

ENFERMEDAD PRODUCIDA POR MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS EN BUENOS AIRES, ARGENTINA

Martha Di Lonardo,¹ Nélica C. Isola,² Marta Ambroggi,²
Gloria Fulladosa³ e Isabel N. de Kantor⁴

Se presentan los resultados de un estudio sobre la prevalencia de micobacterias no tuberculosas realizado en 4 894 pacientes de los cuales se extrajeron 8 006 cultivos estudiados durante cuatro años (1977-1980).

Introducción

Hay pocos estudios publicados sobre la importancia de las micobacterias atípicas—o no tuberculosas—como causantes de enfermedad en América Latina (1, 2). En Buenos Aires, Argentina, la prevalencia de casos de micobacteriosis, en comparación con los de tuberculosis era de 0,20%, en 1969 (3), y de 0,32% más recientemente (4). Nos pareció de interés continuar este último estudio, con objeto de obtener información más representativa sobre el problema. Si bien en América Latina actualmente las micobacterias no tuberculosas parecen tener poca importancia epidemiológica en comparación con *Mycobacterium tuberculosis*, en la medida en que disminuya la prevalencia de la tuberculosis es posible que otras micobacteriosis ocupen un lugar más relevante, como ya

ha ocurrido en ciertas regiones del mundo (5). En este trabajo se presentan los resultados obtenidos en cuatro años, en un estudio realizado con pacientes de la Cátedra de Tisioneumonología de la Universidad de Buenos Aires y del Hospital "Francisco J. Muñiz" de la misma ciudad, en colaboración con el Centro Panamericano de Zoonosis (CEPANZO).

Material y métodos

Estudio bacteriológico

Se analizaron 8 006 cultivos de micobacterias provenientes de 4 894 pacientes, obtenidos durante un período de cuatro años (1977-1980). De esos cultivos, 94% correspondían a secreciones broncopulmonares (en su mayoría esputos y en algunos casos lavados gástricos y bronquiales). El restante 6% provenía de muestras extrapulmonares: líquidos cefalorraquídeos y de punciones pleural, pericárdica, peritoneal, sinovial, etc., biopsias, tejidos de resección quirúrgica y orinas.

Las muestras se procesaron en el laboratorio de la Cátedra de Tisioneumonología. Cada una se cultivó en dos tubos de medio

¹ Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Tisioneumonología, Laboratorio de Bacteriología, Av. Vélez Sarsfield 405, 1281 Buenos Aires, Argentina

² Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Tisioneumonología y Hospital "Francisco Muñiz", Buenos Aires.

³ Universidad de Buenos Aires, Cátedra de Tisioneumonología, Buenos Aires.

⁴ Centro Panamericano de Zoonosis (OPS/OMS), Laboratorio de Tuberculosis, Casilla 3092 Correo Central, 1000 Buenos Aires, Argentina

Lowenstein Jensen y un tubo de Stonebrink, previo tratamiento descontaminante por el método de Petroff con hidróxido de sodio al 4% (6). A cada cultivo se le hizo la prueba de sensibilidad por el método de las proporciones de G. Canetti, N. Rist y J. Grosset (8), variante económica, a las siguientes sustancias: isoniazida, estreptomina, rifampicina, etambutol, y ácido para-amino salicílico. En algunos casos se agregó capreomicina, kanamicina y etionamida.

Los cultivos que presentaron una o más de estas propiedades: a) tiempo de crecimiento o aspecto de las colonias diferente de *M. tuberculosis* o ambos, y b) resistencia a varios medicamentos antituberculosos, especialmente al ácido para-amino salicílico, fueron sometidos en el Laboratorio de Tuberculosis de CEPANZO a las siguientes pruebas bioquímicas y enzimáticas para su tipificación: niacina, nitrato reductasa, catalasa semicuantitativa, catalasa a temperatura ambiente y a 68 °C, hidrólisis del tween y β -glucosidasa. En ciertas cepas se efectuaron además las pruebas de ureasa, reducción de telurito, toma de hierro, crecimiento en agar McConkey y fosfatasa ácida. En algunos casos se inocularon cobayos, conejos o pollos, o ambos, con las suspensiones bacilares.

Tres semanas después de la inoculación, a los animales inoculados se les hizo una prueba tuberculínica comparativa con los PPD aviar, bovino y humano, en dosis de 2 μ g para los cobayos y de 20 μ g para los conejos y pollos (6). Las tuberculinas PPD empleadas habían sido producidas en CEPANZO (7). A las seis semanas de la inoculación se sometió a los animales a la autopsia, se anotó la presencia de lesiones macroscópicas y se hicieron cultivos de los órganos afectados.

Se consideró que las micobacterias no tuberculosas eran causantes de enfermedad cuando se cumplieron las condiciones siguientes:

- Obtención de dos o más cultivos suce-

sivos de la cepa de un mismo paciente, salvo en los casos de cultivos únicos obtenidos de muestras de tejidos, biopsias o materiales de resección quirúrgica, con lesiones granulomatosas.

- Enfermedad comprobada.
- Resistencia inicial a los medicamentos antituberculosos, especialmente al ácido para-amino salicílico, coincidente con una evolución tórpida de la enfermedad.

Resultados

En el cuadro 1 se presentan los 18 casos de micobacteriosis diagnosticados en el período del estudio, el número de cultivos obtenidos de cada paciente y el origen de las muestras cultivadas.

Además, durante el mismo lapso se tipificaron otros 59 cultivos de diversas especies micobacterianas que no se consideraron causantes de enfermedad, pues solo fueron aisladas en una oportunidad de cada paciente (cuadro 2). Se debe destacar, sin embargo, que 25 de esos cultivos (42,4%) eran micobacterias de desarrollo lento, potencialmente patógenas, y que fueron obtenidas de secreciones broncopulmonares de sintomáticos respiratorios, de quienes no se recibieron nuevas muestras para examen bacteriológico. Cuatro cepas fotocromógenas de desarrollo lento, sin actividad de nitrato reductasa y con hidrólisis de tween positiva, se consideraron solo como cepas fotocromógenas, grupo 1 de la clasificación de Runyon. De los 8 006 cultivos que se obtuvieron, 7 893 fueron identificados como *M. tuberculosis* o *M. bovis* y 113 como otras micobacterias. Estos cultivos provenían de 4 894 pacientes: 4 846 de infección por *M. tuberculosis*, 30 por *M. bovis*, y 18 por otras micobacterias. De estos últimos, 16 eran de localización pulmonar y dos extrapulmonar; en estos se obtuvieron los cultivos de biopsias cutáneas con lesiones granulomatosas.

En ocho de los casos pulmonares causa-

CUADRO 1—Casos de micobacteriosis no tuberculosa, Buenos Aires, 1977-1980.

	Nº de cultivos	Origen	
Especie: MAIS ^a			
Paciente			
1	4 ^b	} Secreciones broncopulmonares	
2	4		
3	6 ^b		
4	3		
5	6		
6	4		
7	1		} Biopsia piel Tejido pulmonar
8	1		
Especie: <i>M. kansasii</i>			
Paciente			
9	2	} Secreciones broncopulmonares	
10	2		
11	2		
12	5		
13	4		
14	2		
15	3		
16	2		
17	2		
Especie: <i>M. marinum</i>			
Paciente			
18	1	Biopsia piel	

^a Complejo *M. avium-intracellulare-scrofulaceum*.

^b 4 cultivos posteriores en 1981-1982.

^c 5 cultivos posteriores en 1981.

dos por micobacterias distintas de *M. tuberculosis*, el agente causal fue *M. kansasii*, en un noveno existieron dos aislamientos de *M. kansasii* de esputo y uno de *M. tuberculosis* de lavado bronquial. El complejo MAIS causó los siete casos pulmonares restantes. De los dos casos de micobacteriosis cutáneas, uno fue por infección con *M. marinum* y otro por el complejo MAIS. La sensibilidad a los medicamentos de las cepas aisladas de estos 18 pacientes fue la siguiente:

En los ocho casos de infección por MAIS todos los pacientes fueron resistentes a isoniazida, estreptomycin, ácido para-amino salicílico, etambutol y rifampicina; dos pacientes fueron resistentes a capreomicina y uno a kanamicina.

En los nueve casos de infección por *M. kansasii*, todos fueron resistentes a isoniazida y a ácido para-amino salicílico; ocho a estreptomycin; dos a etambutol; dos a kanamicina; dos a rifampicina y uno a capreomicina.

En el caso de infección por *M. marinum* se halló resistencia a: isoniazida, estreptomycin y ácido para-amino salicílico.

Antes de concurrir a nuestros servicios, la mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento sin buen resultado. En el cuadro 3 se resumen los datos principales de los 17 pacientes de micobacteriosis por *M. kansasii* o por complejo MAIS. De la comparación de ambos grupos de pacientes se puede destacar lo siguiente: en el "grupo MAIS" predominan los pacientes

CUADRO 2—Micobacterias no tuberculosas cultivadas de cada paciente solo una vez, Buenos Aires, 1977-1980.

Especie	Nº de cultivos
MAIS	11
<i>M. kansasii</i>	14
<i>M. gordonae</i>	3
Complejo <i>M. terrae-triviale</i>	12
<i>M. gastri</i>	2
<i>M. flavescens</i>	3
<i>M. phlei</i>	1
Complejo <i>M. fortuitum</i>	4
<i>M. chelonae</i>	5
Cepas fotocromógenas	4
Total	59

mayores de 50 años, no así en el "grupo *kansasii*"; la distribución de sexos es pareja en el "grupo MAIS", mientras que en el "grupo *kansasii*" todos los pacientes fueron de sexo masculino; la procedencia rural prevalece en el "grupo MAIS" (aun cuando el estudio se hizo en la ciudad de Buenos Aires); los antecedentes de enfermedad respiratoria son importantes en ambos grupos y también lo es el carácter lesional avanzado al llegar a la consulta.

Dentro de lo incompleto de los datos recogidos la evolución ha sido indudablemente más favorable en el "grupo *kansasii*" que en el MAIS. En el cuadro 4 se presenta la información más detallada de los casos y su evolución.

La paciente N° 18, una mujer de 17 años, había trabajado en el cuidado de peceras desde los ocho años y presentaba lesiones esporotricoides en el brazo derecho, con pruebas micológicas negativas. De una biopsia de esas lesiones se obtuvo un cultivo de más de 20 colonias identificado como *M. marinum*, resistente a isoniazida, estreptomina, ácido para-amino salicílico y sensible a etambutol, rifampicina, kanamicina y etionamida. Lamentablemente no tuvimos información posterior de la paciente.

Discusión

En un estudio previo realizado en Buenos Aires durante cinco años, con participación de una de las autoras (cuadro 5) (3) se había hallado un 0,20% de

CUADRO 3—Características y evolución de 17 casos de micobacteriosis no tuberculosa, Buenos Aires, 1977-1980.

Datos	<i>M. kansasii</i> 9 casos	MAIS 8 casos
Edad	≥50:3; <50:4 Sin información: 2	≥50:5; <50:2 Sin información: 1
Sexo	M ^a :9	M: 4; F (1): 4
Antecedentes de tuberculosis	4	5
Antecedente de silicosis, neumoconiosis, riesgo ocupacional de coniosis	3	2
Baciloscopia esputo (+)	7	7
Evolución clínica		
Mejoría	4 ^b	2 (1 lobectomía)
Deterioro	—	4
Sin información	3	2
Complicación	2 (1 aspergilosis, 1 cáncer)	—

^a M: masculino, F: femenino.

^b Incluye un caso del que se aisló también *M. tuberculosis*.

CUADRO 4—Datos, características lesionales, tratamiento y evolución de 17 casos de micobacteriosis debidos a *M. kansasii* o al complejo MAIS, Buenos Aires, 1977-1980.

Paciente	Sexo	Edad	Ocupación	Extensión lesional	Tratamiento	Evolución
<i>M. kansasii</i>						
13	M	50	Comerciante	Muy avanzada	I-Ap-E-R	Mejoría
11	M	23	Soldador metales	Moderadamente avanzada	I-Es-E	Mejoría
14	M	23	— — —	Muy avanzada	— —	— —
10	M	—	— — —	— — —	— —	— —
15	M	35	Tipógrafo	Moderadamente avanzada	E-R-P-C	Mejoría
9	M	52	Metalúrgico	Muy avanzada	I-E-R-K	Complicación: Aspergilosis
12	M	65	Comerciante	Muy avanzada	I-K-E-Ap.	Fallece
17	M	—	— — —	Muy avanzada	— —	— —
16	M	47	Oficinista	Moderadamente avanzada	R-E-C	<i>M. tuberculosis</i> y mejoría
Complejo MAIS						
4	F	26	Trabajos rurales	Muy avanzada	I-E-Ap-K/I-E-R	— —
3	M	61	Trabajos rurales	Muy avanzada	K-P-C-T	Deterioro
5	M	32	Soldador metales	Lesiones mínimas,	K-Et-R/K-Et-C	Deterioro
2	M	70	Picapedrero-canteras	Muy avanzada: silicosis, cáncer	I-E-R	Mejoría
6	F	64	Trabajos rurales	Moderadamente avanzada	K-Et-P	Mejoría
1	M	58	Camionero	Muy avanzada	I-P-Et-K-Er-Es	Deterioro
8	F	18	Cartonería	Moderadamente avanzada	Lobectomía	Estacionaria
7	F	57	Trabajos rurales	Granuloma cutáneo	R-I-E	— —

Ap: ácido para-amino salicílico.
C: capreomicina.
Er: eritocina.
Es: estreptomicina.
E: etambutol.
Et: etionamida.

I: isoniazida.
K: kanamicina.
P: pirazinamida.
R: rifampicina.
ST: sulfametoxazol-trimetoprina.
T: tetraciclina.

micobacteriosis (no tuberculosas), sobre un total de 4 063 pacientes bacteriológicamente confirmados. De acuerdo con el presente estudio la prevalencia de estas micobacteriosis se mantiene baja (0,37%), aunque llama la atención el aumento de casos debidos a *M. kansasii*. Ello puede deberse a una variación real, o a una mayor pericia en la diferenciación de esta especie bacilar en el laboratorio.

También se debe destacar el número de aislamientos únicos de cepas *M. kansasii* con fuerte actividad catalásica, potencialmente patógenas, de secreciones respiratorias. El reservorio natural del *M. kansasii* aún no se ha determinado, si bien otros autores (9, 10) han cultivado esta especie de muestras de agua y de órganos animales. Es indudable su presencia en nuestro

ambiente, y su capacidad de colonizar el tracto respiratorio en condiciones favorables. El mismo comentario es aplicable a los aislamientos únicos de cepas del complejo MAIS, de secreciones respiratorias. Creemos conveniente realizar en Argentina un estudio de carácter nacional sobre la prevalencia de las micobacterias no tuberculosas, tal como lo ha recomendado la Organización Panamericana de la Salud (11), estudio que permitiría determinar la importancia global del problema y sus variaciones regionales.

Resumen

Se analizaron 8 006 cultivos de micobacterias de muestras pertenecientes a 4 894

CUADRO 5—Micobacterias no tuberculosas en Buenos Aires. Resultados de dos estudios.

Información	Periodo estudiado	
	1963-1967 ^a	1977-1980 ^b
Nº de cultivos	7 864	8 006
<i>M. tuberculosis</i> - <i>M. bovis</i>	7 736	7 893
Otras micobacterias	128	113
Nº pacientes	4 063	4 894
Casos micobacteriosis no tuberculosas	8 (0,20%)	18 (0,37%)
Casos <i>M. kansasii</i>	2	9
Casos MAIS	6	8
Casos <i>M. marinum</i>	0	1

^a Cetrángolo, A. y Kantor, I. N., de (3).

^b Este estudio.

pacientes. Dichas muestras se obtuvieron a lo largo de cuatro años (1977-1980). De esos cultivos, 113 (1,4%) fueron identificados como micobacterias no tuberculosas, el resto como *Mycobacterium tuberculosis* o *M. bovis*. De los 4 894 pacientes, en el 99,02% el agente causal de la enfermedad fue *M. tuberculosis*; en el 0,61% (30 casos), *M. bovis*, y en el 0,37% (18 casos), otras micobacterias. De estos últimos se diagnosticaron ocho casos con infección por *M. kansasii*, un caso con infección doble por *M. kansasii* y por *M. tuberculosis*, ocho casos debidos al complejo MAIS. (*M. avium-intracellulare-scrofulaceum*) y el restante al *M. marinum*. La localización lesional fue en 16 casos pulmonar y en dos cutánea (uno por *M. marinum* y otro por

complejo MAIS). Durante el mismo período se obtuvieron 59 cultivos de micobacterias no tuberculosas, aisladas una vez de cada paciente y que por esa razón no se consideraron como agentes causales de enfermedad. Los pacientes del "grupo MAIS" tenían mayor edad promedio que los del "grupo kansasii" y predominio de procedencia rural. En el primer grupo fue igual el número de pacientes de cada sexo, mientras que en el segundo todos fueron hombres. Los 16 casos pulmonares eran avanzados, 14 de ellos con baciloscopia positiva, la mayoría con antecedentes de otras afecciones pulmonares. En general la evolución de los casos causados por *M. kansasii* fue más favorable que la de los casos por complejo MAIS. ■

REFERENCIAS

1. Andrade, L. Micobacteriose no Brasil. *Rev Div Nac Tuberc* 20:97-101, 1976.
2. Ponce de León, L. Frecuencia de micobacterias atípicas en pacientes investigados por sospecha de tuberculosis pulmonar. *Bol Inst Bacteriol Chile* 18:38-42, 1976.
3. Cetrángolo, A. y Kantor, I. N., de. Aislamiento de micobacterias atípicas, *Medicina* (B. Aires) 29:186-189, 1969.
4. Di Lonardo, M., Isola, N. C., Ambroggi, M., de Bianchi, A. M. y Kantor, I. N., de. Non-tuberculous mycobacteriosis in Buenos Aires. *Medicina* (B. Aires) 41:419-422, 1981.
5. Wolinsky, E. Non-tuberculous mycobacteria and associated diseases. *Am Rev Resp Dis* 119:107-159, 1979.
6. Kantor, I. N., de. *Bacteriología de la tuberculosis humana y animal*. Monografía Científica

- Técnica. Ramos Mejía (Buenos Aires), OPS, Centro Panamericano de Zoonosis, 1979.
7. Organización Panamericana de la Salud. Centro Panamericano de Zoonosis. Preparación y estandarización de tuberculinas PPD. Nota Técnica 17, Rev. 1. Ramos Mejía (Buenos Aires), 1980.
 8. Canetti, G., Rist, N. y Grosset, J. Mésure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires pour la méthode des proportions. *Rev Tuberc* (Paris), 27:217-272, 1963.
 9. Mc Swiggan, D. A. y Collins, C. H. The isolation of *M. kansasii* and *M. xenopi* from water systems. *Tubercle* (London) 55:291-297, 1974.
 10. Worthington, R. W. y Kleeberg, H. H. Isolation of *M. kansasii* from bovines. *J S Afr Vet Med Assoc* 35:29-31, 1964.
 11. Organización Panamericana de la Salud. Centro Nacional de Referencia de la Tuberculosis, Canadá. Protocolos para estudios cooperativos de investigación en bacteriología de la tuberculosis. (Documento mimeografiado.) Washington, D.C., 1981.

Diseases caused by nontuberculous mycobacteria in Buenos Aires (Summary)

An analysis of 8 006 mycobacterial cultures was conducted using samples from 4 894 patients gathered over four years from 1977 to 1980. Nontuberculous mycobacteria were identified in 113 (1,4%) of the cultures and the rest were classified as *Mycobacterium tuberculosis* or *M. bovis*. Disease was caused by *M. tuberculosis* in 99,02% of the 4 894 patients; by *M. bovis* in 0,61% (30 cases), and by other mycobacteria in 0,37% (18 cases). The last group included eight cases diagnosed as *M. kansasii* infection, one case as double *M. kansasii* and *M. tuberculosis* infection, eight cases as MAIS (*M. avium-intracellulare-scrofulaceum*) complex infection and one as *M. marinum* infection. Pulmonary lesions were found in 16 cases and cutaneous lesions in

two cases (one caused by *M. marinum* and the other by the MAIS complex). During the same period, 59 nontuberculous cultures were isolated, but could not be considered disease-producing agents, since they were only isolated once in each patient. The patients in the MAIS group were predominantly from rural areas and their average age was greater than that of the *M. kansasii* group. The MAIS group included an equal number of male and female patients, while the *M. kansasii* group was composed entirely of men. The 16 pulmonary cases were advanced, 14 reacted positively to bacillus testing and the majority had a history of other pulmonary diseases. Generally, *M. kansasii* cases evolved more favorably than those caused by the MAIS complex.

Doença ocasionada por micobactérias não tuberculosas em Buenos Aires (Resumo)

Analisaram-se 8 006 culturas de micobactérias de amostras de 4 894 doentes. Essas amostras foram obtidas ao longo de quatro anos (1977-1980). Dessas culturas 113 (1,4%) foram identificadas como micobactérias não tuberculosas e as restantes como *Mycobacterium tuberculosis* ou *M. bovis*. Dos 4 894 doentes, 99,02% tiveram o *M. tuberculosis* como agente causal da

enfermidade; 0,61% (30 casos) o *M. bovis*; e em 0,37% (18 casos) outras micobactérias. Diagnosticaram-se oito casos dentro desses últimos com infecção por *M. kansasii*, um caso com infecção dupla por *M. kansasii* e por *M. tuberculosis*, oito casos devidos ao complexo MAIS (*M. avium-intracellulare-scrofulaceum*) e o resto ao *M. marinum*. A localização de lesão foi pulmonar em 16 casos e cutânea em

dois (um por *M. marinum* e outro pelo complexo MAIS). Durante o mesmo período conseguiram-se 59 culturas de micobactérias não tuberculosas como único isolamento; razão pela qual não se consideraram como agentes causais da enfermidade. Os doentes do grupo MAIS, em média, eram mais velhos que os do grupo *kansasii* e no concernente à procedência, predominava a origem rural. No

primeiro grupo houve igualdade em número, quanto ao sexo. No segundo, todos eram homens. Os 16 casos pulmonares já estavam avançados, 14 deles com baciloscopia positiva e a maioria já tinha antecedentes de outras afecções pulmonares. Em geral, a evolução dos casos causados por *M. kansasii* foi mais favorável que a dos casos originados pelo complexo MAIS.

Etude réalisée à Buenos Aires sur une affection produite par des mycobactériées non tuberculeuses (Résumé)

Il a été procédé à l'analyse de 8 006 cultures de mycobactériées provenant d'échantillons recueillis durant quatre années (1977-1980) sur 4 894 patients. Dans 113 des cultures (1,4%) on a trouvé des mycobactériées non tuberculeuses tandis que les autres on donné *Mycobacterium tuberculosis* ou *M. bovis*. Pour 99,02% des 4 894 patients examinés, l'agent pathogène était *M. tuberculosis*; pour 0,61% (30 cas) *M. bovis*, et pour 0,37% (18 cas) d'autres mycobactériées, comme suit: *M. kansasii* dans huit cas, *M. kansasii* et *M. tuberculosis* (infection double) dans un cas, le complexe MAIS (*M. avium-intracellulare-scrofulaceum*) dans huit autres cas et *M. marinum* pour le dernier. Dans 16 cas, la lésion était pulmonaire, dans les deux autres elle était cutanée (une par *M. marinum* et l'autre par le complexe MAIS). Il a été, au

cours de la même période, effectué 59 cultures de mycobactériées non tuberculeuses qui, n'ayant été isolées qu'une seule fois chez chaque patient, n'ont pas été considérées comme des agents pathogènes. Les patients du groupe MAIS étaient en moyenne plus âgés que ceux du groupe *kansasii* et provenait pour la plupart d'un milieu rural. Dans le premier groupe les patients étaient, à parts égales, de sexe masculin et féminin tandis que le deuxième groupe ne comportait que des hommes. Les 16 patients présentant des lésions pulmonaires étaient des cas avancés, 14 présentaient une baciloscopie positive et la plupart d'entre eux avaient souffert auparavant d'autres affections des poumons. En règle générale, les cas imputables à *M. kansasii* ont évolué plus favorablement que ceux qui étaient dus au complexe MAIS