 95 %: 0,87-28,2), concurrent disease: *odds ratio* 23,9 (CI 95 % 2,9-192,4) and a history of dyspnea: 23,1 (CI 95 %: 2,9-192,4). In patients infected with MK mortality was higher

Recibido: 29 de diciembre de 2002. Aceptado: 15 de marzo de 2003.

Correspondencia:

Dr. Jacinto Hernández Borge

Urbanización Vistahermosa. Avda de América, 149. Algeciras

Teléfono: 956 651 681

Correo electrónico: Jacinto.Borge@teleline.es

* Tesis premiada en el XXIX Congreso Neumosur.

sis multivariante el tipo de micobacteria no fue un factor pronóstico independiente de la mortalidad de los pacientes.

CONCLUSIONES: Las enfermedades por *M. kansasii* y *M. tuberculosis* presentaron unos datos clínicos y radiológicos similares pero su epidemiología y pronóstico fueron diferentes. *M. kansasii* tiene una mayor relación con el grado de inmunodepresión y con la evolución de la enfermedad por el VIH que la tuberculosis

Palabras clave:

- *Mycobacterium kansasii*.
- *Mycobacterium tuberculosis*.
- Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
- Factores pronósticos.

(52%) than in patients with tuberculosis (25,4%) because, mainly, the higher mortality not related to mycobacteria. Cox proportional hazard analysis showed that the type of mycobacteria doesn't was a prognostic factor on survival.

CONCLUSIONS: The clinical and radiographic features of MK and MTB were similar but their epidemiology and outcome were different. *M. kansasii* was more related to the state of immunosuppression and the outcome of the HIV infection, than tuberculosis.

Key words:

- *Mycobacterium kansasii*.
- *Mycobacterium tuberculosis*.
- Human Immunodeficiency Virus.
- Pronostic factors.

INTRODUCCIÓN

La patología producida por micobacterias atípicas (MA) ha cambiado radicalmente tras la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque en 1987 un trabajo señaló que la enfermedad diseminada por *Mycobacterium kansasii* (MK) fue criterio definitorio de SIDA en sólo un 0,2% de los pacientes en EE.UU.¹, estudios más recientes han puesto de manifiesto que, tras el *Mycobacterium avium complex*, es la segunda micobacteria atípica causante de enfermedad en pacientes infectados por el VIH^{2,3,4,5}. La enfermedad suele presentarse en estadios avanzados de la inmunodeficiencia coincidiendo generalmente con cifras de CD4 inferiores a 100 células/mcl y con criterios previos de SIDA^{4,5,6}. En estos pacientes el tracto respiratorio continúa siendo la localización más frecuente, sin embargo en un 40% de los mismos se presenta en forma de enfermedad diseminada^{2,4,7,8}.

La mayor parte de los trabajos que han examinado el binomio MK-VIH²⁻¹⁵, son estudios descriptivos de tipo retrospectivo centrados en aspectos como la epidemiología, manifestaciones clínicas, hallazgos radiográficos y métodos de diagnóstico. La indicación de tratamiento, la valoración de la respuesta al mismo y el seguimiento de los pacientes ha sido heterogéneo e incompleto. Estos hechos unidos al escaso número de pacientes de algunos trabajos hacen difícil extraer conclusiones de los mismos. Por otro lado, a pesar de que estudios previos^{16,17}, en pacientes no infectados por el VIH, han encontrado numerosas similitudes-tanto en síntomas como en hallazgos radiográficos- entre *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), no existen trabajos que hayan comparado la epidemiología, formas de presentación, diagnóstico y evolución de ambas micobacteriosis en pacientes infectados por el VIH. Estas son las razones para la realización del presente estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

A. POBLACIÓN Y DISEÑO

Serie de pacientes infectados por el VIH diagnosticados de enfermedad por MK durante el periodo de estudio (enero 1995- julio 1998) y recogidos de forma multicéntrica en siete Hospitales del S.A.S. (H. Virgen del Rocío, H. Virgen Macarena, H. Reina Sofía, H. Puerto Real, H. Carlos Haya, H. Punta Europa y H. Juan Ramón Jiménez). Por cada MK se seleccionaron tres pacientes infectados por el VIH diagnosticados de tuberculosis, identificados en función a la proximidad al diagnóstico de cada MK y procedentes del mismo hospital. Para la valoración de las diferencias entre ambas micobacterias se usó un estudio caso-control, valorando la evolución y supervivencia con un estudio de cohortes.

Las variables recogidas fueron: edad, género, grupo de riesgo para la infección por el VIH, drogadicción activa en el momento del diagnóstico, fecha de diagnóstico de la infección por el VIH, estadio de la infección por el VIH previo al diagnóstico de la micobacteriosis (CDC año 1993¹⁸, considerándose SIDA los estadios C1, C2 y C3), fecha de diagnóstico de SIDA, patología previa al diagnóstico de la enfermedad por micobacterias, estancia hospitalaria (en días), tiempo (en días) desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico, síntomas clínicos (fiebre, tos, expectoración purulenta, hemoptisis, disnea, dolor pleurítico, sudoración, pérdida de peso [$>10\%$ peso corporal], síntomas extrapulmonares), alteraciones en la exploración clínica (hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías periféricas, lesiones cutáneas, supuración de partes blandas, inflamación articular y otras alteraciones), alteraciones en la radiografía de tórax (infiltrados alveolares, intersticiales, distribución radiográfica de las lesiones, cavitación/es, adenopatías hiliares y/o mediastínicas, derrame pleural, afectación uni o bipulmonar.), hallazgos de otras técnicas de imagen (TAC y ecografía), patología coincidente con el diagnóstico de la micobac-

TABLA 1
ANÁLISIS UNIVARIADO: VARIABLES CUANTITATIVAS

Factor	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>p</i>	D.M. (IC al 95%)*
Edad (años) &	33 (29-35,5)	32 (28-37)	0,57	
Meses tras diagnóstico de infección por el VIH ¶	49,2 (39,5)	71,9 (46,5)	0,053	22,7 (1,67-43,74)
Meses tras diagnóstico de SIDA &	0 (0)	7,07 (1,4-34)	<0,0005	
Número de procesos previos &	0 (0-1)	2 (1-2,5)	<0,0005	
Días hasta diagnóstico &	21 (15-30)	30 (21-31)	0,021	
Estancia hospitalaria (días) &	19 (12-30)	15 (11-30)	0,471	

& Distribución no normal. Valores expresados: Mediana (percentil 25-75%). Test empleado: U de Mann-Whitney.

¶ Distribución normal. Valores expresados: Media (desviación estándar). Test empleado: t de Student.

* D.M.: Diferencia de medias con intervalo de confianza al 95%

TABLA 2
ANÁLISIS UNIVARIADO: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD
POR *MYCOBACTERIUM KANSASII* RESPECTO A LA TUBERCULOSIS

Factor	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. kansasii</i>	<i>P</i>	OR* (I. C. al 95%)
Género femenino	8 (10,7%)	7 (28%)	0,035	3,25 (1,04-10,18)
UDVP	67 (89,3%)	18 (72%)	0,035	0,30 (0,09-0,96)
Drogadicción activa	32 (42,7%)	5 (20%)	0,042	0,33 (0,11-0,99)
Diagnóstico previo de SIDA	17 (22,7%)	19 (76%)	<0,0005	10,8 (3,72-31,34)
Patología previa	32 (42,7%)	20 (80%)	0,001	5,37 (1,82-15,85)
Patología respiratoria previa	13 (17,3%)	12 (48%)	0,002	4,4 (1,64-11,8)
NPC previa	5 (6,7%)	5 (20%)	0,054	3,5 (0,92-13,3)
Patología coincidente	12 (16%)	11 (44%)	0,012	4,12 (1,51-11,23)
CD4<50c/mcl	28 (37,3%)	15 (60%)	0,047	2,51 (0,99-6,36)

UDVP: usuarios de drogas por vía parenteral; NPC: neumonía por *Pneumocystis carinii*.

* Odds ratio (intervalo de confianza al 95%)

teriosis (oportunistas y no oportunistas), datos de laboratorio (hemoglobina [g/dl], leucocitos [células/mcl], neutrófilos [células/mcl], plaquetas [células/mcl], linfocitos totales y linfocitos T CD4 [células/mcl], bilirrubina total [mg/dl], AST [UI/l], ALT [UI/l], GGT [UI/l], LDH [UI/l], fosfatasa alcalina [UI/l], proteínas totales [g/dl], gammaglobulinas [g/dl]).

En cuanto a los datos microbiológicos se recogieron todas las muestras positivas y su localización. El grado de diseminación de la micobacteriosis consideró las siguientes categorías: pulmonar, extrapulmonar o diseminada. Se recogieron los regímenes terapéuticos y la evolución inicial de los pacientes.

Tras el alta hospitalaria los pacientes fueron seguidos trimestralmente hasta el fin del estudio (diciembre de 1999). Se recogieron las siguientes variables durante el seguimiento: fecha de finalización del tratamiento, cumplimentación global mismo (correcta o incorrecta), patología tras el diagnóstico de la micobacteriosis, evolución definitiva de la micobacteriosis (curación, infección controlada, pérdida, fracaso terapéutico, recidiva, abandono terapéutico y muerte sin tratamiento), fecha de la última evolución y situación del paciente en ese momento (vivo, muerte en relación con la micobacteriosis, muerte por causas distintas de la micobacteriosis y paciente perdido antes de la fecha límite del seguimiento). Con estos datos se definió el tiempo de seguimiento de cada paciente (en días) como el tiempo transcurrido entre el ingreso hospitalario en el que se diagnosticó la micobacteriosis y la fecha límite del seguimiento (salvo muerte o pérdida).

Para el diagnóstico de enfermedad por MK se utilizaron los criterios de la American Thoracic Society (ATS) de 1997¹⁹. Dentro del grupo de pacientes con tuberculosis sólo se incluyeron en el estudio aquellos con formas iniciales de la enfermedad. El aislamiento de las micobacterias se realizó mediante cultivo en medio de Lowenstein-Jensen y su identificación se basó en técnicas de ADN (Accuprobe, GenProbe Inc; San Diego, CA, USA).

B. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio descriptivo de las variables previamente descritas en ambos grupos (MK y MTB), las variables cuantitativas se expresaron con la media y su intervalo de confianza al 95% si mostraban a una distribución normal o con la mediana y el percentil 25%-75% en caso contrario. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes.

Para la identificación de las características diferenciales en ambos grupos se procedió en dos pasos. Se realizó un análisis estadístico univariado para valorar la posible asociación de cada variable con la presencia de enfermedad por MK o MTB. Para ello se utilizó el test de chi-cuadrado (o el exacto de Fischer) para variables cualitativas, y la t-Student para muestras independientes para variables cuantitativas. Las variables cuantitativas que no se ajustaron a una distribución normal se

analizaron con la U de Mann Whitney. Posteriormente se realizó un análisis estadístico multivariado construyendo un modelo de regresión logística múltiple en el que se introdujeron aquellas variables que habían mostrado significación ($p < 0,05$) estadística en el estudio univariado además de las que se consideraron de importancia clínica a la vista de estudios previos^{3-5,20-22}. La elección del modelo finalista se basó en su sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC.

Para el análisis de la supervivencia se empleó el método de Kaplan-Meier, comparando las supervivencias de ambos grupos (MK y MTB) de forma global, mediante el test log-rank. Posteriormente se compararon las supervivencias en varios subgrupos de pacientes definidos de acuerdo con las siguientes variables: linfocitos CD4 (mayor vs menor a 50 células/mcl); drogadicción activa en el momento del diagnóstico de la micobacteriosis; patología previa o coincidente con la micobacteriosis; grado de diseminación; patología oportunista posterior al diagnóstico de la enfermedad por micobacteria, y valoración definitiva del tratamiento (curación vs abandono-recaída o fracaso terapéutico). Estas variables fueron seleccionadas tras revisar la literatura y considerar que podían ser factores pronósticos de la supervivencia en los pacientes estudiados^{1-7, 9-11, 14, 23-30}.

Para evaluar el efecto que el tipo de micobacteriosis tuvo en la supervivencia de los pacientes se realizó un análisis multivariante mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se incluyeron, junto a la variable de interés (MK vs MTB), aquellas que podían resultar confusoras por lo que se utilizaron las mismas variables previamente descritas en el análisis univariado estratificado. Se empleó un procedimiento de regresión por pasos hacia atrás. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 10.0.

RESULTADOS

El estudio incluyó 25 pacientes con MK y 75 con tuberculosis. De los pacientes con MK, 18 fueron hombres (72%), con una mediana de edad de 32 años (percentil 25-75%: 28-37). En 18 casos (72%) la forma de adquisición de la infección por el VIH fue la adicción a drogas por vía parenteral. Diecinueve pacientes (76%) cumplieron criterios clínicos de SIDA de forma previa a la enfermedad por micobacteria. La aparición de la misma ocurrió 72 meses (IC al 95%: 52,5-91,2) tras el diagnóstico de la infección por el VIH, mientras que la mediana entre el diagnóstico de SIDA y la aparición de la micobacteriosis fue de 7 meses (percentil 25-75%: 1,4-34: 30). Veinte pacientes (80%) habían tenido patología previa al diagnóstico del MK, destacando los procesos respiratorios en 12 (48%). Once pacientes (44%) sufrieron, de forma coincidente, otros procesos patológicos.

Los síntomas más frecuentes fueron de origen respiratorio y general, aunque la hemoptisis fue infrecuente (8%).

TABLA 3
ANÁLISIS UNIVARIADO: FORMAS DE DIAGNÓSTICO Y PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD
POR *MYCOBACTERIUM KANSASII* RESPECTO A LA TUBERCULOSIS

Factor	<i>M. tuberculosis</i>	<i>M. kansasii</i>	P
Diagnóstico por esputo	57 (76%)	20 (80%)	0,68
Baciloscopia positiva en esputo *	46 (80,7)	13 (65%)	0,15
Diagnóstico por muestra respiratoria &	63 (84%)	22 (88%)	0,75
Aislamientos en múltiples localizaciones †	12 (16%)	3 (12%)	0,75
Forma extrapulmonar/diseminada	32 (42,7%)	7 (28%)	0,19

* Este análisis se realizó sobre 20 casos de *M. kansasii* y 57 de tuberculosis con cultivos positivos en esputo.

& Incluyendo esputo y otras muestras respiratorias invasivas (BAL y BAS).

† Incluyendo aislamientos pulmonares y extrapulmonares.

TABLA 4
ENFERMEDAD POR *MYCOBACTERIUM KANSASII* FRENTE A LA TUBERCULOSIS.
VARIABLES INCLUIDAS AL FINAL DEL PROCEDIMIENTO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA
(MÉTODO DE EXCLUSIÓN SECUENCIAL)

Factor	B (E. E.)	P	Odds Ratio
Adicción a drogas	-2,41 (1,19)	0,029	0,08 (0,008-0,92)
Drogadicción activa	-2,53 (1,04)	0,0049	0,07 (0,01-0,61)
Diagnóstico previo de SIDA	3,69 (1,02)	0,00005	40,1 (5,3-299)
Patología respiratoria previa	1,6 (0,88)	0,057	4,9 (0,87-28,2)
Patología coincidente	3,17 (1,06)	0,0003	23,9 (2,9-192,4)
Disnea	3,14 (1,17)	0,001	23,1 (2,3-137,1)
Infiltrados intersticiales	-2,81 (1,14)	0,002	0,05 (0,006-0,55)
Constante	-1,79 (0,98)	0,06	

E. E.: error estándar.

TABLA 5
ANÁLISIS UNIVARIADO: CARACTERÍSTICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
POR *MYCOBACTERIUM KANSASII* FRENTE A TUBERCULOSIS

Factor	<i>M. kansasii</i>	<i>M. tuberculosis</i>	p
Muerte precoz por micobacteria	5 (20%)	7 (9,3%)	0,16
Patología posterior al diagnóstico	8 (32%)	25 (33,3%)	0,9
Patología oportunista posterior al diagnóstico	7 (28%)	12 (16%)	0,18
Cumplimiento correcto del tratamiento	21 (84%)	57 (76%)	0,4

TABLA 6
RESULTADOS AL FINAL DEL TRATAMIENTO Y ESTADO DE LOS PACIENTES AL FINAL DEL ESTUDIO.
DIFERENCIAS SEGÚN EL TIPO DE MICOBACTERIOSIS

Variable	<i>M. kansasii</i>	<i>M. tuberculosis</i>	P
Curación/infección controlada	16 (64%)	48 (64%)	
Abandono/recaída	6 (24%)	20 (26,7%)	0,91
Fracaso terapéutico	3 (12%)	7 (9,3%)	
Pérdidos al final del estudio	3 (12%)	11 (14,7%)	
Muertos por micobacteria	5 (20%)	11 (14,7%)	
Muertos por otra causa	8 (32%)	8 (10,7%)	0,05
Vivos	9 (36%)	45 (60%)	

Ningún paciente estuvo asintomático en el momento del diagnóstico y sólo dos presentaron síntomas extrapulmonares. La mediana de linfocitos CD4 en el momento del diagnóstico fue de 20 células/mcl (percentil 25-75%: 5-102). La radiografía de tórax fue normal en seis pacientes (24%) y patológica en los restantes. Predominaron los infiltrados de tipo alveolar (60%) y un 32% de los enfermos mostraron lesiones cavitadas.

La principal fuente de aislamiento fue el esputo (80%) y los ganglios linfáticos (20%). En tres pacientes (12%), se obtuvieron aislamientos en múltiples localizaciones. En cuanto a las localizaciones, se consideraron formas pulmonares 18 casos (72%), extrapulmonares tres (12%) y cuatro fueron formas diseminadas (16%).

Cinco pacientes (20%) fallecieron durante el ingreso hospitalario o de forma precoz tras el alta. Todos estos pacientes presentaban un avanzado estado de inmunosupresión, concurriendo otros procesos que pudieron contribuir a la mala evolución inicial, aunque el MK se consideró determinante en la mortalidad de los mismos.

La aparición del MK fue posterior a la tuberculosis, presentando estos pacientes más procesos previos al diagnóstico de dicha infección (Tabla 1). Encontramos diferencias en las características epidemiológicas de ambos grupos (Tabla 2). El MK aconteció en fases de inmunosupresión más avanzada como quedó evidenciado por las diferencias en la presencia de criterios clínicos de SIDA, patología previa y cifra de linfocitos CD4. No existieron diferencias clínicas importantes entre ambas micobacteriosis salvo en la presencia de disnea más frecuente en los pacientes con MK (28% vs 9,3% en los tuberculosos; *odds ratio* 3,77 [1,17-12,16]; $p=0,02$) y la sudoración que predominó en los tubercu-

losos (34,7% vs 12% en MK; *odds ratio* 0,25 [0,07-0,93]; $p=0,03$).

Existieron diferencias significativas en las cifras de hemoglobina, leucocitos, neutrófilos y linfocitos CD4 ([mediana 20 células/mcl; percentil 25-75: 5-102,5] en MK, respecto a los tuberculosos [mediana 90 células/mcl; percentil 25-75%: 27-200]) (Figuras 1 y 2).

No encontramos diferencias importantes en las manifestaciones radiográficas. La única variable que mostró asociación estadísticamente significativa fue la presencia de infiltrados intersticiales, más frecuente en los pacientes con tuberculosis (34,7% vs 8% en los casos con MK; *odds ratio* 0,16 [0,03- 0,75]). Respecto a las fuentes de aislamiento microbiológico, no hubo diferencias significativas entre ambas micobacterias (Tabla 3).

Las variables incluidas al final del procedimiento de regresión logística se exponen en la Tabla 4. Quedaron excluidas las siguientes variables: "Patología previa", "cifra de CD4" y "forma de presentación de la micobacteriosis". La curva ROC de este modelo mostró una área bajo la curva del 95% (IC 95%: 88-98), con una sensibilidad del 76% (IC 95%: 66,4-83,9) y una especificidad del 96% (IC 95%: 89,3-99,9).

La mortalidad precoz y la presencia de patología oportunista posterior, fueron más frecuentes en los pacientes con MK (Tabla 5). Aunque los resultados al final del tratamiento fueron similares en ambas micobacteriosis, la mortalidad fue más elevada en los pacientes con MK (Tabla 6). Si excluimos los pacientes perdidos en el seguimiento, estas diferencias fueron significativas (59% en MK vs 29,6% en tuberculosis; $p=0,02$; *odds ratio*: 3,42 [1,13-10,58]). Una parte importante de esta mortalidad fue debida a causas distintas a la propia micobacteriosis (61,5% en MK vs 42,1% en los pacientes con tuberculosis; $p=0,28$).

Existieron diferencias significativas en la supervivencia global de los pacientes afectados por MK respecto a los tuberculosos (Figura 3). El análisis estratificado encontró que estas diferencias se mantuvieron en los subgrupos de pacientes drogadictos activos, con formas pulmonares, sin patología oportunista posterior al diagnóstico y en los que se consideraron curados al final del tratamiento, de forma que dicha supervivencia fue menor en los pacientes con MK. Las variables incluidas, definitivamente, en el modelo de Cox fueron la cifra de linfocitos CD4 (*odds ratio* 2,06 [1,02-4,15]; $p=0,042$) y los resultados finales del tratamiento (*odds ratio* 8,38 [4,01-17,52]; $p<0,0005$).

DISCUSIÓN

Diferentes autores^{23,31} han encontrado que, en pacientes infectados por el VIH, el MK aparece cuando las cifras de CD4 son bajas y en situaciones de marcada inmunosupresión. Sin embargo el MTB es, a menudo, diagnosticada antes de que el paciente cumpla criterios clínicos de SIDA y con recuentos de CD4 más elevados³². Los pacientes con MK de nuestro estudio tenían un avanzado estado de inmunosupresión como quedó evidenciado por las cifras de linfocitos CD4 y por la presencia de procesos oportunistas previos al diagnóstico, esto justificó que la mayoría de los mismos cumplieran criterios clínicos de SIDA (76%).

La sintomatología predominante fue de tipo general o respiratorio. Sin embargo, la presencia de hemoptisis fue inusual (8%), al igual que en otras series de MK-VIH^{6,23} y a diferencia de lo descrito en pacientes inmunocompetentes, donde se describe en un tercio de los casos^{24,25}.

Respecto a los patrones radiográficos, nuestros resultados mostraron el predominio de infiltrados de tipo alveolar (60%), localizados en lóbulos superiores (28%) o multilobares (24%). Series recientes, como la de Urkijo⁶ y la de Campo y Campo⁴, encuentran patrones alveolares entre el 31% y el 46%, intersticiales entre el 42% y el 54% y lesiones cavitadas entre el 19% y el 31%. Witzig et al.³ describen un predominio de los infiltrados de tipo alveolar (55%) y lesiones cavitadas en el 22% de sus enfermos. Nuestros resultados concuerdan con los de estos autores en la frecuente aparición de lesiones cavitadas (32%) a pesar del estado de inmunosupresión.

En cuanto a la presentación más frecuente del MK fue en forma de enfermedad pulmonar, afectando al 88% de los enfermos de nuestro estudio. De acuerdo con series previas de MK-VIH, donde las formas extrapulmonares o diseminadas han oscilado entre el 13% y el 35%^{3,14}, en nuestro trabajo representaron el 28% de los casos.

La finalidad de encontrar factores diferenciadores entre el MK y la tuberculosis en estos pacientes no fue

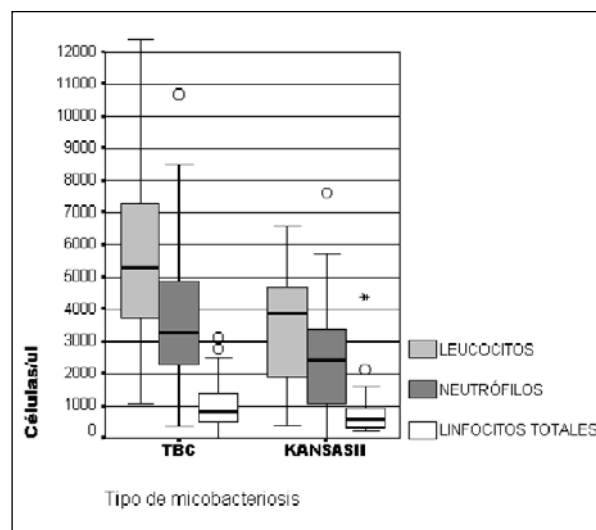


Fig. 1: Diagrama de caja de las cifras de leucocitos, neutrófilos y linfocitos en ambas micobacteriosis.

de predecir de forma exacta qué micobacteriosis afectaba al enfermo. Ello es especialmente ilógico si se tienen en cuenta las grandes diferencias que existen entre ambas en cuanto a su prevalencia, incidencia y a la amplia variabilidad geográfica con la que se presenta el MK. El estudio univariado mostró que el MK apareció en fases de inmunosupresión más avanzada que la tuberculosis. Los pacientes con tuberculosis tuvieron cifras de linfocitos CD4 significativamente superiores, la presencia de patología previa fue menor, y cumplieron con menor frecuencia criterios clínicos de SIDA previos a la micobacteriosis, reflejando su mayor patogenicidad.

La menor frecuencia de adicción a drogas y de drogadicción activa en el momento del diagnóstico, encontrados entre los pacientes con MK, dibujan un marco epidemiológico singular. La adicción a drogas perfila un entorno social donde la incidencia de tuberculosis y su transmisión son muy elevadas. Por otra parte, al ser el MK una micobacteria de origen ambiental y no existir evidencias de transmisión interpersonal^{14, 33-38}, el riesgo de enfermedad debería estar menos ligado a situaciones de riesgo social y más asociado a variaciones en la exposición a la misma de origen geográfico y a la situación inmune del paciente infectado.

La presencia de patología respiratoria previa ha sido habitualmente descrita como factor predisponente de enfermedad pulmonar por MK en pacientes inmunocompetentes^{33,34,39}. Salvo en el trabajo de Corbet et al.¹², no ha sido prevalente en la mayoría de las series de pacientes infectados por el VIH. En nuestro estudio, los pacientes con MK padecieron de forma más habitual patologías respiratorias previas a la micobacteriosis, gran parte de las mismas fueron neumonías por *Pneumocystis carinii* y tuberculosis. Por tanto, el valor de

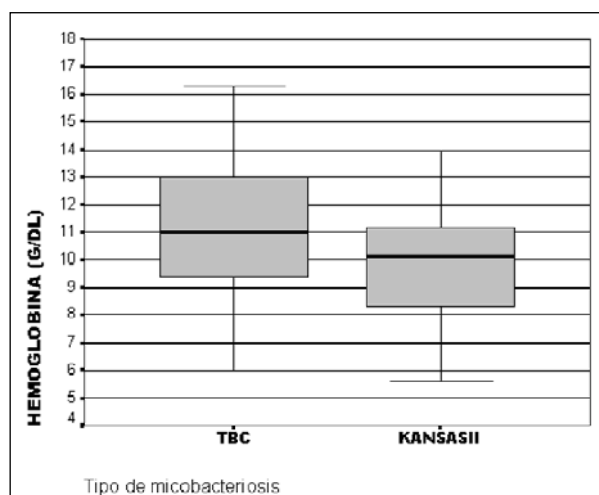


Fig. 2: Diagrama de caja de las cifras de hemoglobina en ambas micobacteriosis.

esta variable es difícil de establecer y, aunque dichos procesos pudieron predisponer al posterior desarrollo de enfermedad pulmonar por MK, posiblemente actuaron como marcadores de inmunosupresión.

No encontramos diferencias importantes en las manifestaciones clínicas entre ambas micobacteriosis, salvo en la presencia de disnea que fue más frecuente entre los pacientes con MK. La presencia de este síntoma no es habitual en pacientes con tuberculosis pulmonar, salvo en formas avanzadas con extensa diseminación, en situaciones en las que existen copatógenos pulmonares o en el caso de complicaciones asociadas. Éste fue el caso de los pacientes con tuberculosis de nuestra serie (seis de los siete enfermos con disnea tuvieron otras causas asociadas). Sin embargo, en los pacientes con MK sólo tres de los siete que referían disnea tuvieron causas que podían justificarla. Es posible que los restantes presentaran patología pulmonar previa no evidenciada en los antecedentes, como la presencia de EPOC, o que el deterioro inmunológico condicionara una mayor afectación general que justificó la aparición de este síntoma. Fournier et al.¹¹ describe diferencias similares en un estudio comparativo entre MA y tuberculosis en pacientes con SIDA.

El análisis multivariado, pretendió establecer un contexto clínico-epidemiológico de sospecha que fuera de ayuda en el manejo inicial del paciente infectado por el VIH con enfermedad por micobacterias. Las variables definitivamente incluidas en el modelo definieron varios conceptos que nos parecen de interés. El "Antecedente de adicción a drogas" y la "Drogadicción activa en el momento del diagnóstico" apoyaron la importancia de la transmisión interpersonal en ciertos colectivos y su papel como reservorio y fuente de la epidemia tuberculosa en algunas zonas. Posiblemente el factor de mayor importancia fue la notable diferencia en la situa-

ción de inmunosupresión en que acontecieron ambas micobacteriosis representado por el fuerte poder que tuvo la "presencia previa de SIDA" como variable discriminante entre las mismas. Las otras variables definieron la situación clínica en se desarrollaron ambas micobacteriosis (presencia de patología respiratoria previa, presencia de patología coincidente, presencia de disnea y ausencia de un patrón radiográfico de tipo intersticial).

Existen dificultades para extraer conclusiones acerca del pronóstico de la MK en pacientes infectados por el VIH a partir de los estudios disponibles en la literatura. Las irregularidades en la indicación de tratamiento, la variabilidad en los regímenes empleados y en el seguimiento de los pacientes^{3-7, 10, 12, 23, 31}, no han permitido establecer conclusiones acerca de qué regímenes son los más eficaces y mejor tolerados. A pesar de lo anterior, parece claro que la supervivencia de los pacientes es corta tras el diagnóstico del MK y la mortalidad es mayor entre los enfermos no tratados o con tratamientos irregulares, con patologías coincidentes y con formas diseminadas de la enfermedad^{2,4-7, 15,16, 23,31}. Finalmente, la mayoría de los estudios concuerdan en que la mortalidad "no precoz" es generalmente atribuible a otras complicaciones asociadas al SIDA que acontecen durante la evolución posterior.

Creemos que nuestros resultados confirman algunos de los hechos planteados anteriormente y establecen ciertas diferencias con respecto a la tuberculosis en este tipo de pacientes. De esta forma, la mortalidad "precoz" en los pacientes con MK fue elevada y superior a la de los tuberculosos. Surge la incertidumbre acerca del papel del MK en la misma, pues en todos estos enfermos concurrieron otras patologías que pudieron contribuir a la misma. La aparición de patologías posteriores al diagnóstico fue similar en ambas micobacteriosis pero encontramos diferencias importantes en las características de estos procesos, predominando los eventos oportunistas en los pacientes con MK. Además, la mortalidad al final del seguimiento, fue significativamente mayor entre los mismos (52% vs 25,3%), existiendo diferencias en las causas de la misma, puesto que en los enfermos con MK fueron otros procesos acontecidos en el curso del seguimiento los responsables de un porcentaje importante de la misma (32%). Estos resultados parecen señalar que el grado de inmunosupresión y sus consecuencias podrían ser los responsables de la evolución a largo plazo de los pacientes

El análisis univariado de supervivencia estableció diferencias en la evolución de ambas micobacteriosis. Globalmente, la supervivencia de los pacientes con MK fue menor que la de los tuberculosos aunque la estratificación por los posibles factores de confusión eliminó estas diferencias en diversos subgrupos de pacientes, señalando que éstas pudieron ser atribuidas a la situación inmunológica de los pacientes y a los resultados finales del tratamiento.

El estudio multivariado trató de aportar una percepción de la importancia que el tipo de micobacteriosis pudo tener en la supervivencia de los pacientes. Sus resultados confirmaron los datos del estudio univariado eliminando variables confusoras o altamente relacionadas con los factores de mayor interés. Creemos que las variables definitivamente incluidas confirmaron los hechos sugeridos por la mayoría de los trabajos previamente referenciados que señalan al MK como un “marcador” de severa inmunosupresión más que como un factor pronóstico.

Estos resultados permiten una valoración global del problema de la enfermedad por MK en este tipo de pacientes. Sin duda, medidas como la reconstitución del sistema inmune con la terapia antiretroviral de alta efectividad y un estrecho control en el cumplimiento terapéutico, podrán mejorar sustancialmente el pronóstico de estos enfermos.

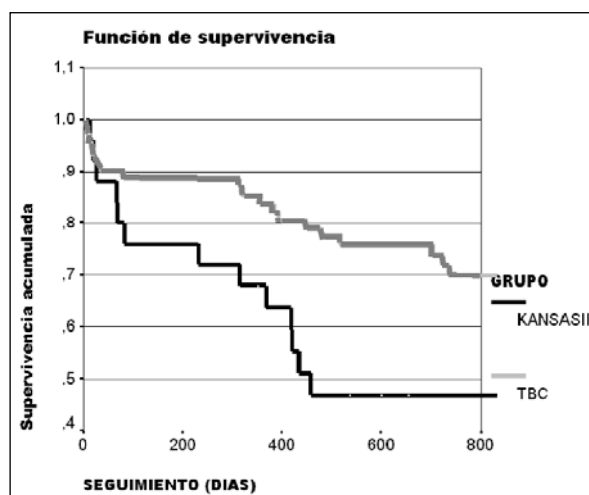


Fig. 3. Supervivencia tras el diagnóstico. Diferencia entre ambas micobacteriosis. $p=0,021$ (test log-rank)

BIBLIOGRAFÍA

1. Carpenter JL, Parks JM. *Mycobacterium kansasii* infections in patients positive for human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1991;13:789-796.
2. Levine B, Chaisson RE. *Mycobacterium kansasii*: a cause of treatable pulmonary disease associated with advanced human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann Intern Med* 1991; 114: 861-868.
3. Witzig RS, Fazal BA, Mera RM, et al. Clinical manifestations and implications of coinfection with *Mycobacterium kansasii* and human immunodeficiency virus Type 1. *Clin Infect Dis* 1995; 21:77-85.
4. Campo RE, Campo CE. *Mycobacterium kansasii* disease in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1233-1238.
5. Tenholder MF, Moser RJ, Tellis CJ. Mycobacteria other than tuberculosis. Pulmonary involvement in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med* 1988; 148:953-955.
6. Urkijo JC, Montejo M, Aguirrebengoa K, Urrea E, Aguirre C. Enfermedad por *Mycobacterium kansasii* en pacientes con infección por VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1993;11:120-125.
7. Pintado V, Gómez-Mampaso E, Martín-Dávila P, et al. *Mycobacterium kansasii* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Eur J Clin Microbiol Dis* 1999; 18:582-586.
8. Repáraz J. Enfermedad por *Mycobacterium kansasii*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17:85-90.
9. Sherer R, Sable R, Sonnenberg M, et al. Disseminated infection with *Mycobacterium kansasii* in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105:710-712.
10. Montessori V, Phillips P, Montaner J, et al. Species distribution in Human Immunodeficiency Virus-Related Mycobacterial Infections: Implications for Selection of initial treatment. *Clin Infect Dis* 1996;22:989-992.
11. Fournier AM, Dickinson GM, Erdfrocht IR, Cleary T, Fischl MA. Tuberculosis and nontuberculous mycobacteriosis in patients with AIDS. *Chest* 1988; 93: 772-775.
12. Corbett EL, Churchyard GJ, Hay M, et al. The impact of HIV infection on *Mycobacterium kansasii* disease in South african gold miners. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:10-14.
13. Corbett EL, Blumberg L, Churchyard GJ, et al. Nontuberculous mycobacteria. Defining disease in a prospective cohort of South african miners. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 15-21.
14. Bloch KC, Zwerling L, Pletcher Mj, et al. Incidence and clinical implications of isolation of *Mycobacterium kansasii*: Results of a 5-year, population-based study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 698-704.
15. Rooney G, Nelson MR, Gazzard B. *Mycobacterium kansasii*: its presentation, treatment and outcome in HIV infected patients. *J Clin Pathol* 1996;49: 821-823.
16. 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: 760-767.
17. Johanson WG Jr, Nicholson DP. Pulmonary disease due to *Mycobacterium kansasii*: an analysis of some factors affecting prognosis. *Am Rev Respir Dis* 1969 ; 99:73-85.

18. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992; 41 (RR 17): 1-19.
19. American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: S1-S25.
20. Chaisson RE, Schecter GF, Theuer CP, Rutherford GW, Echenberg DF, Hopewell PC. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-574.
21. Sunderam G, McDonald RJ, Maniatis T, Oleske J, Kapila R, Reichman LB. Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *JAMA* 1986; 256: 362-366.
22. Pitchenik AE, Burr J, Fertel D, et al. Tuberculosis in HIV infected patients: Epidemiology, infectivity, clinical features, response to treatment, prognosis factors and long term outcome [abstract 426]. Presented at the International Congress for Infectious Disease, Montreal, Canada, May 1990, p 152.
23. Bamberger DM, Driks MR, Gupta MR, et al. *Mycobacterium kansasii* among patients infected with human immunodeficiency virus in Kansas city. *Clin Infect Dis* 1994; 18:395-400.
24. Garrós Garay J, García Cebrián F, Martín Saco G, Lorza Blasco JJ, Ruiz de Gordejuela E. Enfermedad pulmonar por *Mycobacterium kansasii*. Análisis de 39 casos. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:27-34.
25. Evans SA, Colville A, Evans AJ, Crisp AJ, Johnston IDA. Pulmonary *Mycobacterium kansasii* infection: comparison of the clinical features, treatment and outcome with pulmonary tuberculosis. *Thorax* 1996; 51: 1248-1252.
26. Chaisson RE, Schecter GF, Theur CP. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical features, response to therapy and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 570-574.
27. Aronchick JM, Miller WT. Disseminated nontuberculous mycobacterial infections in immunosuppressed patients. *Semin Roentgenol* 1993; 28:150-157.
28. Jones BE, Otaya M, Antoniskis D, et al. A prospective evaluation of antituberculosis therapy in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1499-1502.
29. Kaustová J, Chmmelík M, Ettlová D, Hudec V, Lazarová H, Richtrová S. Disease fue to *Mycobacterium kansasii* in the Czech Republic: 1984-89. *Tuber Lung Dis* 1995; 76: 205-209.
30. Lothorlary O, Deniel F, Boudon P, et al. *Mycobacterium kansasii* infection in a Paris suburb: comparison of disease presentation and outcome according to human immunodeficiency virus status. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3: 68-73.
31. Valainis GT, Cardona LM, Greer DL. The spectrum of *Mycobacterium kansasii* disease associated with HIV-1 infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991; 4:516-520.
32. Theuer CP, Hopewell PC, Elias D, Schecter GF, Rutherford GW, Chaisson RE. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162: 8-12.
33. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:107-159.
34. Falkinham JO. Epidemiology of Infection by Nontuberculous Mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 177-215.
35. Steadman JE. High-catalase strains of *Mycobacterium kansasii* isolated from water in Texas. *J Clin Microbiol* 1980;11:496-498.
36. Portaels F. Epidemiology of mycobacterial diseases. *Clin Dermatol* 1995;13:207-222.
37. Joynson DHM. Water: The natural habitat of *Mycobacterium kansasii*?. *Tubercle* 1979;60:77-81.
38. Lamden K, Watson JM, Knerer G, Ryan MJ, Jenkins PA. Opportunist mycobacteria in England and Wales: 1982-1994. *CDR* 1996; 6:147-151.
39. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton T, et al. Risk factors for pulmonary mycobacterial disease in South african gold miners. A case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 94-99.