

Prevalencia de micobacteriosis y de tuberculosis en pacientes de un hospital de referencia de la provincia de Córdoba

A.I. BARNES*, S. ROJO, H. MORETTO

Laboratorio Regional de Referencia del Programa de Control de la Tuberculosis de la Provincia de Córdoba.
Hospital Tránsito Cáceres de Allende. Bucharado 1250. Córdoba 5000

*Correspondencia. E-mail: abarnes@dqo.fcq.unc.edu.ar

RESUMEN

Las micobacterias ambientales (MA) constituyen un importante grupo de especies bacterianas que se encuentran en el medio ambiente, pueden colonizar y ocasionalmente producir enfermedad en el hombre. En este trabajo se investigó la frecuencia de casos de micobacteriosis en relación con los de tuberculosis durante un período de diez años (1.991-2.000). Se estudiaron 16.700 muestras de 9.300 pacientes adultos de ambos sexos asistidos en el Hospital Regional de Tuberculosis de la Provincia de Córdoba, por consulta espontánea. Los aislamientos se realizaron por cultivo en los medios de Lowenstein Jensen y Stonebrink. Las colonias de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) se identificaron por pruebas bioquímicas y moleculares. El total de casos diagnosticados fue de 716, de los cuales 684 (95,5%) correspondieron a al complejo *Mycobacterium tuberculosis* y a micobacterias ambientales 32 (4,5%). Los casos de micobacteriosis se definieron por reiterados aislamientos con desarrollo representativo de una micobacteria ambiental, sospecha clínica y radiológica. De los 32 casos de micobacteriosis, el 75% del total correspondió a *Mycobacterium avium-intracellulare*, 15,6% a *Mycobacterium fortuitum*, 3,1% a *Mycobacterium kansasii* y 6,3% a *Mycobacterium chelonae*. Los casos de tuberculosis fueron 94,5% de localización pulmonar y 5,5% extrapulmonar.

Palabras clave: tuberculosis, micobacteriosis, micobacterias ambientales

SUMMARY

Prevalence of mycobacteriosis and tuberculosis in a reference hospital, Cordoba province. Environmental mycobacteria (EM) constitute an important group of bacteria species found in the environment. They can colonize and occasionally produce disease in man. Sixteen thousand three hundred samples from 9300 adult symptomatic patients from the Hospital Regional of Tuberculosis in Cordoba were bacteriologically investigated. The isolations were performed by culture on Lowenstein Jensen and Stonebrink culture media. The colonies of acid fast bacilli (AFB) were identified by biochemical and molecular tests. Among 716 culture positive cases, 684 (95.5%) were due to *Mycobacterium tuberculosis complex* and 32 to environmental mycobacteria. Serial samples allowed the confirmation of the etiological agent in culture and correlated with consistent clinical and radiological abnormalities. Seventy-five percent of these patients were affected by *M. avium* complex, 15.6% by *M. fortuitum*, 3.1% *Mycobacterium kansasii* and 6.3% *Mycobacterium chelonae*. Among tuberculosis cases, 94.5% and 5.5% had pulmonary and extrapulmonary disease respectively.

Key words: tuberculosis, mycobacterial infection, environmental mycobacteria

INTRODUCCIÓN

Las micobacterias ambientales (MA), también conocidas como micobacterias "atípicas" o "micobacterias no tuberculosas", distintas a los agentes etiológicos responsables de tuberculosis y lepra, son reconocidas desde hace más de un siglo. Si bien se han descrito aislamientos ocasionales de MA a partir de muestras clínicas, durante muchos años no se les atribuyó rol etiológico. A partir de la década de 1950 comenzó el estudio del papel de estos microorganismos como causa de patología infecciosa y recién en los últimos años, con el advenimiento de méto-

dos microbiológicos más específicos, se ha logrado establecer el verdadero impacto que producen las MA (17).

En la mayoría de los países de América, del Este asiático y de África, la especie *Mycobacterium tuberculosis* (MT) es la que ocasiona un verdadero problema de salud pública, con altos índices de incidencia y muerte. MT se caracteriza por ser altamente contagioso, no se encuentra libre en la naturaleza, se transmite por contacto con el huésped enfermo y responde favorablemente al tratamiento con drogas antituberculosas.

Las MA se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza, fundamentalmente en agua y suelo y la trans-

misión persona a persona no ha sido demostrada. El mecanismo de infección más aceptado es por inhalación de aerosoles conteniendo microorganismos del medio ambiente, la ingestión por vía digestiva en los casos de linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de los pacientes con SIDA (2). La inoculación directa de microorganismos del agua y otros vehículos también puede ser responsable de infección en tejido conectivo.

Las MA han sido consideradas agentes causales de un gran número de infecciones. Las formas clínicas más descritas han sido la pulmonar, linfadenitis, abscesos de piel, tejido conectivo y osteomielitis.

En los últimos años se ha observado un aumento del reconocimiento clínico y confirmación bacteriológica de la enfermedad debida a MA, que puede relacionarse con distintos factores según la región geográfica; entre ellos la baja prevalencia de MT, la mayor eficiencia de los laboratorios para reconocer, aislar e identificar este tipo de micobacterias, el aumento de los individuos inmunosuprimidos a causa de la epidemia de HIV/SIDA y una mayor sobrevida de pacientes con enfermedades debilitantes como cáncer, diabetes, trasplantes, tratamientos con corticoesteroides y enfermedades autoinmunes (19). En los casos de pacientes inmunocomprometidos o en caso de padecer otro tipo de enfermedad la colonización se puede ver favorecida, y a partir de allí evolucionar progresivamente a enfermedad.

En los años anteriores a la epidemia de SIDA las infecciones causadas por *M. avium* o *M. intracellulare* (complejo MAI) afectaban generalmente a pacientes masculinos entre 45 y 65 años con enfermedades pulmonares preexistentes como neumoconiosis, enfisema y otras. Con el advenimiento de la epidemia del HIV, se produjo un marcado incremento en la incidencia de enfermedades por MA, entre las que la producida por el Complejo MAI es la más frecuente, afectando a los pacientes inmunocomprometidos más jóvenes, de ambos sexos (8). La infección por MAI en estos pacientes está directamente relacionada al recuento de linfocitos CD4; en pacientes con un número mayor a 200 CD4/ml., ésta sería poco frecuente, aumentando notablemente si el número es menor a 100 CD4/ml. (3).

Se describen como causa de enfermedad pulmonar *Mycobacterium triplex* y *Mycobacterium simiae* los que se presentan con una frecuencia mucho menor a la del complejo MAI (6, 15, 16).

Una gran diversidad de MA han sido aisladas y consideradas los agentes etiológicos de infecciones (7, 10, 12, 18).

Los hallazgos de micobacterias de crecimiento rápido son asociados con frecuencia a procesos quirúrgicos y también a terapias alternativas (11, 14).

En este trabajo se investigó la frecuencia de casos de micobacteriosis relacionada con la de tuberculosis en pacientes adultos asistidos en un Hospital de referencia neumonológica de la Provincia de Córdoba, durante un

periodo de diez años (1991-2000) evaluando los posibles cambios en la prevalencia coaccionados por la aparición de la pandemia SIDA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se investigó un total de 16.700 muestras clínicas de origen diverso, provenientes de 9.300 pacientes adultos de ambos sexos asistidos en el Hospital, por consulta espontánea. Las muestras fueron evaluadas por microscopía (coloración de Ziehl Neelsen) y los aislamientos se realizaron por el método convencional de cultivo en los medios de Lowenstein Jensen y Stonebrink. Todos los materiales biológicos fueron descontaminados por el método de Petroff. Las muestras naturalmente estériles (líquidos de punción, material de biopsia y otros) fueron además cultivadas sin descontaminación previa. A los materiales de pacientes con antecedentes de micobacteriosis o con la presunción médica de esta patología, se los trató con NaOH al 2 y 4%, considerando la mayor susceptibilidad de las micobacterias ambientales al NaOH. Las lecturas de los cultivos se realizaron semanalmente durante 60 días. Se observaron las características fenotípicas de las colonias, tiempo de desarrollo y pigmentación. Las colonias de BAAR niacina negativas, catalasa positivas a 68° C fueron identificadas en el Laboratorio de Micobacterias de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G. Malbrán".

Se estudio la sensibilidad a PAS (ácido para amino salicílico) y a TCH (hidracida del ácido tiofenocarboxílico) de las colonias de BAAR niacina positiva, catalasa negativa a 68 °C, para confirmar el hallazgo de *M. tuberculosis*.

RESULTADOS

De 9300 pacientes estudiados, los casos de tuberculosis fueron 684 con una prevalencia (P) de 7,3% y un intervalo de confianza (IC) de 95%, (6,5-7,5). Se diagnosticaron en el período estudiado un total de 32 casos de micobacteriosis, (P: 0,34% IC: 0,2-0,4). Se aislaron MA banales (contaminantes o colonizantes) a partir de muestras de 74 pacientes (P 0,8% IC: 0,6-1).

Entre el total de casos de tuberculosis, las localizaciones pulmonares correspondieron a 94,45% y las extrapulmonar a 5,55%. De los 646 casos diagnosticados de tuberculosis pulmonar 7 fueron por *Mycobacterium bovis* y 13 de tuberculosis asociada (pulmonar y extrapulmonar).

Los casos de micobacteriosis por año investigado se mantuvieron sin presentar variaciones durante el período analizado, excepto en el año 1995 en el que no se diagnosticó ningún caso. En el año 1994 fue notoria la disminución de casos nuevos de tuberculosis (52% con relación a 1991). Luego el número de casos se mantuvo sin cambios notables. (Figura 1).

Los pacientes estudiados durante este período, que desarrollaron enfermedad por MA fueron de ambos sexos (mujeres: 17, varones: 15), el rango de edad osciló entre 19 a 87 años, siendo la edad promedio de 64 años.

La localización de estas micobacteriosis fue pulmonar, excepto un caso de enfermedad pleural. Las

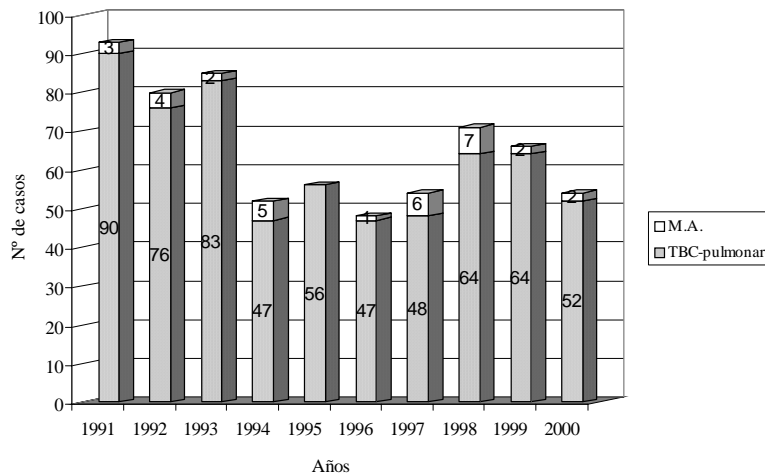


Figura 1. Casos de tuberculosis pulmonar y micobacteriosis en el Hospital Tránsito Cáceres de Allende entre los años 1991 y 2000.
M.A.: micobacterias ambientales

Cuadro 1. Distribución por año del número de especies de micobacterias ambientales causantes de enfermedad.

Especies	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Totales
MAI	2	4		5			6	4	1	2	24
<i>M. fortuitum</i>	1					1		2	1		5
<i>M. kansasii</i>			1								1
<i>M. chelonae</i>			1					1			2
Totales	3	4	2	5		1	6	7	2	2	32

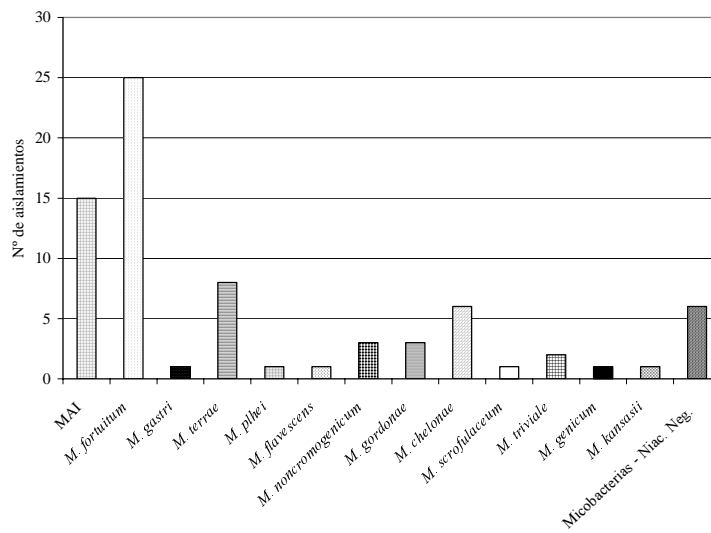


Figura 2. Aislamientos de micobacterias ambientales no relacionados a enfermedad en un período de 10 años (1991-2000) en el Hospital T. C. de Allende, Pcia. Córdoba.

especies de micobacterias responsables de los casos (N:32) fueron por orden de frecuencia: MAI (75%), *M. fortuitum* (16%), *M. chelonae* (6%), *M. kansasii* (3%). En el año 1998 se detectó el mayor número de casos (Tabla 1).

Los hallazgos de MA no relacionados a enfermedad estuvieron representados por 13 especies diferentes, predominando *M. fortuitum* y MAI. (Figura 2).

Es de destacar, que el 28% de los pacientes que fueron afectados por MA habían sido diagnósticos y tra-

tados por tuberculosis con anterioridad. Estos hallazgos estuvieron relacionados a pacientes de edad avanzada, con lesiones cavitarias pulmonares previas y en otros casos se asoció a enfermedades como paludismo, chagas, diabetes y etilismo.

DISCUSIÓN

La tuberculosis es la enfermedad de mayor impacto en los pacientes adultos de ambos sexos, con sintomatología respiratoria que fueron asistidos en esta institución de salud. Estos resultados están de acuerdo a las características epidemiológicas de Argentina, con un índice de incidencia de 29,95/100.000 habitantes en el período investigado (13).

El aislamiento y el diagnóstico de MA como agente causal de enfermedad es difícil, porque la posible contaminación de las muestras clínicas, de los instrumentos y equipos de laboratorios, puede originar cultivos positivos a partir de muestras de pacientes no afectados por estos microorganismos (5).

En coincidencia con lo presentado por la bibliografía, en este estudio fue mayor la frecuencia de aislamientos de MA banales que las de aquellas que estaban causando patología: entre 106 pacientes se aislaron micobacterias y sólo en 32 de ellos existió enfermedad por MA. En estos pacientes los datos del laboratorio concordaron con el diagnóstico clínico y radiológico.

El Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* es un grupo de especies de micobacterias frecuentemente aisladas como responsables de enfermedad en pacientes con afecciones pulmonares crónicas y en pacientes inmunocomprometidos (4). En el período estudiado fue *Mycobacterium avium-intracellulare* causante de la mayoría de los casos. En pacientes con tuberculosis previa tratada y curada se identificó MAI como causa de enfermedad. El rol patológico de MAI descrito en este estudio es coincidente con lo citado por otros trabajos de investigación donde se relaciona la mayor virulencia de esta micobacteria y la falta de respuesta a las drogas utilizadas en los tratamientos (1, 9). El uso de la claritromicina ha sido un aporte importante en el tratamiento de MAI.

Por los problemas diagnósticos presentados, se hace necesario a nivel de instituciones de salud conocer los requisitos o pautas, que permiten establecer cuando se trata efectivamente de un caso de micobacteriosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bermudez L E, Kolonoski P, Petrofsky M, Wu M, Inderlied C B, Young L S (2003) Mefloquine, moxifloxacin and ethambutol are triple-drug alternative to macrolide-

- containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* disease. J. Infect. Dis. 187: 1977-1980.
2. Camineiro Luna J A, Medina Cruz M V (1999) Novedades terapéuticas en las micobacterias ambientales. Hospital Universitario Nuestra Señora del Pino. Las Palmas de Gran Canarias. Arch Bronconeumol. 35: 5-8.
3. Crespo Ortis M del P, Corral Prado R (1997) Micobacterias no tuberculosas en personas VIH positivas y en personas sin factores de riesgo a la infección. Colombia Médica. 28: 136-44.
4. Fujita J, et al. (2003) Pathological findings of bronchiectases caused by *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. Respir. Med. 97: 933-938.
5. Kurashima A (2002) Diagnosis and treatment of pulmonary caused by nontuberculous mycobacteria Am. J. Respir. Crit. Care Med. 156: S1-S25.
6. Legrand E, Devallois A, Horgen L, Rastogi N (2000) A molecular epidemiological study of *Mycobacterium simiae* isolated from AIDS patients in Guadalupe. J. Clin. Microbiol. 38: 3080-3084.
7. Lowry P W, Jarvis W L, Oberle A D, Bland L A, Silverman R, Bocchini J A, Dean H D, Swenson J M, Wallace R J (1988) *Mycobacterium chelonae* causing otitis media in an ear-nose-and-throat practice. N. Engl. J. Med. 319: 978-982.
8. Mirdha B R (2003) *Mycobacterium avium-intracellulare* in stool in HIV seropositive man. Indian J Gastroenterol. 22: 25.
9. Myojo M, et al. (2003) Disseminated *Mycobacterium avium* complex (DMAC) in an immunocompetent adult. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 17: 498-501.
10. Piersimoni C, Zitti P G, Nista D, Bornigia S (2003) *Mycobacterium celatum* pulmonary infection in the Immunocompetent: case report and review. Emerg. Infect. Dis. 9: 399-402.
11. Tiwari T S, Ray B, Jost K C Jr., Rathod M K, Zhang Y, Brown-Elliott B A, Hendricks K, Wallace R J Jr. (2003) Forty years of disinfectant failure: outbreak of postinjection *Mycobacterium abscessus* infection caused by contamination of benzalkonium chloride. Clin. Infect. Dis. 36: 954-962.
12. Toy B R, Frank P J (2003) Outbreak of *Mycobacterium abscessus* infection after soft tissue augmentation. Dermatol. Surg. Review. 29: 971-973.
13. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Emilio Coni". Situación de la Tuberculosis en la República Argentina. 2001.
14. Sniezek P J, Graham B S, Busch H B, Lederman E R, Lim M L, Poggemyer K, Kao A, Mizrahi M, Washabaugh G, Yakrus M, Winthrop K (2003) Rapidly growing mycobacterial infections after pedicures. Arch. Dermatol. 139: 629-634.
15. Suomalainen S, Kahkola P K, Brander E, Katila M L, Piilonen A, Lars P, Mattson K (2001) Pulmonary infection caused by an unusual, slowly growing nontuberculous *Mycobacterium*. J. Clin. Microbiol. 39: 2668-2671.
16. Valero G, Peters J, Jorgensen J H, Graybill J R (1995) Clinical isoletes of *Mycobacterium simiae* in San Antonio, Texas. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 152: 1555-1557.
17. Willett H P (1998). *Mycobacterium*. En Zinsser Microbiología. Joklik. W. Willet, H. Amos. B. Wilfert, C. 20ª edición.
18. Winthrop K L et al. (2002) An outbreak of mycobacterial furunculosis associated whit footbaths at a Nail Salon. N. Engl. J. Med. 346: 1366-1371.
19. Wong D A, Yip P C W, Cheung D T L, Kam Man K (2001). Simple and rational approach to the identification of *Mycobacterium tuberculosis* *Mycobacterium avium* Complex species and other commonly isolated mycobacteria. J. Clin. Microbiol. 39: 3768-3771.