

**Micobacterias no tuberculosas en Camagüey**

*Non tuberculous mycobacterias in Camagüey*

**Dr. Rafael Pila Pérez; Dr. Luis Vidal Trujillo; Dr. Rafael Pila Peláez; Dr. Víctor A. Holguín Prieto**

Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech, Camagüey

**RESUMEN**

Se aportan 10 observaciones de micobacteriosis pulmonar no tuberculosas en el período comprendido entre octubre de 2001 a octubre de 2006 en los hospitales universitarios de la ciudad de Camagüey-Cuba. Se señalan la clasificación, causas y características de esta enfermedad pulmonar en previsible incremento, la cual requiere medios diagnósticos especiales con el fin de realizar la tipificación en busca del microorganismo específico para una terapéutica correcta. Se señalan los rasgos clínicos de nuestros enfermos, indicando que en todos los casos existían lesiones preexistentes, las cuales fueron los causales de la muerte, lo que coincidió con el Grupo III. Se hace una breve revisión del tema y se comparan nuestros resultados con los de otros investigadores.

**DeCS:** micobacteriosis/diagnóstico; micobacteriosis/tratamiento

**ABSTRACT**

Ten observations of non tuberculous pulmonary mycobacteriosis are contributed in the period from October 2001 to October 2006 at the university hospitals of the city

of Camagüey-Cuba. The classification, causes and characteristics of this pulmonary illness in foreseeable increment, are indicated; which requires special diagnostic methods in order to carrying out the classification in search of the specific microorganism for a correct therapeutics. The clinical characteristics of our sickpersons are indicated, in all the cases pre-existing lesions existed, which were causes of death, what coincided with the III Group. A brief review of the theme is done and our results are compared with the other investigators.

**DeCS:** mycobacterium infections/diagnosis; mycobacterium infections/treatment

## **INTRODUCCIÓN**

Robert Koch descubrió en 1882 el bacilo de la tuberculosis. Poco después se encontraron otras micobacterias además del micobacterium tuberculosis y en los siguientes 70 años, en diversos informes se descubrieron nuevos microorganismos pertenecientes a este género. Como estas bacterias no eran patógenas para el cobayo, no se aceptaba que lo fueran para el hombre. En 1954, Teimpe y Runyon,<sup>1</sup> señalan que otras micobacterias, además del micobacterium tuberculosis, causaban enfermedades en el hombre y más tarde, Runyon estableció la primera clasificación de estos microorganismos. Este grupo de patógenos ha recibido diferentes nombres: micobacteras atípica, anónimas, oportunistas y no tuberculosas. Esta variedad de términos resulta difícil, molesta y poco precisa para denominar esta categoría de enfermedades. Wolinsky,<sup>2</sup> utiliza el término de micobacterias no tuberculosas (MNTB), el cual al parecer es el más apropiado.

Debe resaltarse que ya en 1939 Xalabarder y Culler<sup>5</sup>, en 1946 Hauduroy,<sup>3</sup> y en 1953 Bohler y Pollak<sup>4</sup> habían señalado enfermos producto de infecciones por estas micobacterias, el de Xalabarder y Cullell fue el primer caso descrito en España.

La reciente observación de un enfermo con afectación pulmonar ocasionada por una MNTB, nos ha motivado a realizar una breve revisión del problema en nuestra provincia, al mismo tiempo que exponemos algunos aspectos sobre esta enfermedad.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio sobre diez casos de MNTB reportados en nuestra provincia desde octubre del año 2001 hasta octubre del año 2006, ambos inclusive, en los hospitales universitarios de nuestra ciudad, donde se efectuó el diagnóstico de todos estos enfermos. El diagnóstico se fundamentó en:

1. Historia clínica de enfermedad compatible con el diagnóstico.
2. Aislamiento del microorganismo en un número mayor de 100 colonias en cuatro o más ocasiones.
3. Aislamiento del germen en fuentes que suelen ser estériles.
4. Cultivo del microorganismo en una muestra de biopsia.

En nuestros pacientes estudiamos la edad, sexo, color de la piel, procedencia, motivo de ingreso, evolución y por último terapéutica, la cual fue uniforme durante seis meses para todos los pacientes según los diferentes tipos clasificados:

1. Rifampicina, 300 mg, dos cápsulas diarias, VO.
2. Etambutol, 20 mg, cinco tabletas diarias, VO.
3. Azitromicina, 500 mg, una tableta diaria, VO.
4. Interferón  $\alpha$ -2 $\beta$  recombinante, 3.500.000 U, un bulbo diario, IM o SC; durante 16-24 semanas\*.
5. Placebo\*.

\*El interferón  $\alpha$ -2 $\beta$  recombinante y el placebo se aplicaron en forma de estudio doble ciego a cinco de los enfermos.

## **RESULTADOS**

Todos nuestros pacientes tenían edades superiores a los 50 años, el 30 % entre 50-59 años, 30 % entre 60-65 años y el 40 % entre 70-79 años. Seis pacientes pertenecían al sexo masculino (60 %) y cuatro al sexo femenino (40 %), mientras que el 90 % eran de color de piel blanca. De los 10 enfermos, 8 procedían de áreas urbanas (80 %) y el resto eran de procedencia rural (20 %) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes con Micobacteriosis pulmonar no tuberculosa

<b>Paciente</b>	<b>Edad</b>	<b>Sexo</b>	<b>Color de la piel</b>	<b>Procedencia</b>
FMA	53	M	B	Urbana
CPP	64	F	B	Urbana
MZR	76	F	N	Urbana
JRH	71	M	B	Urbana
RCA	58	M	B	Rural
PAV	78	M	B	Urbana
MRT	57	F	B	Urbana
RRH	78	M	B	Rural
IFP	61	M	N	Urbana
NRG	62	F	B	Urbana

Fuente: Expedientes clínicos

El motivo de ingreso parecía señalar otros procesos respiratorios como tuberculosis, neumopatías infecciosas, bronquiectasias infectadas o cáncer de pulmón, ya que todos tenían como mínimo dos o tres síntomas o signos correspondientes a estos procesos respiratorios; los más frecuentes fueron la tos, disnea, fiebre, expectoración y hemoptisis (Tabla 2).

**Tabla 2.** Características clínicas de los pacientes

<b>Paciente</b>	<b>Motivo de ingreso</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Evolución</b>
FMA	Tos – disnea	Grupo I	Vivo
CPP	Hemoptisis – fiebre	Grupo III	Fallecido
MZR	Tos – disnea – fiebre	Grupo III	Fallecido
JRH	Fiebre – tos – disnea	Grupo I	Vivo
RCA	Disnea – tos – dolor torácico	Grupo III	Fallecido
PAV	Tos – expectoración – fiebre	Grupo III	Vivo
MRT	Hemoptisis – tos – expectoración	Grupo III	Fallecido
RRH	Tos – fiebre – expectoración	Grupo III	Vivo
IFP	Dolor torácico – fiebre – tos	Grupo III	Vivo
NRG	Fiebre – tos – hemoptisis	Grupo III	Vivo

Fuente: Expedientes clínicos

Con respecto a la clasificación de Runyon llamó la atención que el 80 % pertenecía al grupo III y solamente el 20 % al grupo I, sin hallazgos de los otros grupos y no se pudo realizar tipificaciones de los microorganismos específicos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Clasificación de Runyon de las micobacterias no tuberculosas

Grupos	Especie común	Pigmentación de la colonia	Características de la colonia
Grupo I (fotocromógenos)	<i>M. kansasii</i>	Ninguna si crece en la oscuridad; amarillo brillante a naranja o rojo ladrillo, si crecen a la luz	Lisa, formación ocasional de cordones
	<i>M. marinum</i>		
	<i>M. simiae</i>		
	<i>M. asiaticum</i>		
Grupo II (escotocromógenos)	<i>M. scrofulaceum</i>	Amarillo naranja en la oscuridad, más rojizas si crecen a la luz	Lisa, no hay formación de cordones
	<i>M. gordonae</i>		
	<i>M. szulgai</i>		
	<i>M. flavescens</i>		
Grupo III (no fotocromógenos)	<i>M. thermoresistibile</i>	Débil o ninguna	Pequeña, lisa, circular; no hay formación de cordones
	<i>M. intracellulare</i>		
	<i>M. avium</i>		
	<i>M. xenopi</i>		
-Bacilo Battey- Grupo IV (de crecimiento rápido)	<i>M. terrae complex</i>		
	<i>M. nonchromogenicum</i>		
	<i>M. triviale</i>	Por lo general ninguna	Rugosa o lisa
	<i>M. fortuitum</i>		
	<i>M. chelonae</i>		
	<i>M. abscessus</i>		
	<i>M. smegmatis</i>		
	<i>M. vaccae</i>		
	<i>M. phlei</i>		

El tratamiento practicado fue el mismo para todos los enfermos durante 18-24 meses exceptuando el interferón  $\alpha$ -2 $\beta$  recombinante y el placebo, que se utilizaron mediante un estudio doble ciego en cinco pacientes; a pesar de toda esta terapéutica y el tiempo utilizado fallecieron cuatro, los cuales tenían como enfermedad de base una tuberculosis pulmonar, un cáncer de pulmón y dos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## DISCUSIÓN

Desde hace 50 años se tiene conocimiento de que diversas MNTB pueden alojarse en el organismo humano y son potencialmente patógenas, constituyen una

interesante incógnita debido a que tienen una ecología con reservorios enigmáticos, una patogenia imprecisa, manifestaciones clínicas complejas e indiferenciables de la tuberculosis; por otro lado, tienen un futuro inquietante puesto que parecen tomar el relevo en el camino que deja libre la erradicación de la tuberculosis según la ley de equilibrio de las especies. <sup>6</sup> Se considera que las MNTB están diferenciadas genéticamente de las micobacterias tuberculosas, por lo que es imposible que puedan evolucionar hacia el grupo del micobacterium tuberculosis complex. <sup>7</sup> La erradicación de la tuberculosis es factible porque depende únicamente de la transmisión hospedero-hospedero, mientras que la erradicación de las MNTB se estima imposible, ya que se hayan libres en la naturaleza y estarán siempre en el ambiente, por lo que las infecciones causadas por ellas pueden incluso aumentar. Las MNTB tienen la capacidad de sobrevivir y reproducirse en la naturaleza, aunque sus fuentes siguen siendo desconocidas<sup>8</sup>, su nicho ecológico es incierto y no existen vectores conocidos, si bien se discute la transmisión del animal al hombre directamente o a partir del suelo contaminado<sup>9</sup> o de verduras y frutos comestibles. <sup>7, 9</sup>

Aunque las MNTB se han encontrado en todo el mundo, los informes difieren según los países y aún en el mismo seno del propio país. Se han reportado los siguientes aislamientos de MNTB en orden de disminución de frecuencia: en los Estados Unidos de América, las cepas más comunes pertenecen a los grupos: I, III, II y IV; Canadá: II, III, IV, y I; en México: IV, II, III, y I<sup>10</sup>. En nuestra provincia el grupo III y el I, sin hallarse hasta el momento los grupos II y IV.

Esta enfermedad puede presentarse en pacientes de 40 a 50 años, siendo más frecuente en varones que en mujeres en proporción de 3:1, también más comunes los procedentes del medio rural, <sup>6, 7</sup> en esta serie predominaron los pacientes mayores de 50 años, pero los demás resultados son similares a los de la mayoría los autores. <sup>8, 10</sup> La literatura también indica que es más común en el blanco que en el negro, <sup>2</sup> dato observado en nuestra investigación, sin embargo, Ahn et al <sup>9</sup> comunican que en su estudio estas enfermedades son más comunes en el negro y que el micobacterium avium - intracellulare es más frecuente en las mujeres en edades superiores a los 50 años.

Los síntomas iniciales severos son mínimos, y hasta el 46 % de los pacientes son asintomáticos. <sup>11</sup> Prácticamente en todos los enfermos se observa alguna afección preexistente, por lo general con enfermedad pulmonar y con mayor frecuencia, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), <sup>12</sup> Feld et al <sup>13</sup> señalan que el diagnóstico de MNTB ha sido cada vez más frecuente, corroborando que más de la mitad de los pacientes con cáncer, presentaban esta enfermedad, lo cual puede estar en relación con la quimioterapia para la neoplasia.; en nuestra serie todos los

pacientes presentaban enfermedades pulmonares crónicas y de los cuatro fallecidos, dos presentaban EPOC, uno tuberculosis pulmonar y el otro cáncer del pulmón. La enfermedad puede ser bilateral y con mayor frecuencia se localiza en los segmentos anteriores de lóbulo superior <sup>6</sup>; pero, Siebert et al <sup>14</sup> en un estudio de 91 pacientes con micobacterium kansasii o cepas Batey encontraron que una tercera parte de los pacientes tenían cavidades de lóbulo superior, ausencia de diseminación broncógena y de derrame y coexistencia de una EPOC; en los dos tercios restantes no se encontraron alteraciones específicas y no era posible diferenciarla de la enfermedad producida por el micobacterium tuberculosis o de una enfermedad micótica como ocurrió en este estudio.

Las características clínicas y radiológicas pueden sugerir una infección con MNTB, pero es necesario identificar específicamente los microorganismos, tanto como sea posible, mediante estudios morfológicas, bioquímicos, técnicas serológicas y pruebas de sensibilidad a drogas, para establecer la terapéutica indicada. Estos estudios no pudieron ser realizados en este estudio.

En los infectados por MNTB el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar se considera 40 veces inferior al de la infección por micobacterium tuberculosis, <sup>2</sup> por ello aún cuando la infección MNTB alcanza altos porcentajes en algunas áreas, su baja patogenicidad hace que resulten poco frecuentes las manifestaciones clínicas; el riesgo de afectación pulmonar es máximo a partir de los 50 años, lo que se explica por la alta prevalencia de enfermedades crónicas predisponentes en edades avanzadas y también por la existencia de un mayor retraso diagnóstico, <sup>12</sup> lo que fue confirmado nuestro estudio. A pesar del bajo riesgo de enfermedad, el aumento de las infecciones MNTB obliga a considerar que las micobacterias pueden llegar a representar un problema serio en el futuro, máximo en este momento en que el SIDA se asocia enormemente a estos procesos, <sup>8</sup> es desconcertante que en las MNTB no existe transmisión de la enfermedad de persona a persona, <sup>9</sup> y son considerados excepcionales los casos entre familiares. <sup>10, 14</sup>

La terapéutica contra las MNTB plantea dos cuestiones de máximo interés:

El valor de las pruebas de sensibilidad a las drogas antituberculosas se considera delimitado significado. <sup>15</sup> Con algunas excepciones <sup>15</sup> se acepta que no existe correlación in vitro-in vivo; la resistencia primaria no invalida el éxito terapéutico, lo que no niega el significado de la resistencia adquirida por incorrecta administración de drogas. Estas pruebas pueden ser útiles para incluir en el régimen quimioterapéutico fármacos no antituberculosos con sensibilidad comprobada.

En la elección del régimen terapéutico no existe una asociación estándar; se aconseja administrar dos, tres o más drogas antituberculosas, clínicamente

consideradas efectivas, lo que proscribire de forma taxativa cualquier tipo de monoterapia. La experiencia internacional demuestra que la mejor guía en esta elección depende de la variedad de la micobacteria aislada, las cuales siempre se unen en los diferentes grupos tradicionales de Runyon, clasificación esencialmente bacteriológica, pero inclinándose por la propuesta por Baily en 1983 <sup>16</sup>, basada en el potencial patogénico de las MNTB y en la respuesta a la quimioterapia de las diez MNTB esencialmente patógenas. <sup>2</sup> Se distinguen como micobacterias no patógenas salvo circunstancias excepcionales: *M. gordonae*, *M. gastri*, *M. terrae complex*, *M. flavescens*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*, y *M. parafortuitum*.

Micobacterias fáciles de tratar quimioterapia estándar: *M. kansasii*, *M. yunepi*, *M. szulgai*, *M. marinum* y *M. ulcerans*.

Las micobacterias difíciles de tratar se separan en dos subgrupos: las que responden mal a la terapéutica estándar: *M. avium - intracellulare*, *M. scrofulaceum* y *M. simiae* y las de crecimiento rápido y que responden a los antibióticos generales: *M. chelonae* y *M. fortuitum*.

El *M. kansasii* es el prototipo de las micobacterias fáciles de tratar que casi siempre responden al régimen de Isoniacida-Rifampicina-Etambutol que debe mantenerse durante 18-24 meses, aunque en muchos casos bastarían 12 meses si se suplementa durante los tres primeros meses con estreptomina bisemanal, aunque también son efectivas la Cicloserina y la Etionamida. <sup>17</sup>

En el grupo *M. avium-intracellulare* se aconseja una quimioterapia agresiva con 3, 4 o 5 drogas, dando preferencia a la Rifampicina, Etambutol, Isoniacida y Estreptomina, además, en los casos en los que se aprecia sensibilidad deben usarse Etionamida y Cicloserina. <sup>15-17</sup>

Las que pertenecen al grupo IV de Runyon son las que plantean mayores dificultades, presentan resistencia in vitro para todas las drogas, excepto la etionamida, <sup>17</sup> pero son eficaces los macrólidos, la Amikacina, la Doxiciclina y las Sulfonamidas. <sup>8, 12</sup>

En el caso del interferón se efectuó un estudio doble ciego contra placebo, con la finalidad de mejorar el trastorno inmune de estos pacientes, que unido a la terapéutica ayudaría a prolongar la vida; sin embargo, no se obtuvo el resultado esperado, y se observó una mortalidad del 40 %.

La cirugía pulmonar es el último recurso solamente indicado en lesiones localizadas y residuales a una quimioterapia razonable. <sup>16</sup> Antes de iniciar una quimioterapia, se aconseja efectuar "higiene bronquial", mediante nebulizaciones con un broncodilatador y luego solución hipertónica al 8 %, la cual puede eliminar cualquier colonización. <sup>17</sup> La quimioterapia de las micobacterias pulmonares exige mayor experiencia que la necesaria para tratar la tuberculosis, tanto para dilucidar



si el paciente de ser o no tratado, como para determinar el régimen de drogas más adecuado. La prevención de estas enfermedades no se halla a nuestro alcance por cuanto no puede programarse su objetivo prioritario tendiente a evitar la infección de los individuos predispuestos, dado que no se conoce la fuente ni el mecanismo de transmisión de la enfermedad.<sup>17</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Teimpe A, Runyon E. The relationship of atypical acid-fast bacteria to human disease: A preliminary report. *J Lab Clin Med* 1954;44:202.
2. Wolinsky E. Nontuberculous mycobacteria and associated diseases. *Amer Rev Resp Dis* 1989; 129:107-58.
3. Hauduroy P. Inventaire et description des bacilles paratuberculeux. Masson et cie Ed Paris. 1946.
4. Bohler V, Pollak A. Human infection with atypical acid-fast organisms: Report of two cases with pathologic findings. *Amer J Pathol* 1953; 23:363.
5. Xalabarder C, Culler R. Bacilos paratuberculosos. El bacilo de los grifos. *Publ Inst Antituberc* 1939; 3:87.
6. Mycobacteriosis Research Group Japanese National Chest Hospitals. Rapid increase of the incidence of lung disease due to *Mycobacterium kansasii* in Japan. *Chest* 2003; 103:890-7.
7. Inderlied C, Kemper C, Bermudez L. The *Mycobacterium avium* complex. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 266-71.
8. Prehein L. Otras micobacterias. En: Goldman L, Bennett J, editores. *Cecil: Tratado de Medicina Interna*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 1949-51.
9. Anh C, Lowell J, Onstad G. A dermatographic study of disease due to *Mycobacterium kansasii* or *M. intracellulare-avium* in Texas. *Chest* 1999; 95:120-125.
10. Robakiewicz M, Grzybowski S. Epidemiologic aspects of nontuberculous mycobacterial disease and of tuberculosis in British Columbia. *Amer Rev Resp Dis* 2004; 139:613.
11. Wallace RJ. American Thoracic Society Statement: diagnosis and treatment of the disease caused by nontuberculous mycobacterium. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 160:S1.

12. Hirschel B. Infections due to Nontuberculous mycobacteria. In: Braunwald E, Fauci A, Longo D, Kasper D, Hauser S, Jameson JL, editors. Harrison`s Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1040-44.
13. Feld R, Bodey G, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. Arch Intern Med 2000; 160:67-70.
14. Seibert C, Tabrsky J. Radiological features of pulmonary atypical mycobacterial infections. Brit J Radiol 2002; 74:140-4.
15. Hejny J. A drug sensitivity test strategy for atypical mycobacteria. Tubercle 2002; 82:63.
16. Bailey WC. Treatment of atypical mycobacterial disease. Chest 1983; 84:685-8.
17. DeMarch Ayuela P, Planells Romeo I. Micobacterias no tuberculosas en Barcelona. Micobacteriosis pulmonar. Rev Clin Esp 1984; 175:187-95.

Recibido: 17 de abril de 2007.

Aceptado: 16 de julio de 2007.

*Dr. Rafael Pila Pérez.* Especialista de II Grado en Medicina Interna. Profesor Titular del ISCM-C. Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Manuel Ascunce Domenech. Camagüey