

**MICOBACTERIAS DIFERENTES AL COMPLEJO MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS AISLADAS DE MUESTRAS HUMANAS
EN EL HOSPITAL GENERAL DEL SUR DE MARACAIBO
DURANTE 1975 - 1979**

*Marjorie Ortega M.**
*Saida V. de Cobos**
*Lucidia Ferrer A.**
*Hely Saúl Morales**

RESUMEN

A fin de conocer las características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas de las micobacteriosis en nuestro medio, se realizó un estudio retrospectivo correspondiente al período 1975-1979; de 47.742 cultivos para la investigación de micobacterias se seleccionaron aquellos casos con micobacterias diferentes al complejo M. tuberculosis con gran número de colonias, así se obtuvo un total de 360 cultivos correspondientes a 99 pacientes.

Pudieron evaluarse clínicamente y constituyeron el grupo de estudio 66 pacientes; de éstos, 37 casos no se consideraron micobacteriosis, pero en el 83,78% de ellos hubo una condición clínica pulmonar que facilitó la colonización con estas micobacterias.

De los 29 casos de micobacteriosis, 7 representaron una prevalencia de años anteriores y 22 los casos del período de estudio con una tasa promedio de morbi-

*Hospital General del Sur, Maracaibo - Venezuela, junio 1982.

lidad de 0.53 por 100.000 habitantes y una relación micobacteriosis/total de enfermedades producidas por el Género *Mycobacterium* de 1,17% . Hombres y mujeres de edad media fueron igualmente atacados; la mayoría presentaban lesiones pulmonares extensas; en 10 pacientes hubo condiciones clínicas predisponentes a las micobacteriosis, de las cuales 7 fueron tuberculosis curadas. El 89,65% de los pacientes presentaron aislamiento de la misma micobacteria en 3 ó más ocasiones, la mayoría de los casos fueron producidos por micobacterias no fotocromógenas SP, seguidos por *M. kansasii*.

Las micobacteriosis en nuestra ciudad no constituyen problemas de salud pública, sin embargo es conveniente continuar evaluándolas.

INTRODUCCION

La curación de la tuberculosis, gracias al descubrimiento de los quimioterápicos durante la década de los cincuenta, determinó sobre todo en los países desarrollados la disminución de la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad; como consecuencia de la nueva situación se produjeron importantes cambios en el campo de las micobacterias, uno de ellos fue la creciente importancia que adquirieron algunas micobacterias diferentes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* como productores de enfermedad en el hombre (1, 40, 43).

Han pasado más de dos décadas desde que se demostró por primera vez la patogenicidad de estas micobacterias, sin embargo todavía no se conocen a plenitud los aspectos clínicos que rodean las micobacteriosis, ni los factores que determinan la conversión de infección en enfermedad (1, 14, 61, 62).

Lo cierto es que la infección con micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis*, ha ganado prominencia; en algunas áreas de los Estados Unidos y en otras partes del mundo se ha comprobado, por intradermo reacción, que la infección por estas micobacterias es más común que la producida por el *M. tuberculosis* y en algunos casos excede el 70% de la población estudiada (14); además autores diferentes indican que son responsables del 2 al 10% de las enfermedades producidas por el género *Mycobacterium* y algunos dan cifras hasta de un 30% (8, 30, 37, 62).

Estas micobacterias son capaces de producir enfermedad a nivel de cualquier órgano del cuerpo humano (13, 21, 24, 25, 41, 42, 56) pero su localización más frecuente es la pulmonar (4, 12, 18, 29, 34).

Otro aspecto importante respecto a estas micobacterias se refiere a la identificación de las cepas aisladas en el cultivo; Smith y col. proponen el uso del espectrofotómetro infrarrojo (48); Marks y Jenkins la cromatografía y lípidos en capa fina (33); otros han intentado una clasificación basada en reacciones serológicas (9,39) mientras que Tsukamura (55), Bonicke y otros investigadores (35, 50, 52)

han usado pruebas enzimáticas y bioquímicas, esta última es una de las formas de identificación más accesible a los laboratorios dedicados al estudio rutinario de micobacterias (27,28); su desventaja radica en el hecho que en ocasiones debe ser complementada con algunos de los métodos previamente nombrados para llegar a la identificación por especie de las mismas.

En nuestro medio hasta ahora no se ha realizado una evaluación de las características clínicas, epidemiológicas y bioquímicas de las micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis*; creemos que el análisis aquí presentado podrá contribuir a dilucidar una serie de incógnitas con relación a estos aspectos.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó este trabajo en el Hospital General del Sur, en la ciudad de Maracaibo, durante el período 1975-1979; este es un centro hospitalario con 494 camas que hasta el año 1974 funcionó como un sanatorio antituberculoso, razón por la cual todavía constituye para la región un centro de referencia en cuanto a enfermedades respiratorias.

Durante un período de 5 años que comprende el estudio, se realizaron 47.742 cultivos para investigación de micobacterias, de éstos fueron seleccionados para el estudio aquellos casos que presentaron aislamientos de micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* con un número incontable de colonias, o con un previo examen positivo al directo; este sistema de selección trató de garantizar la elección de pacientes con eliminación bacilar significativa; obtuvimos un total de 360 cultivos con estas características, correspondientes a 99 pacientes. Estas muestras estuvieron representadas por 349 esputos, 4 lavados bronquiales, 5 orinas y 2 hisopados laríngeos. No se realizaron investigaciones en muestras provenientes de lesiones en piel.

El estudio abarcó 2 partes, una inmediata que consistió en la identificación bacteriológica de las micobacterias aisladas y otra mediata que involucró la revisión de las historias médicas.

De las 99 historias a revisar fueron excluidos 33 pacientes, bien sea porque sus historias no se localizaron (22 casos) o porque éstas contenían una información incompleta (11 casos); la mayoría de estos casos tenían un solo aislamiento bacteriológico; quedando 66 pacientes que conformaron los resultados de este estudio.

La confección del frotis se hizo escogiendo las partículas más productivas, siendo examinadas las láminas con el microscopio de fluorescencia usando la coloración de Auramina O como fluorocromo, cuantificando la densidad bacilar encontrada de acuerdo a la regla establecida por la Organización Mundial de la Salud (36).

Las muestras para su homogeneización y descontaminación fueron procesadas por el método de Petroff (36); la siembra se realizó en 3 tubos de Lowenstein-Jen-

sen incubándose a 37°C y la observación se hizo semanalmente hasta la aparición de crecimiento con un tiempo máximo de incubación de 8 semanas, anotándose el número de colonias observadas en el cultivo. Para la tipificación se utilizaron los siguientes indicadores: tiempo de crecimiento y producción de pigmento (27, 28); producción de niacina de acuerdo a la técnica de Konno (45, 57); reducción de los nitratos (6,27); prueba de la actividad de la catalasa a pH 7/68°C y catalasa semicuantitativa (45, 57); investigación de arylsulfatasa en agar arylsulfatasa de Wayne a los 3 días y 14 días (19, 57); hidrólisis del Tween 80 con lecturas a los 5 días y 10 días (57, 59); reducción del telurito de potasio (26, 28) y crecimiento en agar Mac Conkey en 5 días (5, 57). Se controlaron las variables que pudieran afectar la calidad de los resultados bacteriológicos (6).

Los criterios seguidos para catalogar un caso como micobacteriosis fueron: (1) aislamiento de la misma micobacteria en 2 ó más ocasiones, en cantidades significativas y en muestras del mismo origen; (2) ausencia del *M. tuberculosis* durante el período de evolución de la micobacteriosis; (3) imágenes radiológicas con lesiones pulmonares que indicaran enfermedad.

La extensión de las lesiones fue considerada en base a la radiografía inicial, de acuerdo al criterio establecido por la American Lung Association (11).

Los casos de micobacteriosis fueron evaluados de acuerdo a su distribución por edad, sexo, ocupación habitual, lugar de origen y residencia.

La prueba de Student (15) y la de proporciones para dos muestras (49), se utilizaron en el análisis estadístico de los resultados obtenidos.

En el estudio se consideró como:

1) Micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis*: todas las micobacterias, excepción hecha del *M. tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium africanum*.

2) Micobacteriosis: enfermedad producida por micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis*.

3) Tuberculosis: enfermedad producida por el *M. tuberculosis*.

4) Caso activo: paciente con tuberculosis bacteriológicamente positivo o que habiendo alcanzado la negativización se encuentra en tratamiento.

5) Caso controlado: paciente con micobacteriosis que en el momento de finalizar el seguimiento, está bajo control clínico y bacteriológico con o sin tratamiento.

6) Caso curado: paciente que ha concluido su etapa de tratamiento y bacteriológicamente permanece negativo.

RESULTADOS

Los aislamientos de micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* en los 66 pacientes evaluados bacteriológica, clínica y radiológicamente, se produjeron en las siguientes circunstancias: en un grupo de 37 pacientes (56.06%) que no se consideraron casos de micobacteriosis cuya distribución se observa en el Cuadro No. 1; en 31 de estos casos (83.78%) existían alguna anormalidad en pulmón; además hubo dos casos (5.39%) con aislamientos de estas micobacterias en orina y 4 casos (10.83%) de colonizaciones en personas aparentemente sanas.

En el mismo cuadro también observamos que existe una gran variedad en las especies micobacterianas identificadas en el cultivo, con predominio de aquellas cepas que con mayor frecuencia están involucradas en la producción de micobacteriosis en la población aquí estudiada.

El otro grupo de pacientes estaban representados por los 29 casos (43.94%) que presentaban una micobacteriosis pulmonar; no se descubrió ningún caso de localización extrapulmonar ni diseminación sistémica.

La incidencia anual de los casos de micobacteriosis y tuberculosis durante el período de estudio se muestra en el Cuadro No. 2. En este tiempo se descubrieron un total de 22 casos de micobacteriosis pulmonar, la tasa anual de morbilidad varió entre 0.38 y 0.64 casos por 100.000 habitantes, el resto (7 casos) fue diagnosticado en años anteriores al estudio. Además se reportaron 1.852 casos nuevos de tuberculosis entre 1975 y 1979, los cuales se analizaron estimando las tasas anuales de morbilidad con el fin de comparar con las de micobacteriosis (Gráfico No. 1).

El análisis de los 29 casos de micobacteriosis pulmonar arrojó los resultados que a continuación se exponen.

Sexo, edad y raza.

Hubo 13 pacientes (44.83%) que pertenecían al sexo femenino y 16 (55.17%) al masculino, como se observa en el Gráfico No. 2; al comparar estas cifras se encontró que la diferencia no era significativa.

La edad de los pacientes para el momento del diagnóstico se muestra en el Gráfico No. 3; ésta variaba entre 19 y 89 años, con una media de 52.65 años. La edad promedio (\pm DS) para las mujeres fue de 50.07 ± 13.94 años y para los hombres 54.75 ± 15.89 años; esta diferencia de edad no demostró significancia estadística (Gráfico No. 4).

Todos los pacientes presentaban una característica racial de mezcla, lo cual es representativo de nuestra población, ya que en general no existen separaciones raciales marcadas.

CUADRO No. 1
 DIFERENTES CONDICIONES CLINICAS DIAGNOSTICADAS EN 17 PACIENTES CON AISLAMIENTO
 DE MICROBACTERIAS DIFERENTES AL COMPLEJO MICROBACTERIUM TUBERCULOSIS
 CIFRAS ABSOLUTAS - PORCENTAJES - MICROBACTERIAS AISLADAS
 HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA, 1975-1979

Condición Clínica	Fotocromógenas		Escotocromógenas				No. Fotocromógenas			Crecimiento rápido			Número de casos	%
	M. kansasii	SP	M. scrofulaceum	M. farouca	M. goodii	SP	Complejo M. avium	SP	M. fortuita	M. chelonae	M. de Bary	M. de Bary		
Tuberculosis curada	2	2		2	1			2	3	1	1	3	17	45.94
Tuberculosis activa	2	1	1					3	3	1			9	24.32
Bronquitis	2													
Derrame pleural												1		
Cáncer broncogénico	1												7	18.91
Bronquitis										1				
Óstia										1		1		
Entenidad renal														
Colonizaciones en individuos sanos									2			2	4	10.83
Total de casos	10			5				11		5		6	37	100.00

P. de L. Ancho Hospital General del Sur.

CUADRO No. 2

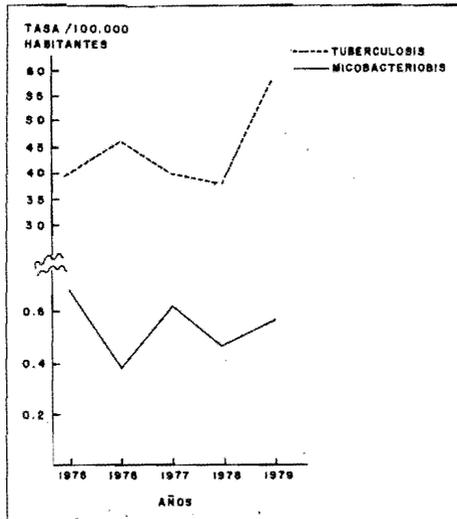
**MICOBACTERIOSIS PULMONAR Y TUBERCULOSIS
MORBILIDAD Y TASAS POR 100.000 HABITANTES
DURANTE 1975-1979
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA**

AÑO	Micobacteriosis Pulmonar		Tuberculosis	
	Número de casos	Tasa por 100.000 habitantes	Número de casos	Tasa por 100.000 habitantes
1975	5	0.64	317	40.47
1976	3	0.38	361	46.10
1977	5	0.61	329	40.55
1978	4	0.46	330	38.39
1979	5	0.56	515	58.10
Total	22		1.852	

F. de I.: Coordinación Regional de Tuberculosis del Estado Zulia.

GRAFICO No. 1

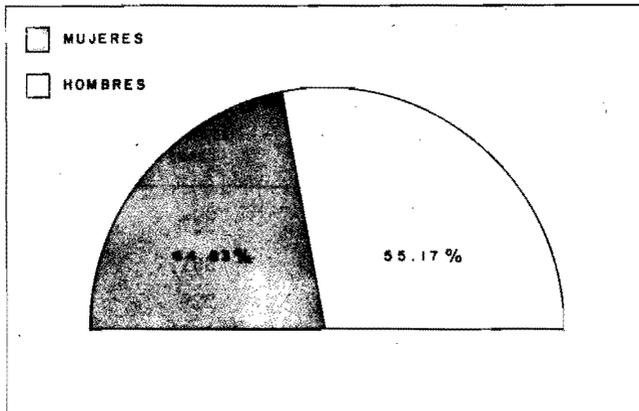
**MICOBACTERIOSIS PULMONAR Y TUBERCULOSIS
TASA POR 100.000 HABITANTES DURANTE 1975-1979
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA**



F. de I.: Datos del Cuadro No. 2

GRAFICO No. 2

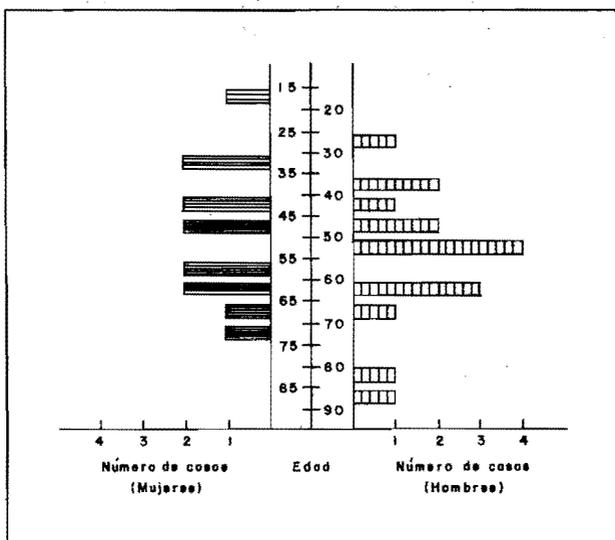
DISTRIBUCION PORCENTUAL DE 29 CASOS DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR SEGUN EL SEXO
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA. 1975-1979



F. de I.: Archivo Hospital General del Sur.

GRAFICO No. 3

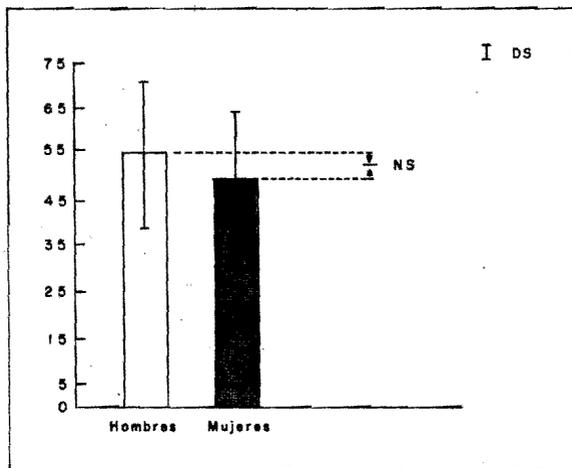
DISTRIBUCION DE 29 CASOS DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR DE ACUERDO A EDAD Y SEXO
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA. 1975-1979



F. de I.: Archivo Hospital General del Sur.

GRAFICO No. 4

COMPARACION ENTRE LAS EDADES PROMEDIO DE 29 CASOS DE
MICOBACTERIOSIS PULMONAR SEGUN EL SEXO
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA. 1975-1979



F. de I.: Archivo Hospital General del Sur.

Síntomas y signos.

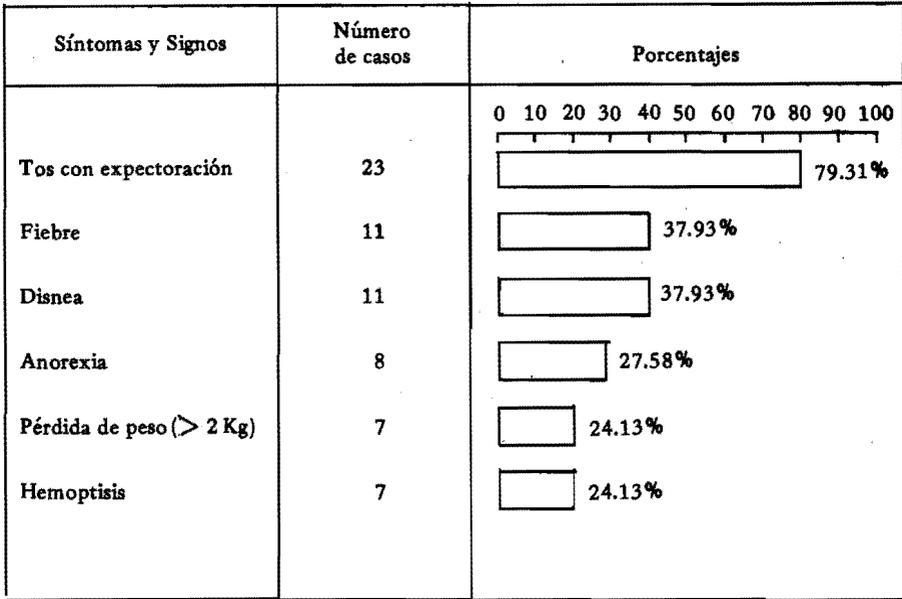
Los síntomas y signos más comúnmente observados en los casos de micobacteriosis pulmonar están especificados en el Gráfico No. 5; la mayoría de los pacientes (23 casos) se quejaban de tos con expectoración (79.31%); siguiendo en importancia por su frecuencia, fiebre y disnea; en una cuarta parte de los casos la sintomatología estaba complicada con hemoptisis.

Hallazgos radiológicos

La mayoría de los pacientes presentaban lesiones pulmonares extensas; estas lesiones se clasificaron como: moderadamente avanzada con cavernas (18 casos, 62.07%), o sin cavernas (8 casos, 27.59%) y avanzadas con cavernas (3 casos, 10.34%).

GRAFICO No. 5

SINTOMAS Y SIGNOS DECLARADOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO EN 29 PACIENTES CON MICOBACTERIOSIS PULMONAR. CIFRAS ABSOLUTAS Y PORCENTAJES HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA. 1975-1979



F. de I.: Archivo Hospital General del Sur.

Enfermedades asociadas

En el Cuadro No. 3 pueden observarse las distintas enfermedades que estaban presentes en 21 de los 29 casos de micobacteriosis; en 10 de ellos (señalados con el asterisco) el diagnóstico de estas entidades clínicas se hizo antes del desarrollo de la micobacteriosis y puede decirse que favorecieron la implantación de la enfermedad pulmonar micobacteriana. En 7 casos se produjo la micobacteriosis después que habían sido tratados y curados de una tuberculosis pulmonar; el tiempo medio (\pm DS) transcurrido entre la curación de la tuberculosis y el desarrollo posterior de micobacteriosis fue de 10.71 ± 4.59 años, con un rango de 3 a 17 años (Cuadro No. 4).

En el resto de los pacientes, 8 casos (27.58%), no existía ningún diagnóstico clínico previo ni concomitante con la micobacteriosis pulmonar.

CUADRO No. 3

DIFERENTES CONDICIONES CLÍNICAS DIAGNOSTICADAS EN 29 CASOS CON
MICOBACTERIOSIS PULMONAR
CIFRAS ABSOLUTAS - PORCENTAJES
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA, 1975-1979

Condiciones Clínicas	Número de Pacientes	%
1. Enfermedades Respiratorias:		
Enfisema	10	34.48
Tuberculosis anterior curada (*)	7	24.13
Asma bronquial	5	17.24
Bronquiectasia(*)	1	3.44
2. Enfermedades Cardiovasculares:		
Insuficiencia cardíaca	3	10.34
Insuficiencia coronaria	3	10.34
Cor pulmonar	2	6.89
Cardiopatía congénita(*)	1	3.44
Infarto al miocardio	1	3.44
3. Cáncer:		
Melanoma	1	3.44
Broncogénico (*)	1	3.44
* Diagnosticadas antes del desarrollo de la micobacteriosis		

F. de I : Archivo Hospital General del Sur

Hallazgos bacteriológicos

En el Gráfico No. 6 se presentan en forma esquemática el número de cultivos y directos positivos obtenidos en cada uno de los casos de micobacteriosis; estos resultados bacteriológicos corresponden al período comprendido desde enero de 1975 a diciembre de 1980. Al analizar el Gráfico observamos que 26 pacientes (89.65%)

CUADRO No. 4

RELACION ENTRE LOS AÑOS TRANSCURRIDOS DESPUES DE LA CURACION DE LA TUBERCULOSIS Y EL DESARROLLO POSTERIOR DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR. CIFRAS ABSOLUTAS - PORCENTAJES
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA. 1975-1979

Años transcurridos	Número de casos	%
0 - 4	1	14.29
5 - 9	1	14.29
10 - 14	4	57.13
15 - 19	1	14.29
Total	7	100.00

F. de I.: Archivo Hospital General del Sur

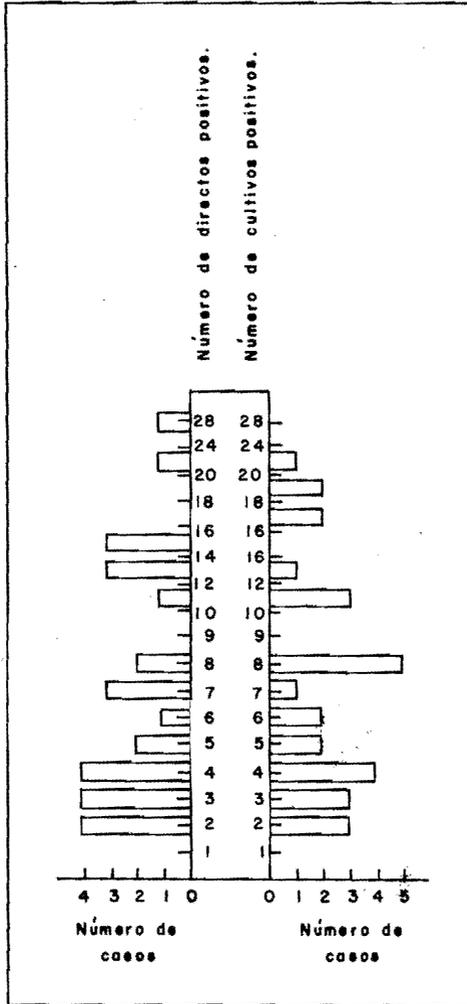
tenían aislamientos de la misma micobacteria en 3 ó más ocasiones, uno de ellos arrojó un total de 22 cultivos positivos para estos microorganismos; en los 3 casos con 2 aislamientos, éstos correspondían a *Mycobacterium kansasii* (2 casos) y complejo *Mycobacterium avium* (1 caso).

Las características diferenciales de las 195 cepas diferentes al complejo *M. tuberculosis* que correspondían a los 29 casos de micobacteriosis pulmonar, aparecen en el Cuadro No. 5. Como puede observarse hay 149 cepas de micobacterias no fotocromógenas SP y 6 de micobacterias fotocromógenas SP en las cuales no se pudo llegar a la diferenciación por especie, porque sus propiedades diferían de las observadas en las micobacterias reportadas hasta este momento; si se trata de especies nuevas lo dirán los estudios taxonómicos que se están realizando sobre estas cepas en un centro internacional de referencia bacteriológica; el resto de las micobacterias fueron identificadas como *Mycobacterium szulgai*, complejo *M. avium* y *M. kansasii*. En las pruebas bioquímicas usadas se controlaron todas las variables que pudieran afectar la calidad de los resultados bacteriológicos.

En el Gráfico No. 7 se muestran, con sus respectivos porcentajes, las 5 especies micobacterianas responsables de los 29 casos de enfermedad pulmonar; se aclara que en un caso se aislaron 2 micobacterias distintas: este paciente en la primera hospitalización arrojó 4 cultivos positivos para *M. kansasii* y egresa por mejoría clínica y bacteriológica, después de 6 meses de tratamiento; se pierde el contacto con

GRAFICO No. 6

NUMERO DE EXAMENES BACTERIOLOGICOS POSITIVOS OBTENIDOS EN
 29 CASOS DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR. ENERO DE 1975 - DICIEMBRE DE 1980
 HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA, 1975-1979



F. de I.: Archivo Hospital General del Sur

CUADRO No. 5

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE LAS 195 MICOBACTERIAS DIFERENTES AL COMPLEJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS AISLADAS EN 29 CASOS DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA, 1975-1979

Característica	Fotocromógenos		Escotocromógenos	No. Fotocromógenos	
	M. kansasii	SP	M. szulgai	Complejo M. avium	SP
	*34	*6	*4	*2	*149
Producción de niacina	-	-	-	-	-
Reducción de nitratos	+	+	+	-	+
Catalasa > 45 mm.	+(26)	-	+	-	-(22)
Catalasa 68°C/20 min.	+	+	NR	+	+
Hidrolisis Tween 80					
5 días	+	-	-	-	-
10 días	+	-	-	-	-
Producción de pigmento					
oscuridad	-	-	E/	-	-
luz	+	+	F/	-	-
Reducción de telurito (3 días)	-	-	-	+	+(128)
Crecimiento en agar Mac Conkey (5 días)	-	-	-	-	-
Aryl sulfatasa					
3 días	-(4)	-	-	-	-(5)
14 días	+(26)	-	-	-	-(21)

Símbolos utilizados *: Número de cepas estudiadas NR: No realizado
 + ó - : Reacciones positivas o negativas () : Número de cepas con reacciones positivas.
 F. de I.: Archivo Hospital General del Sur. E/F: Escotocromógeno a 37°C y Fotocromógeno a 25°C

el paciente y 20 meses después es reingresado con sintomatología respiratoria y bacteriología positiva, ahora para micobacterias no fotocromógenas SP (4 cultivos positivos), muriendo 3 meses más tarde.

El mayor porcentaje (56.68%) del total de 30 cepas correspondió a micobacterias no fotocromógenas SP (17 cepas).

GRAFICO No. 7

MICOBACTERIAS DIFERENTES AL COMPLEJO MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS
IDENTIFICADAS EN 29 CASOS DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR
CIFRAS ABSOLUTAS - PORCENTAJES
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA, 1975-1979

	Micobacterias aisladas	No. de cepas	Porcentajes
Fotocromógenos	M. Kansatii	10	33.33
	Fotocromógenos SP	1	3.33
Escotocromógenos	M. szulgai	1	3.33
No. Fotocromógenos	Complejo M. avium	1	3.33
	No. fotocromógenos SP	17	56.68
	Total	30*	100.00

* Incluye el caso con aislamiento de 2 especies distintas de micobacterias.

F. de I.: Archivo Hospital General del Sur

Seguimiento de los casos

La mayoría de los pacientes (25 casos) fueron observados durante un tiempo que varió entre 1 y 12 años. La situación de los 29 casos de micobacteriosis pulmonar al terminar el período de seguimiento (1980) puede observarse en el Cuadro No. 6.

Los 2 casos perdidos antes de finalizar la quimioterapia fueron tratados durante 2 meses, logrando su mejoría clínica y, uno de ellos, conversión bacteriológica; las micobacterias aisladas en cada uno de los casos fueron M. szulgai y micobacterias no fotocromógenas SP.

En cuanto a los casos perdidos después de finalizado el tratamiento (tiempo medio de observación \pm DS: 16 ± 2.8 meses) éstos no alcanzaron la negativización y sólo una discreta mejoría de los síntomas; de los 4 casos, 3 arrojaban cultivos positivos para micobacterias no fotocromógenas SP y uno para M. kansatii.

CUADRO No. 6

**SITUACION DE LOS 29 CASOS DE MICOBACTERIOSIS PULMONAR AL TERMINO
DEL PERIODO DE SEGUIMIENTO - 1980
NUMERO DE CASOS - MICOBACTERIAS AISLADAS - NUMERO DE CEPAS
HOSPITAL GENERAL DEL SUR - MARACAIBO - ESTADO ZULIA, 1975-1979**

Situación	Fotocromógenos		Escotocromógenos	No Fotocromógenos		Número de casos
	M. kansasii	SP	M. szulgai	Complejo M. avium	SP	
Perdidos antes de finalizar el tratamiento			1		1	2
Perdidos después de finalizado el tratamiento	1				3	4
Curados	4				1	5
Controlados	1	1			7	9
Fallecidos	4			1	5	9*
No. de cepas	11		1	18		

* Incluye el caso con aislamiento de 2 especies distintas de micobacterias

F. de I.: Archivo Hospital General del Sur.

Hasta el momento de terminado el seguimiento, existían 9 casos controlados, ninguno había alcanzado la negativización bacteriológica después de un promedio de 3.55 años de estar controlados (el rango variaba entre 1 y 6 años). En la mayoría de los casos (7 pacientes) las micobacterias aisladas correspondían a micobacterias no fotocromógenas SP mientras que el *M. kansasii* y micobacterias fotocromógenas SP fueron responsables de los otros 2 casos.

Todos los casos recibieron tratamiento totalmente supervisado, éste fue similar al aplicado a los pacientes con tuberculosis: quimioterapia de duración con-

vencional (12 meses) que utilizó 3 drogas (incluían por lo general isoniácida y estreptomycinina) o quimioterapia de corta duración (6 meses) en base a esquemas con 4 drogas (pirazinamida y rifampicina entre ellas); con estos regímenes se logró la curación de 5 casos, 4 de ellos producidos por *M. kansasii*; los casos curados alcanzaron su conversión bacteriológica en un tiempo promedio de 3.4 meses con un rango entre 2 y 6 meses.

En el resto de los pacientes se observó una evolución lenta con cronificación de la enfermedad y pérdida progresiva de la función pulmonar, 7 de los cuales estuvieron ocasionados por micobacterias no fotocromógenas SP; en estos casos debido al fracaso terapéutico, los esquemas se caracterizaron por una marcada variabilidad en cuanto al número, agentes quimioterápicos utilizados y duración del tratamiento medicamentoso, lo cual impidió llegar a conclusión alguna con relación al tratamiento aplicado.

Mortalidad

Se produjeron 9 muertes; en 5 pacientes (55.55%) el deceso se debió a insuficiencia respiratoria y trastornos cardiovasculares ocasionados por la micobacteriosis; las micobacterias responsables del cuadro pulmonar fueron: *M. kansasii* (2 casos); micobacterias no fotocromógenas SP (2 casos) y complejo *M. avium* (1 caso).

El tiempo medio de sobrevivencia en estos 5 pacientes fue de 6.2 años, con un rango que variaba entre 2 y 10 años.

En los 4 casos restantes (44.45%) la muerte fue ocasionada por condiciones clínicas diversas, diferentes a la micobacteriosis.

Se pudo comprobar que 7 (77.77%) de los 9 pacientes fallecidos continuaban bacteriológicamente positivos en el momento del deceso.

Aspectos epidemiológicos

La totalidad de las mujeres (13 casos) realizaban oficios domésticos, 5 pacientes se desempeñaban como choferes y 2 pacientes como carpintero y pintor, respectivamente. Debemos resaltar que las ocupaciones señaladas están limitadas a aquellas que desempeñaban los pacientes en el momento del diagnóstico.

Al analizar el lugar de nacimiento conseguimos 10 pacientes oriundos de la ciudad de Maracaibo, 6 de otros sitios del Estado Zulia, 12 habían nacido en estados vecinos (9 originarios de Táchira, Mérida y Trujillo) y 1 en un país extranjero. No se pudo establecer el tiempo de radicación de los pacientes en la ciudad de Maracaibo.

En cuanto a la ubicación en la ciudad, exceptuando 3 pacientes, el resto en el momento del diagnóstico estaban radicados en forma dispersa en toda la ciudad.

Además el 55.10% de los pacientes eran fumadores de más de 20 cigarrillos diarios. Los 29 pacientes pertenecían a un sector de bajos ingresos económicos.

DISCUSION

Al analizar el grupo de 37 pacientes, que no se consideraron casos de micobacteriosis, encontramos que la mayoría de los aislamientos de micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* se produjeron en aquellos pacientes (31 casos) con algún tipo de enfermedad pulmonar que favorecía la implantación de estas micobacterias, este hecho confirma los resultados obtenidos por otros investigadores (3, 20, 53, 54); los dos casos con aislamientos en orina no presentaban evidencia de micobacteriosis renal; una biopsia en una de las pacientes señaló una glomérulo nefritis crónica proliferativa, bacteriológicamente arroja un único cultivo positivo para *Mycobacterium fortuitum*; el otro caso produce 4 cultivos positivos con mezcla de micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* y 9 cultivos negativos, es posible que la implantación de estas micobacterias haya sido facilitada por la estrechez distal de uretra y meato presentada por la paciente; por último están los 4 casos de colonizaciones inofensivas en personas aparentemente sanas; para algunos investigadores estas colonizaciones pueden explicarse como aislamientos fortuitos bien sea como consecuencia de la ingestión de agua y alimentos contaminados (17), inhalación de aerosoles (23,60) o contaminación en el Laboratorio (2, 51).

Al considerar al grupo de pacientes que presentaban una micobacteriosis pulmonar, creemos posible que el sistema utilizado en la selección de casos con aislamientos de micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* haya determinado la exclusión de algunos casos de micobacteriosis de este estudio, sin embargo es poco probable que la incidencia real de la enfermedad sea significativamente más alta de la aquí presentada; la tasa promedio de morbilidad en los 5 años de estudio fue de 0.53 por 100.000 habitantes para la ciudad de Maracaibo, observamos que el número de casos diagnosticados anualmente permaneció más o menos constante. La tasa estimada de morbilidad para tuberculosis en el período de estudio indica que por cada 100.000 habitantes, descubrimos un promedio de 44.72 casos; estas cifras configuran un cuadro epidemiológico diferente al observado en los países industrialmente avanzados donde, simultáneamente al ir disminuyendo la frecuencia de tuberculosis, se ha producido un aumento en el número de enfermedades por micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis*. Es posible que en nuestro medio el grado de inmunidad conferido por las primo-infecciones tuberculosas, influya en la incidencia relativamente baja de los casos de micobacteriosis.

Es conveniente aclarar que no disponemos de ningún dato acerca de la incidencia o prevalencia de las micobacteriosis en fechas anteriores al inicio del presente estudio en esta ciudad.

Si tratamos de expresar los casos de micobacteriosis (22 casos) como proporción en relación al total de casos de enfermedades producidas por el Género *Mycobacterium* (1.874 casos) obtenemos una cifra de 1.17%. En regiones tales como Inglaterra y Gales (32), Chicago (30), Kansas (38), Cleveland (62), Saint Louis (37) y Australia Occidental (16). Este índice varió entre 3% y 28%; nuestra cifra comparada con estos últimos índices resultó inferior, pero más cercana a la observada en la India con un 0.85% (47).

En los informes publicados en distintas regiones del mundo los diferentes autores coinciden en afirmar que las micobacteriosis ocurren con mayor frecuencia entre hombres de más de 48 años (8, 30, 40); nuestros resultados indican que las mujeres fueron tan frecuentemente afectadas como los hombres y que los grupos etarios donde se produjo el mayor número de casos estuvo comprendido entre 45 y 65 años. La razón de nuestra discordancia con estos autores, que indican un franco predominio del sexo masculino, puede explicarse por el hecho que en sus regiones el desarrollo tecnológico ha determinado que una mayor cantidad de hombres que de mujeres se hayan integrado a cierto tipo de industrialización, desempeñándose como trabajadores en ocupaciones consideradas de alto riesgo para el desarrollo de micobacteriosis.

También ha sido claramente establecido que las enfermedades pulmonares crónicas (1, 10, 16, 58) y las enfermedades malignas (22, 37, 44) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de micobacteriosis; en 9 de nuestros pacientes, existían lesiones pulmonares previas al diagnóstico; estas lesiones fueron causadas por: tuberculosis curada, 7 casos; bronquiectasia, 1 caso, y cáncer broncogénico, 1 caso. De los 7 casos con tuberculosis anterior, en 5 se observó una evolución progresiva de la micobacteriosis pulmonar; en estos últimos pacientes las micobacterias responsables del cuadro pulmonar fueron: *M. kansasii* (3 casos) y Micobacterias no fotocromógenas SP (2 casos).

Algunos autores señalan además que en las historias médicas de sus pacientes, estaban presente condiciones tales como: alcoholismo, diabetes, enfermedades cardiovasculares y renales (43, 46); de estas condiciones clínicas el 6.89% de los pacientes estudiados sufrían de alcoholismo y a un paciente (3.45%) se le diagnosticó una cardiopatía congénita. No se encontró ningún caso de diabetes o trastornos renales entre los casos de micobacteriosis.

Ninguno de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico complementario, lo cual parcialmente explicaría el bajo número de casos curados, la experiencia de otros investigadores ha demostrado que se logran mejores resultados cuando se hace la combinación quimioterapia-cirugía (63); en nuestros casos los resultados indican

que las respuestas favorables al tratamiento dependen sobre todo de las especies micobacterianas responsables de la micobacteriosis.

Los hallazgos bacteriológicos de las cepas aisladas en los casos de micobacteriosis del presente estudio, indican que las micobacterias más frecuentes fueron las no fotocromógenas SP; estas cepas exhibían las mismas características y reacciones bioquímicas que el complejo *M. avium*, excepto en los nitratos; el 100% de nuestros aislamientos presentaban nitro-reductasa cuya actividad variaba entre moderada e intensa, en tanto que la especie aceptada como complejo *M. avium* es nitrato negativo y aunque el 16% pueden dar reacciones positivas, éstas son débiles y por lo general tardías.

Hubo además otra cepa en la cual no se pudo llegar a la diferenciación por especie; estas micobacterias fueron aisladas por 6 veces consecutivas en uno de los casos y resultaban similares al *M. kansasii* en cuanto a pigmento, tiempo de crecimiento y reacciones bioquímicas, excepto para la hidrólisis del Tween que arrojó resultados negativos tanto a los 5 como a los 10 días.

Estas cepas las clasificamos como no fotocromógenas SP las primeras y fotocromógenas SP las segundas, pero creemos que se necesitan estudios posteriores para clarificar la posición taxonómica de las mismas.

En el aspecto epidemiológico llama la atención el hecho que 5 pacientes se desempeñaban como choferes, ya Marks en Cardiff (31) y en un estudio realizado en Inglaterra y Gales (7) alertan sobre sus hallazgos, donde a pesar que la diferencia no fue significativa, hubo mayor número de choferes en el grupo de estudio que en el grupo control; esto quizás podría explicarse con lo hallado por Marks y Jenkins en 1971 (32), quienes notaron que los pacientes con enfermedad producida por *M. kansasii*, sin exposición al polvo industrial, tendían a vivir en áreas con alta densidad de tráfico de autos; aunque la mayoría de los altos índices de micobacteriosis pulmonar se han obtenido en pacientes que tienen gran exposición a polvos industriales (7, 31), en nuestro grupo de estudio sólo dos casos pueden considerarse como ocupaciones con este tipo de riesgo (carpintero, pintor), hecho justificado por la falta de minas y lo poco industrializado de la región.

Es llamativo el hecho que del total de casos de micobacteriosis, 9 (31%) eran originarios de la región de Los Andes (Táchira, Mérida y Trujillo, zonas de bajas temperaturas con abruptas montañas de elevada altura); con relación a esto último quedarían las siguientes interrogantes: ¿Este número de pacientes procedentes de Los Andes venezolanos, constituye un grupo más susceptible? o ¿Existen en su región de procedencia mayor incidencia o reservorios de estas micobacterias?

Por último, no se logró comprobar la transmisión de la enfermedad pulmonar de persona a persona, demostrada por casos secundarios en familias y otros contactos estrechos; resultados similares han sido reportados por investigadores de otras partes del mundo (61, 62).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Como ya dijimos, los estudios sobre micobacteriosis pulmonares en diferentes regiones del mundo, revelan cifras de incidencia con una gran fluctuación de un sitio a otro, y sus propias características clínicas y epidemiológicas; nuestro estudio ratifica este último hecho, como una incidencia promedio relativamente baja y a la vez nos asoma una serie de incógnitas aún por resolver, razón por la cual nos apoyamos para sugerir las siguientes recomendaciones:

1.- Continuar con la investigación iniciada hace cinco años y dentro de un quinquenio re-evaluar el problema y comparar los resultados de ambos estudios.

2.- Establecer dentro de la estructura nacional de laboratorios de tuberculosis, una organización que facilite realizar este tipo de estudio en diferentes regiones del país; nuestros resultados sugieren que tal investigación sería de interés promoverla en los Estados Táchira, Mérida y Trujillo.

3.- Adicionar al esquema bioquímico utilizado en nuestro laboratorio otras pruebas, con el fin de poder lograr la diferenciación por especie, de la mayoría de las micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* aisladas al cultivo.

4.- Además de los métodos bioquímicos usuales de identificación, introducir los serológicos para realizar investigaciones de tipo epidemiológico.

5.- Iniciar una investigación que tenga como objetivo conocer los patrones de sensibilidad y resistencia de las cepas de micobacterias diferentes al complejo *M. tuberculosis* aisladas en nuestro medio.

6.- Comenzar la búsqueda de los reservorios de micobacterias no tuberculosas en el ambiente; sería de gran valor epidemiológico si se investigaran serológicamente las especies identificadas, de manera de comparar estos serotipos con los de las micobacterias responsables de los casos de micobacteriosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AHN, Ch. H.; Lowell, J. R.; Onstad, G. D.; Shuford, E. H.; Hurst, G. A.: *A demographic study of disease due to Mycobacterium kansasii or M. intracellulare-avium in Texas*. Chest, 75 (2): 120-125, 1979.
2. ATWELL, R. J.; Pratt, P. C.: *Unclassified mycobacteria in the gastric contents of healthy personal and of patients of a tuberculosis hospital*. American Review of Respiratory Disease, 81(16): 888-892, 1960.
3. AWE, R. J.; Gangadhram, P. R.; Jenkins, D. E.: *Clinical significance of Mycobacterium fortuitum infections in pulmonary disease*. American Review Respiratory Disease, 108(5): 1230-1234, 1973.

4. BAILEY, P. F.; Stephen, J. J.; Johanson, W. G.: *The course of untreated Mycobacterium kansasii disease*. American Review of Respiratory Disease, 111:477-486, 1975.

5. BEEBE, J.: *Identification of mycobacteria*. Clinical Microbiology Newsletter, 3:(10): 67-69, 1981.

6. BERLIN, G. O.; Martín, W. J.: *Importance of the nitrate test in the identification of Mycobacteria*. Clinical Microbiology Newsletter, 2(7): 4-7, 1980.

7. British Thoracic and Tuberculosis Association: *Opportunist mycobacterial pulmonary infection and occupational dust exposure*. Tubercle, 56:295-310, 1975.

8. CARRUTHERS, K. J.; Edward, F. G.: *Atypical mycobacteria in Western Australia*. American Review of Respiratory Disease, 41(6): 887-895, 1965.

9. CODIAS, E. K.; Reinhardt, D. J.: *Distribution of serotypes of the Mycobacterium avium-intracellulare-scrofulaceum complex in Georgia*. American Review of Respiratory Disease, 119:965-970, 1979.

10. COOK, P. L.; Riddell, R. W.; Simon, G.: *Bacteriological and radiographic features of lung infection by opportunist mycobacteria: a review*. Tubercle, 52(3):232-241, 1967.

11. CORPE, R. F.: *Clinical aspects, medical and surgical, in the manegament of Battey-type pulmonare disease*. Disease of the Chest, 45(4):380-382, 1964.

12. CHRISTENSEN, E. E.; Dietz, G. W.; Ahn, Ch. H.; Chapman, J. S.; Murry, R. C.; Anderson, J.; Hurst, G. A.: *Pulmonary manifestations of Mycobacterium intracellulare*. American Journal of Roentgenology, 133(1): 59-66, 1979.

13. DAMSKER, B.; Bottone, E. J.: *Nontuberculous mycobacteria as unsuspected agents of dermatological infections*. Journal Clinical Microbiology, 11(6): 569-572, 1980.

14. DAVIDSON, P. T.: *The other mycobacteria*. Chest, 75(2): 110-111, 1979.

15. DUNCAN, R. C.; Knapp, R. G.; Miller, M. C.: *Pruebas de hipótesis sobre medias de población*. In: Bioestadística. México: Interamericana, 1978. p.p. 67-93.

16. EDWARDS, F. G.: *Disease caused "atypical" (opportunist) micobacteria: a whole population review*. Tubercle, 5(3): 285-295, 1970.

17. EDWARDS, L. B.; Palmer, C. E.: *Isolation of "atypical" mycobacteria from healthy persons*. American Review of Respiratory Disease, 80(5): 747-749, 1959.

18. ELSTON, H. R.; Duffy, J. P.: *Mycobacterium xenopi and mycobacteriosis*. American Review of Respiratory Disease, 108: 944-949, 1973.

19. ELLNER, P. D.; Elbogen, S.: *Modern methods in tuberculosis bacteriology for the general hospital*. The American Journal of Clinical Pathology, 48(4): 435-440, 1967.

20. GRACEY, D. R.; Byrd, R. B.: *Scotochromogens and pulmonary disease*. American Review of Respiratory Disease, 101(6): 959-963, 1970.

21. GRAYBILL, J. R.; Silva, J.; Fraser, D. W.; Lordon, R.; Rogers, E.: *Disseminated mycobacteriosis due Mycobacterium abscessus in two recipients of renal homografts*. American Review of Respiratory Disease, 109:4-10, 1974.

22. GREENBERG, D. S.; Jenkins, D. E.; Bahar, D.; Schweppe, H. I.; Block, H.: *Coexistence of carcinoma and tuberculosis of the lung*. American Review of Respiratory Disease, 90 (1): 67-76, 1964.

23. GRUFT, H.; Loder, A.; Osterhout, M.; Parker, B. C.; Falkinham, J.: *Postulated sources of Mycobacterium intracellulare and Mycobacterium scrofulaceum infection: isolation of mycobacteria from estuaries and ocean waters*. American Review of Respiratory Disease, 120(6): 1385-1388, 1979.

24. HALLA, J. T.; Gould, J. S.; Hardin, J. G.: *Chronic tenosynovial hand infections from Mycobacterium terrae*. Arthritis and Theumatism, 22,(12): 1386-1389, 1979.

25. JAUREGUI, L.; Arbulu, A.; Wilson, F.: *Osteomyelitis, pericarditis, mediastinitis,*

- and vasculitis due to *Mycobacterium chelonae*. American Review of Respiratory Disease, 115:699-703, 1977.
26. KILBURN, J. O.; Silcox, V. A.; Kubica, G. P.: *Differential identification of mycobacteria. The tellurite reduction test*. American Review of Respiratory Disease, 99:94-100, 1969.
 27. KUBICA, G. P.: *Differential identification of mycobacteria*. American Review of Respiratory Disease, 107:9-20, 1973.
 28. KUBICA, G. P.; Gross, W. M.; Hawkins, J. E.; Sommers, A. L.; Vestal, A. L.; Wayne, L.G.: *Laboratory services for mycobacterial diseases*. American Review of Respiratory Disease, 112: 773-787, 1975.
 29. KRASNOW, I.; Gross, W.: *Mycobacterium simiae infection in the United States*. American Review of Respiratory Disease, 111:357-360, 1975.
 30. LICHTENSTEIN, M. R.; Takimura, Y.; Thompson, R. J.: *Photochromogenic mycobacterial pulmonary infection in a group of hospitalized patients in Chicago*. American Review of Respiratory Disease, 91(4):592-595, 1965.
 31. MARKS, J.: *Occupation and kansasii infection in Cardiff residents*. Tubercle, 56:311-313, 1975.
 32. MARKS, J.; Jenkins, P. A.: *The opportunist mycobacteria: a 20-years retrospect*. Postgraduate Medical Journal, 47:705-710, 1971.
 33. MARKS, J.; Jenkins, P.: *Thin-layer chromatography of mycobacteria lipids as an aid to classification*. Tubercle, 52(3):218-225, 1967.
 34. MOONEY, L. R.; Brown, J. W.; Saunders, R. L.: *Intralobar pulmonary sequestration infected with a Mycobacterium of the Battey-avium complex*. Chest, 68(4):594-595, 1975.
 35. NAKAYAMA, Y.; Takeya, K.: *A simple heat-stable esterase test for the classification of mycobacteria*. Nature, 195 (4885): 1113-1114, 1963.
 36. Organización Mundial de la Salud: *Examen microscópico. Manual de Bacteriología de la Tuberculosis. Técnicas y procedimientos básicos*, 1973. p.p. 43-70.
 37. ORTBALS, D. W.; Marr, J. J.: *A comparative study of tuberculosis and other mycobacterial infections and their associations with malignancy*. American Review of Respiratory Disease, 117(1): 39-45, 1978.
 38. RAUSCHER, C. R.; Kerby, G.; Ruth, W. E.: *A ten-year clinical experience with Mycobacterium kansasii*. Chest, 66:17-19, 1974.
 39. REZNIKOV, M.; Leggo, J. H.: *Investigation by seroagglutination of strains of the Mycobacterium intracellulare M. scrofulaceum group from house dusts and sputum in southern Queensland*. American Review of Respiratory Disease, 104:951-953, 1971.
 40. ROBAKIEWICZ, M.; Grzybowski, S.: *Epidemiologic aspects of nontuberculous mycobacterial disease and of tuberculosis in British Columbia*. American Review of Respiratory Disease, 109(6):613-620, 1974.
 41. ROBICSEK, F.; Daugherty, H. K.; Cook, J. W.; Selle, J. G.; Masters, T. N.; O. Bar, P. R.; Fernández, C. R.; Mauney, C. U.; Calhoun, D. M.: *Mycobacterium fortuitum epidemics after open-heart surgery*. Thoracic and Cardiovascular Surgery, 75(1):91-96, 1978.
 42. RODGERS, R. F.; Applebaum, M. I.; Heredia, R. M.: *Esophageal compression in association with silicosis and Mycobacterium intracellulare*. Chest, 76(6): 701-703, 1979.
 43. ROSENZWEING, D. Y.: *Pulmonary mycobacterial infections intracellulare-avium complex*. Chest, 75(2): 115-119, 1979.
 44. RUMANS, L. W.: *Pulmonary mycobacteriosis and malignancy*. Cáncer, 46(7): 1581-1583, 1980.

45. RUNYON, E. H.; Karlson, A. G.; Kubica, G. P.; Wayne, L. G.: *Mycobacterium*. In: Lennette, E. H.; ed.: *Manual of Clinical Microbiology*, 3 ed. Washington: American Society for Microbiology, 1980. pp. 150-179.
46. RUTSKY, E. A.; Rostand, S. G.: *Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure*. *Archives of Internal Medicine*, 140(1):57-60, 1980.
47. SHRINIWAS; Bhatia, V.N.: *A study of mycobacterial species isolated from patients with chronic respiratory disease*. *American Review of Respiratory Disease*, 108 (2): 378-381, 1973.
48. SMITH, D. W.; Randall, H. M.; Mac Lennon, A. P.; Putney, R. K.; Rao, S. V.: *Detection of specific lipids in Mycobacteria by infrared spectroscopy*. *Journal Bacteriology*, 79: 217-221, 1960.
49. SPIEGEL, M. R.: *Teoría de la decisión estadística, ensayos de hipótesis y significación*. In: *Estadística*. Panamá: Libros Mc Graw-Hill, 1961, p.p. 167-187.
50. STEADHAM, J. E.: *Identification of mycobacteria by ureasa*. *Journal of Clinical Microbiology*, 10(2):134-137, 1980.
51. STEERE, A. C.; Corrales, J.; Graevenitz, A.: *A cluster of Mycobacterium gordonae isolates from bronchoscopy specimens*. *American Review of Respiratory Disease*, 120 (1): 214-216, 1979.
52. TARNOK, I.; Rohrscheidt, É.: *Biochemical background of some enzymatic test used for the differentiation of mycobacteria*. *Tubercle*, 57:145-150, 1976.
53. TIITINEN, H.; Mattila, M. J.; Eriksson, A. W.: *Clinical significance of casual isolation of acid-fast organisms from sputum of tuberculous patients*. *American Review of Respiratory Disease*, 108(6):1429-1430, 1973.
54. TSUKAMURA, M.: *Background factors for casual isolation of Mycobacterium intracellulare from of patients with tuberculosis*. *American Review of Respiratory Disease*, 108(3): 679-683, 1973.
55. TSUKAMURA, M.: *Identification of mycobacteria*. *Tubercle*, 48: 311-338, 1967.
56. TYRAS, D. H.; Kaiser, G. C.; Barner, H. B.; Laskowski, L. F.; Marr, J. J.: *Atypical mycobacteria and the xenograft valve*. *The Journal of the Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 75(3):331-337, 1978.
57. VESTAL, A. L.: *Identification test techniques*. In: *Procedures for the isolation and identification of mycobacteria*. Atlanta, Georgia: National Communicable Disease Center, 1969. p.p. 53-72 (Public Health Service Publication: 1995).
58. WARRING, F. C.: *Mycobacteria in a New England Hospital*. *American Review of Respiratory Disease*, 108(6): 965-977, 1968.
59. WAYNE, L. G.: *Differentiation of mycobacteria by their effect on Tween 80*. *American Review of Respiratory Disease*, 86: 579-581, 1962.
60. WENDT, S. L.; George, K. L.; Parker, B. C.; Gruft, H.; Falkinham, J. O.: *Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria*. *American Review of Respiratory Disease*, 122(2):259-263, 1980.
61. WOLINSKI, E.: *Nontuberculous mycobacteria and associated diseases*. *American Review of Respiratory Disease*, 119 (1):107-159, 1979.
62. WOLINSKY, E.: *Nontuberculous mycobacterial infections of man*. *Medical Clinical North American*, 58:637-646, 1974.
63. YEAGER, H.; Raleigh, J. W.: *Pulmonary disease due to Mycobacterium intracellulare*. *American Review of Respiratory Disease*, 108:547-551, 1973.