

Infección Pulmonar por Diferentes Mycobacterias

(Infección pulmonar por mycobacterias diferentes a mycobacterium tuberculosis, en un periodo de cinco años de enero de 1970 a diciembre de 1974, en enfermos hospitalizados en el Hospital Nacional para Tuberculosis. Revisión del tema.)

Isidro José Perera Rojas*

INTRODUCCION

No se había hecho en nuestro país un estudio del rol etiológico que representan las Mycobacterias diferentes al Mycobacterium tuberculosis, en la producción de afecciones pulmonares sintomáticas. La bibliografía de los últimos veinticinco años en las revistas especializadas, es rica en citas de trabajos sobre la importancia, la frecuencia y el gran problema terapéutico que representa el incremento de casos de afecciones pulmonares por Mycobacterias diferentes al Mycobacterium tuberculosis. La atención creciente acerca de éste problema clínico epidemiológico, se nota también en el hecho de que en todos los libros de texto sobre enfermedades pulmonares salidos de prensa después de 1970, hay capítulos extensos con gran cantidad de citas bibliográficas de este tema. El trabajar en un centro de salud dedicado a enfermedades pulmonares crónicas, inevitablemente lleva a la observación de casos que se hacen resistentes a cualquier esquema de tratamiento anti-tuberculoso que se prescriba. En estos enfermos, verdaderos inválidos pulmonares, se producen tan severos cambios de orden psíquico, que les modifica a tal grado su conducta, que los convierte en problemas para el personal hospitalario que los asiste y es fuente permanente de conflictos con sus compañeros de internamiento. La observación de esos y otros aspectos del problema y el interés que despertó en el autor el tema de las Mycobacteriosis, provocaron la inquietud de estudiar el posible papel etiológico de las Mycobacterias no clasificadas, en nuestros pacientes crónicos catalogados como tuberculosos, que tuvieran mala o ninguna respuesta al tratamiento medicamentoso. La presente publicación es el resultado de esas inquietudes.

* Trabajo presentado para inscripción de Especialista de Enfermedades Broncopulmonares y Tisiología.

HITOS DE IMPORTANCIA EN LA HISTORIA DE LAS MYCOBACTERIOSIS

Son muchas las especies del género Mycobacterium que pueden provocar enfermedades pulmonares y pleurales, sin embargo, el más importante micro-organismo patógeno del grupo es el Mycobacterium tuberculosis, que es responsable del 95 al 99% de todas las infecciones pulmonares por Mycobacterias. Algunos años después de 1882 en que Robert Koch anunció a la comunidad científica internacional el descubrimiento del agente etiológico de la tuberculosis, aparecieron algunos reportes sobre la existencia de otros bacilos ácido-alcohol resistentes que fueron llamados "bacilos de pseudo tuberculosis" o "Bacilos de para-tuberculosis". Cuatro años después del descubrimiento de Koch, en 1886 se suscitó la primera controversia acerca de la importancia de estos micro-organismos (3). En 1909 Moeller (19) llamó la atención sobre el error de considerar la ácido-alcohol resistencia como un atributo exclusivo del Mycobacterium tuberculosis, puesto que esta característica tintórea se encontraba en otros micro-organismos incluido el bacilo de la lepra. El mismo Moeller (19) hace setenta y cinco años, fue quien primero indicó la necesidad de depender de las características del cultivo para poder distinguir al Mycobacterium tuberculosis de otras Mycobacterias. La gran importancia de la tuberculosis como enfermedad crónica invalidante y el impacto en el orden económico que significó en épocas pasadas, hicieron de esta enfermedad el centro de atención y estudio por parte de los investigadores, quienes relegaron a un segundo plano las infecciones por mycobacterias diferentes al Mycobacterium tuberculosis. Después de la Segunda Guerra Mundial y gracias al descubrimiento de drogas para el tratamiento de tuberculosis, que lograron reducir la incidencia de esta enfermedad, es que se inicia el estudio detallado del papel patógeno

de otras Mycobacterias. Los primeros reportes que aparecen en la literatura son los de Pinner (32) y Staenken (47) quienes en 1935 en trabajos separados, describieron lo que ellos creyeron variantes de cepas puras de *Mycobacterium tuberculosis* y no lo que eran, Mycobacterias no tuberculosas.

Antes del año 1950 no existe ningún reporte de afecciones pulmonares causadas por Mycobacterias no clasificadas; el primer reporte sobre la observación de dos casos es de Pollack y Buhler (34) quienes describieron dos casos de neumopatía, en el esputo de los cuales se aisló reiteradamente un bacilo diferente del *Mycobacterium tuberculosis*, que estos autores llamaron "el bacilo amarillo acido-alcohol resistente". En el año 1952 los mismos autores (4) Pollack y Buhler en una revisión del protocolo de cientos de enfermos con neumopatías, descubren y describen la primera serie de casos, compuesta por quince enfermos de afecciones pulmonares crónicas en cuyos esputos se aislaron Mycobacterias que no eran el bacilo de la tuberculosis. De la observación de sus 17 casos los autores pudieron determinar que el cuadro clínico que presentaban, cursaba con síntomas más ligeros que los de la tuberculosis pulmonar y determinaron así mismo, que todos ellos eran tuberculino negativo. En 1943 (12) Feldmann, Davies y Moses descubrieron un bacilo muy similar al *Mycobacterium tuberculosis* variedad aviaria, que llamaron "Bacilo de Battey" por haber sido descubierto en el Hospital Estatal Battey de Georgia, aislándose la primera vez en un enfermo afectado de lo que se creyó era una silico-tuberculosis. El trabajo de Feldmann pasó inadvertido, al considerarse que el bacilo aislado era una variante del *Mycobacterium tuberculosis* variedad aviaria y no una Mycobacteria diferente. En 1959 Ernest Runyon (40) en un trabajo que ya es clásico en esta materia, propuso un método de clasificación para las Mycobacterias diferentes al *Mycobacterium tuberculosis*. Su método taxonómico se fundamenta en la observación de algunas características físicas de las colonias de Mycobacterias, como son: aspecto de las colonias, presencia o ausencia de pigmento en las mismas, cambios del pigmento con la exposición a la luz y la velocidad del crecimiento bacteriano. Establecida ya la importancia de estos micro-organismos y formulada una metodología para su clasificación, los investigadores se dieron a la tarea de buscar nuevos elementos físicos, bioquímicos, serológicos y de tipificación por bacteriógrafos, que permitieran establecer una mejor identidad de los mismos.

CLASIFICACION DE MYCOBACTERIAS DIFERENTES A MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS.

El trabajo de Runyon (40) vino a poner orden en la anarquía existente en la clasificación de las Mycobacterias diferentes al *Mycobacterium tuberculosis*. Tiene el mérito de haber sido la base para estudios posteriores. Runyon agrupó esas Mycobacterias en cuatro grupos, para lo cual tomó en consideración factores como: la velocidad de crecimiento de la colonia bacteriana, producción de pigmento en la oscuridad y en la luz, y aspecto físico de la colonia bacteriana. El primer Grupo I llamados *fotocromógenos*: incluye el llamado bacilo amarillo o *Mycobacterium Kansasi* y el *Mycobacterium Luciflaum* y lo constituyen las mycobacterias que en la oscuridad no producen pigmentación de las colonias, pero que al ser expuestas a la luz su crecimiento produce colonias que tienen pigmentación que varía de amarillo a naranja. Estas colonias en medio apropiado crecen en tres a cuatro semanas y producen una gran cantidad de catalasa. Grupo II llamados *escotocromógenos*: incluye el así llamado bacilo anaranjado de Buhler y Pollack, cuyas características de crecimiento producen pigmentación anaranjada tanto en la oscuridad como al ser expuestas a la luz, bajo esta última circunstancia la coloración del pigmento puede variar de anaranjado a rojo, producen catalasa en forma vigorosa, y producen buen crecimiento en diez a catorce días (dos a tres semanas). El Grupo III llamado *no fotocromógeno*: incluye el bacilo Battey, las Mycobacterias de este grupo al crecer, no producen pigmento cuando son expuestas a la luz y suelen desarrollarse en colonias en veintiun a veintiocho días y al igual que *Mycobacterium tuberculosis*, produce catalasa de forma discreta o moderada. El Grupo IV llamado de crecimiento rápido: incluye el *Mycobacterium fortuitum* y varios semejantes a *Mocardia*, la variedad de cepas de este grupo es tan amplia que son imposibles afirmaciones generales acerca de forma, dimensión y pigmentación de las colonias (10), crecen rápida y activamente en tres a cinco días (menos de una semana) y la producción de catalasa es negativa o débilmente positiva. Si bien los criterios básicos de pigmentación, y forma de la colonia y producción de catalasa, son muy importantes desde el punto de vista taxonómico, investigaciones posteriores, han creado otros criterios con los cuales se logra una identificación más precisa (10). Según Alcalá

Valdés, (5) el número de pruebas actualmente en uso en los laboratorios especializados es impresionante, pueden ser más de ciento cincuenta. Chapman (10) indica que cuando se toma en cuenta para la clasificación la producción de pigmento puede producirse dos tipos de errores. En el primero, los gérmenes pueden no haber sido completamente protegidos de la luz, con lo cual al oscurecerse por primera vez, pueden mostrar colonias amarillas clasificándose como del grupo II, siendo en realidad del grupo I. El otro tipo de error, consiste en no esperar el tiempo apropiado para la producción de pigmentos después que las colonias no pigmentadas han sido extraídas de la estufa. Esto hace clasificar erróneamente al bacilo como perteneciente al grupo III o como *Mycobacterium tuberculosis Hominis*, cuando en realidad es un fototromógeno del grupo I. El desarrollo posterior de otros criterios taxonómicos más específicos, ha permitido que en la actualidad, la clasificación de las *Mycobacterias* pueda ser más confiable. Las identificaciones más precisas se logran utilizando las pruebas bioquímicas como la de la catalasa (10-11), de la Niacina de Konno (24), las de tipificación por mycobacteriófagos (20), el establecimiento del tipo serológico (20) y la doble difusión En-Agar (28-31).

La mayoría de esos métodos tienen gran utilidad como armas de investigación, pero son poco prácticos desde el punto de vista clínicos. En vista de esto, las organizaciones internacionales encargadas del estudio de la tuberculosis, recomiendan que en los laboratorios pequeños, se utilicen las pruebas más seguras y sencillas, dejando los métodos más elaborados para los laboratorios centrales y regionales. Entre las pruebas bioquímicas más sencillas y que puede ser realizada en cualquier laboratorio está la de la Niacina de Konno (24). El ácido nicotínico y sus derivados son para muchas bacterias, factores importantes para su crecimiento, desempeñando rol importante en el metabolismo bacteriano de las núcleo proteínas esenciales A.D.N. y A.R.N. que contienen derivados importantes del ácido nicotínico. En el mundo bacteriano hay especies como el *Staphilococo Aureus*, el *Coryne-bacterium difteria* y el *Bacilus Dysenteriae*, que necesitan que se agregue a su medio ácido nicotínico para poder crecer. El *Lactobacillus arabinosus* no crece si no hay niacina en el medio de cultivo. Otras bacterias tienen la facultad de sintetizar ácido nicotínico y sus derivados a partir de otros aminoácidos presentes en el medio de cultivo, *Mycobacterium tuberculosis variedad Hominis*, tiene esta propiedad. Konno (23) estudió el

comportamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de otras *Mycobacterias* en la producción de ácido nicotínico encontrando que en los filtrados de cultivo, sólo en los de *Mycobacterium tuberculosis variedad Hominis* había ácido nicotínico, mientras que el obtenido del cultivo de otras *Mycobacterias* no lo contenía o lo contenía en menor cantidad. En 1956 Konno (22) desarrolló un procedimiento aplicable en los laboratorios clínicos para detectar la producción de niacina por el *Mycobacterium tuberculosis*. Existe una marcada diferencia cuantitativa en la capacidad de diferentes *Mycobacterias* de producir ácido nicotínico y sus derivados. El resultado de los estudios de Konno (23-22-25) fueron sugerentes de que de las *Mycobacterias*, sólo la variedad *Hominis* tiene la facultad de producir cantidades significativas e importantes de ácido nicotínico y sus derivados a partir de los aminoácidos del medio de cultivo. Se conocen tres métodos de laboratorio para determinar la producción de niacina por las *Mycobacterias*:

A) El método biológico: En él se utiliza el lacto bacillus arabinosus; cultivándolo en un 0.1 cc de filtrado de cultivo de *Mycobacterium* como el lacto bacillus sólo se desarrolla en presencia de ácido nicotínico y sus derivados, crecerá solo en aquellos filtrados que lo contengan, es decir, los provenientes de cultivos de *Mycobacterium tuberculosis variedad Hominis*. Este es el método más exacto, pero tiene el inconveniente de requerir mayor tiempo y trabajo para su utilización.

B) Método químico indirecto: Es la más específica de las dos pruebas químicas. Utiliza el cambio de color que se produce en la muestra al agregar cianuro de bromo, lo que provoca color amarillo en presencia de niacina. Además de ser la prueba más específica tiene valor cuantitativo porque utiliza una porción de la colonia directamente. Este método ha revelado notable similitud en los resultados con los obtenidos con el ensayo biológico. Tiene el inconveniente del tiempo y la técnica que requiere su ejecución.

C) Método químico directo: Es de ejecución rápida y requiere poca técnica y material para su realización. Es una técnica confiable como éste es el método utilizado en nuestro medio, describiremos brevemente su técnica: consiste en colocar una porción de cultivo de bacilos en un tubo de ensayo conteniendo 40/o de anilina alcohólica, al cual se adiciona cianuro de bromo al 100/o,, lo cual produce color amarillo en presencia de niacina. Konno, Kurzmann y Bird (22) encontraron que

empezó a considerar que no todas las reacciones a la tuberculina podrían ser atribuidas a la infección tuberculosa (29). Algunas, particularmente las que respondían sólo a dosis altas, se podía considerar eran causadas por alguna otra Mycobacteria. Al comienzo de la década de los 50 el uso amplio de grandes dosis de tuberculina fue abandonado y la dosis de 5 unidades de tuberculina fue aceptada como una dosis simple (52). Al haber sido aceptadas las Mycobacterias diferentes al Mycobacterium tuberculosis como patógenas para el hombre, se ha planteado la interrogante de la infectividad de los pacientes que eliminan esos micro-organismos. Han sido pocos los estudios epidemiológicos en la investigación de contactos, empleando antígenos específicos (11-13). Se sabe que hay gran número de personas que son sólo rectoras a grandes dosis de tuberculina en concentraciones de 100 a 250 T.U. con P.P.D. Actualmente se considera que estos casos no han sido infectados con Mycobacterium tuberculosis, planteándose entonces la hipótesis que considera que la sensibilidad a dosis altas de tuberculina es debido a la infección por otras Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis. Hay estudios de laboratorio que sugieren que si la Hipótesis anterior es verdadera, las pruebas cutáneas que contengan una dosis baja de 0.1 mg. por ejemplo, de material similar a la tuberculina preparada con los organismos infectantes, serán muy útiles en la identificación de pacientes infectado con Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis (52). Actualmente se acepta que el caso de otros derivados proteínicos perificados de Mycobacterias, utilizados simultáneamente con la tuberculina, mejora la identificación de los tuberculosos infectados de una población (30). La prueba de la tuberculina está fundamentada en el hecho que la infección con Mycobacterium tuberculosis produce sensibilidad para ciertos productos bacterianos que se encuentran en los extractos de cultivos llamados tuberculinas. La inyección intracutánea de tuberculina a individuos sensibilizados resulta en un área de induración con o sin eritema que lo rodea, que varía en tamaño e intensidad de acuerdo a la dosis de tuberculina y a la sensibilidad del individuo. Las personas con sensibilidad a la tuberculina son llamados rectoras.

La interpretación de la prueba de la tuberculina es la siguiente: 1) 10 mm. o más de induración indica reacción positiva y se interpreta como positiva para infección pasada o presente con Mycobacterium tuberculosis, porque reacciones de esa magnitud representan sensibilidad especificada. 2) de 5 mm. a 9mm. indica reacción dudosa; reacciones de este tamaño

reflejan sensibilidad que puede resultar de infección con otras Mycobacterias o por Mycobacterium tuberculosis. Por eso es que se clasifican de dudosas (1). 3) de 0 mm. a 4 mm. se considera la reacción como negativa. En muchas partes del mundo ocurren reacciones cruzadas para infección con otras Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis. Entre más grande la reacción, mayor la probabilidad que la reacción sea específica para la especie de Mycobacterium de donde la tuberculina fue obtenida. En la actualidad han sido preparados antígenos para muchas Mycobacterias, de una manera similar a la utilizada para preparar la tuberculina standard. Los antígenos para Mycobacterias atípicas han sido usados extensamente en propósitos de investigación. Los bacilos atípicos ácido alcohol resistentes son importantes no sólo porque causan una enfermedad que semeja la tuberculosis, sino porque son fuente de reacción cruzada de sensibilidad con la tuberculina. De los antígenos de Mycobacterias atípicas el que más ha sido utilizado es el bacillo Battey. El estudio de los rectoras dudosos a la tuberculina, con pruebas cutáneas con antígenos de otras Mycobacterias, este concepto tendrá que ser revisado, actualizado y puesto en práctica.

ENFERMEDAD CLINICA PRODUCIDA POR MYCOBACTERIAS DIFERENTES A MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La puerta de entrada para estas infecciones sigue siendo incierta (10); la presencia de Mycobacterias en el agua, la leche y en los productos lácteos, plantea la posibilidad de que sean ingeridos, posibilidad que se confirma por el hallazgo de estos bacilos en líquido de lavado gástrico en personas sanas (2). La erosión de la piel ha producido inoculación en casos de granulomas de piscinas de natación (36). Los datos obtenidos de los niños sugieren, que los ganglios cervicales se infectan por vía de amígdalas, adenoides o encías (35). Actualmente se sabe que las Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis que con mayor frecuencia se aíslan de las lesiones pulmonares son el Mycobacterium Kansaii y el bacilo Battey (45-46)5 siendo su patogenidad aceptada sin lugar a dudas (17). Yamamoto y Sudok (53) estudiaron 102 casos de neumopatías encontradas en los hospitales de Japón, producidas por Mycobacterias atípicas, determinando que en el 95o/o de los casos, la sintomatología que presentan es indistinguible de la tuberculosis pulmonar. De todos sus casos sólo en siete hubo una evolución hiperaguda y

la producción de niacina es siempre negativa en los cultivos de Mycobacterias que no son *Mycobacterium tuberculosis*; encontraron de 26 cepas incógnitas 23 Mycobacterias atípicas, utilizando el método directo. Este método ha sido utilizado ampliamente en la identificación de Mycobacterias y es un método útil y sencillo que puede ser utilizado en cualquier laboratorio para separar el *Mycobacterium tuberculosis* de otras Mycobacterias. En la Conferencia Internacional sobre Tuberculosis, celebrada en Estambul en 1969, fue recomendada la prueba de la niacina como uno de los métodos más útiles para diferenciar el bacilo humano de la tuberculosis de Mycobacterias no clasificadas (25). La producción de color amarillo indica la presencia de *Mycobacterium tuberculosis*, un resultado negativo en la producción de color amarillo sugiere fuertemente que el micro-organismo del cultivo no es *Mycobacterium tuberculosis*. Runyon y colaboradores (24) en 1959 desarrollaron un método modificado de Konno que permite una mayor exactitud de los resultados, al examinar las pruebas falsas negativas. El método modificado de la niacina de Konno (39) se emplea sólo para cultivos sólidos de Mycobacterias que deban estar en estado de madurez. La técnica de este método es sencilla. Consiste en agregar medio a 1 cc. de suero fisiológico o agua destilada al cultivo, éste se mueve para permitir que se mezcle el agua y las colonias. Si hay niacina, éste queda extraído por el líquido obtenido para la prueba, éste se agrega a un tubo que contiene 40/o de anilina alcohólica y luego a la mezcla se le agrega cianuro de bromo al 100/o. Según Runyon (39) no hay ningún método que sea más específico que el Konno modificado. Hay otras pruebas específicas para separar las diferentes especies de Mycobacterias, entre ellas está la llamada del Twen 80. Este es un detergente del grupo de los poli-etilenos derivados del mono-oleato de serbitol, que es hidrolizado por las Mycobacterias. Como las Mycobacterias hidrolizan el Twen 80 con diferente velocidad, ello permite clasificarlas (50-51). Más recientemente en los países escandinavos Virtanen (49) ha propuesto una nueva prueba para clasificar las Mycobacterias tomando en cuenta la habilidad de las Mycobacterias para reducir los nitratos y los nitritos. Este autor ha encontrado que *Mycobacterium tuberculosis Hominis* es el que tiene la propiedad más fuerte de reducir nitratos y nitritos. En nuestro laboratorio del Hospital Raúl Blanco Cervantes, se utiliza el método de la catalasa (27-26) como primer tamiz para separar *Mycobacterium tuberculosis* de otras Mycobacterias, este

método permite una cuantificación gruesa de las Mycobacterias: aquellas que no producen catalasa como *Mycobacterium tuberculosis Hominis* y *Bovis*, los que producen moderada cantidad de catalasa y los que producen gran cantidad de catalasa, entre las cuales están las llamadas Mycobacterias no clasificadas.

En Bacteriología general, los métodos más específicos de clasificación bacteriana son los serológicos y los de tipificación por medio de bacteriófagos. Esto ha llevado a algunos investigadores a aplicar dichos métodos en la clasificación de las Mycobacterias. Los primeros estudios de inmunología de Mycobacterias fueron hechos en 1926 por Furth (15), quien estudió las propiedades serológicas de *Mycobacterium tuberculosis Hominis* y *Avium*. Schaeffer (43) estudió la clasificación serológica de las Mycobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis*, utilizando técnicas de aglutinación y absorción de anticuerpos. Las pruebas serológicas no han sido ampliamente utilizadas a causa de la dificultad que lleva el preparar suspensiones de antígenos estables. Los estudios más recientes de Schaeffer y Reggiardo (43-44), confirmados por otros laboratorios, demuestran que las reacciones de aglutinación son una ayuda importante en los estudios de clasificación de Mycobacterias. El método serológico de investigación desarrollado por Schaeffer (44) está basado en que las Mycobacterias poseen en su superficie antígenos específicos, que pueden ser identificados por la aglutinación de la bacteria con el correspondiente anti-suero bacteriano, este permite su clasificación en varios serotipos. Las primeras tentativas para tipificar por medio de fagos a las Mycobacterias fueron hechas por Froman (14), Hmatko (16), Takeya (48), Pense (9) y Redmond (37), cuyos estudios demostraron que *Mycobacterium tuberculosis* variedad *Hominis* era lisado por algunos fagos y resistía al efecto lítico de otros, mientras que el bacilo aviario era resistente a la lisis por todos los fagos conocidos. Estos autores consideran que en un futuro la tipificación por medio de fagos que lisaran las diferentes Mycobacterias, sería el auxiliar más importante para individualizar las mycobacterias no clasificadas. El estudio de los patrones de acción lítica de los bacteriófagos proporciona un método rápido y confiable de identificación (37).

La prueba de la tuberculosis se consideraba simple y eficiente. Una reacción positiva a cualquier dosis era indicativo de infección con *Mycobacterium tuberculosis*; si no había reacción, se consideraba no había infección (30). Tan lejano como la década de los treinta, se

de inicio súbito. La evolución hiperaguda la encontraron con mayor frecuencia cuando el *Mycobacterium* infectante era del grupo fotoconógeno I o *Mycobacterium* Kansasii. Hobby, Redmond y Runyon (17) en un estudio cooperativo realizado en 27 hospitales de los Estados Unidos, estudiaron 576 pacientes, habiendo fijado criterios para la selección de casos con lesiones pulmonares, criterios que son los siguientes: a) pacientes con lesiones perenquimatosas, b) *Mycobacteria* aislada del esputo, de aspirado bronquial o de líquido pleural, c) no se aceptan casos provenientes de jugo gástrico, d) radiografía de tórax que muestran neumopatía y e) tuberculina negativa. Estos autores encontraron que las manifestaciones clínicas de los casos con neumopatía, eran indistinguibles de las de la tuberculosis pulmonar; otros autores (18-6) consideran que la sintomatología es más benigna y que la evidencia de síntomas de infección es aún menor; la fiebre, los escalofríos, son menos fuertes y los sudores nocturnos, la fatiga y la pérdida de peso se presentan con menos frecuencia. Schaeffer (41) en un artículo muy interesante llamado Tuberculosis con tuberculina negativa propone varios criterios para la selección clínica de los casos: a) existencia de una enfermedad debida a infección *Mycobacteriana*, b) ausencia de otros agentes etiológicos incluyendo *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium Bovis*, c) anomalías radiológicas atribuibles a una *Mycobacteriosis*, existente en el período de cultivo positivo, d) datos de historia clínica compatibles con *Mycobacteriosis*.

La patóloga Ingrid Stergus es de la opinión (8) (compartida por muchos) de que las lesiones macro y microscópicas causadas por *Mycobacterium tuberculosis* son indistinguibles de las causadas por otras *Mycobacterias*. Reid y Wolinsky (38) estudiaron 36 casos de adenopatías, en 30 de los cuales se aislaron *Mycobacterias*, encontrando que en el 68% de los casos las imágenes histológicas no son diferenciales de la tuberculosis. Existen algunas diferencias de opinión referente a las manifestaciones radiológicas de la *Mycobacteriosis*. Algunos creen que radiológicamente las *Mycobacterias* son idénticas a las lesiones de la tuberculosis pulmonar. Otros piensan que existen diferencias pequeñas, pero diferencias al fin, en el patrón radiológico de ambas entidades (7). Pfuetzle y colaboradores (32) encuentran las siguientes diferencias radiológicas entre las *Mycobacterias* atípicas y la tuberculosis. Las *Mycobacteriosis* radiológicamente tienen las siguientes

características: a) imágenes con menor granulación, b) mayor frecuencia de cavitación, c) cavernas de paredes delgadas, d) son lesiones menos exudativas, e) nunca se ven imágenes de diseminación hematológica, f) menor frecuencia de derrame pleural. Según Campagna (7-21) la mayor parte de las *Mycobacteriosis* presentan lesiones en los lóbulos superiores y las cavernas son de bordes delgados.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes internados en el Hospital Nacional para Tuberculosis del primero de enero de 1970 al 31 de diciembre de 1974, un total de dos mil catorce pacientes fueron estudiados. Estos fueron clasificados a su ingreso, en tres grupos de acuerdo a la extensión de la enfermedad cuando fueron diagnosticados. En base de la extensión de la lesión pulmonar se agruparon en clasificación I, clasificación II y clasificación III o avanzada. En el cuadro No. 1 se muestra la clasificación de ingreso.

Año	Total Ingresos	Clasificación		
		I	II	III
1970	456	4	139	272
1971	391	3	111	275
1972	423	6	118	295
1973	377	2	102	264
1974	367	4	78	242

TOTALES

Cuadro No. 1 Clasificación de los casos

Se revisó el estudio bacteriológico que se practicó en cada caso para seleccionarlos, separando los de tuberculosis de los de *Mycobacteriosis* diferentes a aquella. Se estudiaron en cuanto a velocidad de crecimiento, producción de pigmento y producción de niacina (25-24) y catalasa (27-26) que eran las únicas pruebas bioquímicas que en el momento de la revisión podrían ser hechas en nuestro laboratorio. No se hacen pruebas de hidrólisis con Twen 80, tipificación por medio de fagos ni pruebas serológicas. Se revisó el resultado de las pruebas de tuberculina practicadas en todos los ingresos para descartar a los tuberculino reactivos de los no reactivos y de los reactivos

dudosos. Así mismo, fueron revisados los estudios radiológicos y los resultados de los mismos, para efectuar una selección de casos. Se empleó la P.P.D. R.T. 23 en prueba de Mantoux. La revisión permitió seleccionar dieciocho casos que clasificamos de Mycobacteriosis diferente a la tuberculosis pulmonar, lo que representó un .89o/o del total de casos. La selección se hizo de acuerdo a los siguientes criterios establecidos: 1) evidencia clínica y radiológica de enfermedad pulmonar compatible con Mycobacteriosis, 2) aislamiento en el esputo, líquido de aspirado bronquial o de aspirado pleural de una Mycobacteria perteneciente de alguno de los cuatro grupos de Runyon (40), 3) negatividad de la prueba de la tuberculina o racción dudosa a la misma. Descartándose los resultados positivos, 4) casos en los que nunca se aisló Mycobacterium tuberculosis.

RESULTADOS

Encontramos dieciocho casos de Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis. De ellos, catorce casos o sea el 77.7o/o resultaron ser Mycobacterium Kansasii (40) que es un fotocromógeno del grupo I. Dos fueron bacilos Battey del grupo de los no cromógenos (40), lo que representa el 11.1o/o de los casos y dos fueron Mycobacterium Flei, que representa el 11.1o/o de nuestros casos, como puede verse en el cuadro No. 2.

Clase de Mycobacterium	Número de casos	o/o
Mycobacterium Kansasii	14	77.7o/o
Mycobacterium Battey	2	11.1o/o
Mycobacterium Flei	2	11.1o/o

Cuadro No. 2 Mycobacterias aisladas

La distribución por edades fue la siguiente como se desprende del cuadro No. 3:

Grupos	Número de casos	o/o
10 a 20 años	5	27.7
21 a 30 años	2	11.1
31 a 40 años	2	11.1
41 a 50 años	1	5.6
51 a 60 años	2	11.1
61 a 70 años	5	27.7
más de 70 años	1	5.6

Cuadro No. 3 Distribución por edades

En cuanto a la procedencia del 61.1o/o de los casos fueron urbanos y el 38.9o/o fueron rurales

Lugar de procedencia	Número de casos	o/o
Urbano	11	61.1
Rural	7	38.9

Cuadro No. 4 Procedencia de los casos.

Los reactores positivos a la tuberculina fueron descartados, aceptándose únicamente aquellos con reacción menor de 10 mm. El 61.1o/o de los casos tuvieron reacción dudosa a la tuberculina entre 5 y 9 mm. de área de induración. El 38.9o/o fueron tuberculina negativos

Reacción a la tuberculina	No. de casos	o/o
P.P.D. R.T. 23		
0-4 mm.	7	61.1
5-9 mm.	11	38.9

Cuadro No. 5 Reacción a la tuberculina

Todos los casos fueron sintomáticos con cuadro infeccioso y compromiso del estado general. En diecisiete hubo sintomatología broncopulmonar y en uno que no la presentó, encontramos una tuberculosis laríngea con sintomatología de disfonía, disfagia y edínofagia

Síntoma	No. de casos	o/o
Fiebre	14	77.7
Pérdida de peso, astenia y adinamia	12	61.1
Tos	8	44.4
Dolor torácico	2	11.1
Hemoptisis	1	5.6
Disnea	5	27.7
Odinofagia-disfonía	1	5.6

Cuadro No. 6 Síntomas presentados

Los dieciocho casos de Mycobacteriosis fueron clasificados radiológicamente en tres grupos: clasificación I, clasificación II y clasificación III, de acuerdo a la extensión de la lesión según los cánones establecidos por La National Tuberculosis Association. En el presente estudio se encontraron sólo casos avanzados o moderadamente avanzados. Clasificación II hubo quince casos o sea el 83.30/o, clasificación III hubo tres casos que representan el 16.70/o. El estudio radiológico de los casos de Mycobacteriosis mostró que los signos radiológicos más frecuentes fueron los que se describen en el cuadro No. 7:

Imagen radiológica	No. de casos	o/o
Exudativa	3	16.6
Nodular	3	16.6
Reacción pleural	2	11.1
Caverna bordes finos	2	11.1
Caverna bordes gruesos	5	27.7
Cavitación múltiple	4	22.2
Fibro-exudativa	5	27.7
Lesiones sólo en los lóbulos superiores	7	61.1

Cuadro No. 7. Signos Radiológicos Encontrados

En los casos que motivan el presente estudio, además de los criterios de producción de pigmento y características de crecimiento de los cultivos (40) se utilizaron dos pruebas bioquímicas para la selección de los casos. La de la niacina (24-23) y de la catalasa (27-26), cuyos resultados se muestran en el cuadro No. 8.

Prueba bioquímica	Resultados		o/o
	Positivo	Negativo	
Catalasa	18	0	100
Niacina	0	18	100

Cuadro No. 8 Pruebas bioquímicas realizadas

RESUMEN, CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En una revisión de dos mil catorce ingresos del Hospital Nacional para Tuberculosis, en un período de cinco años, se encontraron dieciocho casos de enfermedad producida por Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis, lo que representa el .890/o del

total de ingresos, de ellos doce fueron hombres y seis mujeres; diecisiete fueron de la raza blanca y uno de la raza amarilla. La mayoría de los casos se encontraron en los extremos de la vida, en la primera década el 27.70/o y en las tres últimas el 33.30/o de los casos. Hubo un neto predominio en la procedencia de los casos, en favor de lo urbano con un 61.10/o del total. Todos presentaron un cuadro febril con compromiso del estado general, indistinguible del de la tuberculosis pulmonar, como lo representan la mayoría de los autores. Diecisiete de los casos tuvieron síntomas y signos del aparato respiratorio predominando la tos, la disnea y el dolor torácico. Un caso fue de lesiones extrapulmonares con localización en la laringe. Diecisiete de los casos tuvieron lesiones pulmonares radiológicamente demostradas, predominando las lesiones cavitadas múltiples, las formas fibroexudativas y la localización en los lóbulos superiores, como ha sido descrito (60-63-64). En el presente estudio predominaron las cavernas de borde grueso, a diferencia de lo que ha sido publicado, en que se encuentran con mayor frecuencia cavernas de bordes finos (10-7). Esto puede explicarse por lo tardío del diagnóstico en los casos, ya que todos fueron de moderadamente al avanzado.

Las Mycobacterias predominantes fueron las del grupo I fotocromógenos de Runyon (40) y las del grupo III no cromógenos (40). En nuestro medio no se ha estudiado hasta el presente trabajo, la importancia que tienen las Mycobacterias diferentes a Mycobacterium tuberculosis como causa de enfermedad pulmonar y extrapulmonar. Creemos que el tema deberá ser ahondado en el futuro, para cuantificar la verdadera realidad clínica y epidemiológica del problema. Las autoridades de salud pública, deberán establecer el por qué los casos se diagnostican en etapas, moderadamente avanzados o muy avanzados. Se deberá buscar mejores esquemas de tratamiento para las Mycobacteriosis diferentes a la tuberculosis pulmonar. Al presente trabajo, no le asiste otra pretensión que la de llamar la atención, de los especialistas en enfermedades respiratorias, de los radiólogos y de los sanitaristas, acerca de un problema patológico que ya es una realidad en Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. A. Statement by the committee on diagnosis skin test. The American Thoracic Society. Am. Re. Resp. Dis. 104, 769, 1971.

2. Acwell R.J. and Parat P.C. "Unclassified Mycobacteria in the gastric contents of healthy personnel and patients of tuberculosis Hospital" Amer. Rev. Resp. Dis. 81, 888-1960.
3. Adams R. Remington, J.S. Et. Als.5 J.A.M.A211j 457-461. 1970.
4. Alcalá Valdez Luis. "La tuberculosis pulmonar": Interamericana, 1a. Edición, pág. 145-1970.
5. Alcalá Valdez Luis: "La tuberculosis pulmonar". Interamericana 1a. Edición, pág. 165-1970.
6. Bates J. "Clinical Aspect of Mycobacteriosis". Am. Re. Dis. Resp. 96, 1151-1968.
7. Campagna M., and Greenberg H. Dis. Chest. 46, 282-1964.
8. Corper, Stergus I. "Is the histopathology of non photochromogenic Mycobacterial infections distinguischable from that causes by Mycobacterium tuberculosis" Am. Rev. Resp. Dis. 87, 289-1963.
9. Croftom, Douglas. "Enfermedades Respiratorias", Marín, 1a. Edición, Pag. 156. 1971.
10. Chapman S. John. "Infecciones Mycobacterianas Atípicas", Clin. Med. North. Am., pág. 165. 1970.
Edwards B. Lydia, Hopwood L. Palmer E.C. "Identificación de las infecciones microbacterianas". Bol. Ofic. Sanit. Panam., Oct. 1966 Pág. 339.
12. Feldman W.H., Davies, H.E. and Moscs, Amer. Rev. Tubercle. 48, 821. 1943.
13. Fogan Lace. "R.P.D. antiken and the diagnosis of Mycobacterial disease. Arch. Inter. Med. 124, 49-1969.
14. Froman S., Scannon L, Hanson C. "The bacteriophage suceptibility of the Battey tipe bacillus".s Amer. Rev. Resp. Dis. 84:118-1961.
15. Furth J. "On the serologic relationship of acid fast bacteria" J. Inmunol. 12:273-1926.
16. Hnatko S.I. "The aplicación of bacteriophage study of acid fast mycroorganism". Canad. J. Microbiolog. 2:39-1956.
17. Hobby C., Redmon W., Runyon E. "A study of pulmonary disease associated with Mycobacteria other Mycobacterium tuberculosis". Am. Rev. Resp. Dis. 95, 954-1967.
18. Kar H., Pfuetze L., Lester W. "Photocromogenic Mycobacterial Pulmonary Disease". Am. Rev. Resp. Dis. 92, 470-1965.
19. Karlson A. Mycobacterias de interés quirúrgico, Clin. Quirurg. de N. Am. 905-912, Agosto 1973.
20. Kater J.C. and Redmond W.B. "Isolation of an studies of bacteriophage active against Mycobacteria". Canad. J. Microbiol., 7:697-1961.
21. Keller R., Runyon E. "Mycobacterial Disease". Am. J. Roentgenol 92-306-310-1968.
22. Konno K., Kurzman F., and Bird K. "The Metabolism of nicotinic acid in Mycobacteria". Amer. Rev. Tubercul. 75:529-1967.
23. Konno K., Nagayama H., and Okas. "Differentiation of bovine tubercule bacilli form other Mycobacteria by determination of nicotidamidasa". Amer. Rev. Tubercul. , 81:550-1960.
24. Konno, K. "The reability of niacin test". Am. Rev. Resp. Desease, 82:422-1960.
25. Konno K. "Realiability of the niacin test". Amer. Rev. Tubercul. 82:422-1960.
26. Kubica G.P. "Differential identification of Mycobacterias". Am. Rev. Res. Dis. 107:9-1973.
27. Kubica G.P., and Pool G.L. "Studies on the catalase activity of acid fast bacilli I and a tempt to sub group this organism on the basis of their catalase activities at different temperatures and P.H." Amer. Re. Resp. Dis. 81:387-1960.
28. Lind, A. and Morlin M.: "A Comparative Serological Studie of M. Avian, M. Ulcerans, M. Balneai, and M. Marinum by Means of Double difussionn in gel

- methods a preliminary investigation". Scand J. Clin. and Lab. Invest., 15 (Supl. 69): 152-1963.
29. Mariette, E.S., Fenger E.P.R. "The present status of the skin reaction in tuberculous and non tuberculous subjects". Amer. Rev. Tubercul. 25:257-1932.
 30. Palmer C.E., Edwards L.B. "Identifying the tuberculous infected". J.A.M.A. 205 (3) 167. July 15, 1968.
 31. Parlett R. and Youmans G.P. "Antigenic relationships between Mycobacteria has determines bay agar diffusion precipitin techniques". Am. Re. Tubercul., 73:637-1956.
 32. Pinner M. Atypical Acid fast Microorganism. Smooth Growin Tubercle Bacillus A.M. Rev. Tubercle 32, 440. 1935.
 33. Pfuetze K., Reimann A.F., Lester W. "Photochromogenic Mycobacterial Pulmonary Disease". Am. Rev. Resp. Dis. 92, 470-475-1965.
 34. Pollack A, Buhler V., Wood S.. "Human infection with the yellow acid fast bacillus". Am. Rev. Tubercle. 73, 917-1956.
 35. Prissik F.H. y Masson A.M. "Cervical Lymphadenitis in Children Caused by Chromogenic Mycobacteria". Canad. M.A.J. 75:798-1956.
 36. Reaback J.F. "Atypical Mycobacteria, particula ry in relation to lesions of extremities". Maryland Soc. Med. Tech. Newsletter, Feb. 1963.
 37. Redmon W.B. and Ward D.M. "Media and methode por phage typing Mycobacteria". Bul W.H.O. 35, 563-1960.
 38. Reid J. and Wolinsky Emanuel. "Histopathology of Lymphadenitis caused by atypical Mycobacteria". Am. Rev. Resp. Dis. 99, 8-1969.
 39. Runyon E., Selim M., Harris W. "Distinguish in Mycobacteria by the niacin test a modified procedure". Amer. Rev. Tubercul., 79:663-1959.
 40. Runyon Ernest. "Anonymoust Mycobacteria in Pulmonary Disease". Med. Clim. N. Amer., 43:273-290-1959.
 41. Schaeschter E. "Tuberculin negative tuberculosis". Am. Rev. Resp. Dis. 106, 387-1972.
 42. Schaeffer W.B. "Serologic identification and classification of the atypical Mycobacteria by their agglutination". Am. Rev. Resp. Dis., 92, part. 2 (Supl.): 85-1965.
 43. Schaeffer W.B. and Reggiardo Z. "Serological identification and classification of the Mycobacterias in Human Disease". Amer. Rev. Resp. Dis. 88:111-1963 (Abstract).
 44. Schaeffer W.B. "Serologic identification and classification of Atypical Mycobacteria by their agglutination". Amer. Rev. Resp. Dis. 92:85 (Supplement)-1965.
 45. Selkon J.B. "Tubercle 50 supply". 70-78-1969.
 46. Standford J.L., Jeanes A.L. Foys Hosp. Rep. 119:101-110-1970.
 47. Staenken W. Jr., and Landau A. "The Sociation of two unusual acid fast organism aislated for human sources". J. Infect. Disease. 58:247-1936.
 48. Takeys K. "Bacteriophage suceptibility and tuberculin specificity of unclassified Mycobacteria". Amer. Rev. Resp. Dis. 81, 74-1960.
 49. Virtanen S. "A study of nitrate reduction by Mycobacteria". Acta Tubercul. Scand. 1960 (Suplement. 48).
 50. Wayne L.G. "Differentiation of Mycobacteria by their effect in twen 80". Amer. Rev. Res. Dis. 86:579-1962.
 51. Wayne L.G., Doubek J., Russel L. "Classification and identification of Mycobacteria employing twen 80". Amer. Rev. Resp. Dis. 90:588-1964.
 52. Witsmuller G. "The reaction to P.P.D. Battey". Amer. Rev. Resp. Dis. 109, 29-1974.
 53. Yamamoto M., Sudo K., Taga M., "A study of diseases caused by atypical Mycobacteria in Japan. Am. Rev. Resp. Dis. 96, 779-1967.