

LAS RELACIONES CLINICOBACTERIOLÓGICAS EN LA
TUBERCULOSIS HUMANA*

DR. JOSÉ LUIS GÓMEZ PIMIENTA**
Q.B.P. HÉCTOR SHIBAYAMA HERNÁNDEZ***
Q.F.B. OLIVIA GARCÍA ORANDAY****
DRA. DELIA BENÍTEZ DE MARTÍNEZ*****

NO OBSTANTE el tiempo transcurrido desde que se conoce la tuberculosis, y a ochenta años de que su naturaleza microbiana fue comprobada, nos enfrentamos todavía con problemas irresolutos y con puntos de vista controvertidos. Si bien la noción del “terreno”—que sustentó desde milenios atrás la patogenia de la tuberculosis—fue dejada en suspenso ante los descubrimientos de Villemin y de Koch, es obvio que el concepto bacteriano dista mucho de haber despejado todas las incógnitas que le son inherentes. El monomorfismo absoluto legado por Koch desde 1884¹ y que Feldman² y otros autores sustentan hasta nuestros días, ha sido motivo de innumerables controversias en el campo de la bacteriología (Runyon,³ Tarshih,⁴ Xalabarder⁵) y ha tenido consecuencias definitivas en el terreno de la terapéutica y aún de la higiene pública.

Tal parece, a juzgar por la literatura contemporánea, que el problema patológico y terapéutico de la tuberculosis se limita a conceptos simples y universales: un germen rigurosamente específico (Feldman, *loc. cit.*) determina la enfermedad por su acción patógena; destruir el germen, en consecuencia, sintetiza la terapéutica.

Por otra parte, y a pesar de que la tuberculosis *no es una enfermedad propia de los roedores*, el cobayo ha tenido un papel definitivo [sic] en la fisiología humana y ha sido piedra de toque para discusiones que la posteridad juzgará como intrascendentes o bizantinas.

* Trabajo leído en la sesión del 3 de octubre de 1962.

** Director del Instituto Nacional de Neumología.

*** Jefe del Depto. de Investigaciones, Laboratorio de Bacteriología.

**** Del Depto. de Investigaciones.

***** Jefe del Depto. de Bioestadística.

En efecto, el hallazgo de gérmenes ácidosresistentes en la expectoración de personas en quienes no se comprobó la existencia de tuberculosis pulmonar (Zahn, 1884⁶), o de bacilos que dan lugar a colonias pigmentadas o de rápido desarrollo y que no tuberculizan al cuy, motivó el concepto taxonómico de bacilos *paratuberculosos*, *anónimos*, *saprófitos* o *atípicos*, que la literatura moderna se ha encargado de disgregar según que formen cordones paralelos, que den la reacción al rojo neutro, que sinteticen la niacina, que sean sensibles o no a las drogas antituberculosas conocidas, etc. Y en ese mundo babilónico, el médico tiene que elegir desde el nombre de la enfermedad, el medicamento adecuado, la cirugía temprana o diferida y, aunque parezca sorprendente en nuestros días, conferirle o no un estigma indeleble al enfermo (Runyon).⁷

El análisis bacteriológico exhaustivo del *Mycobacterium* ha suscitado interrogaciones referentes a las relaciones genéticas entre estos gérmenes anónimos o atípicos y el bacilo tuberculoso y acerca de su patogenicidad para la especie humana. Independientemente de estos dos puntos, y casi como inferencia de ellos, se puede afirmar que existe una gran incomprensión acerca del mecanismo patogénico de la tuberculosis humana, en que no cabe la experimentación, y buscamos explicarlo recurriendo a métodos que hemos aceptado casi *a priori* como adecuados, aun cuando en verdad no tengamos pruebas científicas decisivas de que lo sean.

De las dos interrogaciones antes señaladas nos ocuparemos esencialmente de la segunda, es decir, del papel que puedan desempeñar en la tuberculosis humana esos gérmenes avirulentos para el cobayo y que difieren en diversos aspectos de las características ortodoxas atribuidas al *Mycobacterium tuberculosis*. Además, analizaremos las relaciones entre la evolución de la tuberculosis pulmonar y la patogenicidad de los gérmenes encontrados.

MATERIAL Y MÉTODOS

1) El material fue dividido en dos partes: cuarenta y cinco enfermos de tuberculosis pulmonar tratados consecutivamente por exéresis. El estudio comprendió: a) las manifestaciones clínicas de la enfermedad, b) la imagen radiográfica, c) los exámenes histopatológicos y d) los resultados bacteriológicos de las piezas resecaadas.

2) *El estudio clínico de los enfermos en quienes se aislaron gérmenes cromógenos* de la expectoración, seis entre seis mil trescientos cultivos practicados en el Instituto Nacional de Neumología durante 1961.

Primer grupo. Por lo que se refiere al primer grupo, se procedió de la siguiente manera:

Se hicieron cultivos inmediatamente después de recibir las piezas resecaadas. Una porción de la muestra fue triturada con el auxilio de homogeneizadores de

teflón (*tissue grinders*, A. H. Thomas Co.), suspendiéndolas en solución salina estéril al 0.85 por ciento. Parte de este material se sembró por medio de pipetas Pasteur en los siguientes medios: Löwenstein-Jensen-Holm, con glicerina y sin ella; medio de huevo con piruvato de sodio, descrito por Stonenbrink;⁸ agar glucosado de Sabouraud y agar Mycosel (BBL). La otra parte de la suspensión fue tratada con HCl al 5% y el sedimento neutralizado con NaOH al 4% fue sembrado en los medios citados anteriormente. Los cultivos se incubaron a 37°C. y fueron observados a intervalos de una semana por un período de 12 semanas y en algunos casos por más tiempo, antes de descartarlos como negativos.

La otra porción del tejido pulmonar se fijó en formol al 10% para su estudio histopatológico, haciéndose previamente frotos por presión que se tiñeron por el método de Kinyoun.

Todos los cultivos obtenidos fueron objeto de los estudios siguientes: reacción de Konno,⁹ rojo neutro,¹¹ formación de cordones, actividad catalásica¹³ y pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Estas se ensayaron en medio de Proskauer y Beck Youmans con 0.5% de albúmina bovina fracción V. Las drogas utilizadas fueron: 1, 10 y 100 mcg/ml de P.A.S., 2, 1 y 10 mcg/ml de I.N.H., y 1, 10 y 100 mcg/ml de D.H.E. El inóculo consistió en 0.1 ml de una dilución 1:10 de las suspensiones bacterianas que daban una opacidad semejante a la del tubo n° 1 de la escuela nefelométrica de McFarland.¹⁴ La incubación se efectuó a 37°C., y las lecturas finales se hicieron a los 14 y 28 días según las cepas estudiadas.

Los cultivos que presentaron pigmentación o que acusaron reacción negativa a la prueba de Konno, fueron sembrados en una serie de medios seleccionados arbitrariamente. (Löwenstein-Jensen-Holm, agar nutritivo, agar nutritivo adicionado de glicerol, agar glucosado de Sabouraud, tioglicolato semilíquido, caldo nutritivo); e inoculados con 0.1 ml de suspensiones en solución salina con opacidad igual a la del tubo n° 3 de McFarland. Unas series fueron incubadas a 37°C. y otras a la temperatura ambiente, haciéndose observaciones diariamente hasta un máximo de 30 días, anotándose el día en que se hizo aparente el crecimiento.

De las cepas pigmentadas se tomaron dos al azar, que en dosis de 1 mg, 5 mg, y 10 mg (peso húmedo), fueron inoculadas a conejos y cuyes por las vías intravenosa y subcutánea, respectivamente. Se inoculó también un lote de ratones por vía intravenosa con 1 mg. Se inocularon también conejos y cuyes con 0.1 mg (peso húmedo), por vía intravenosa y subcutánea, respectivamente, con una cepa no pigmentada niacino negativa.

Las características clínicas y radiológicas de los enfermos del primer grupo se encuentran en el cuadro 1. La clasificación en grupos I, II y II, está en relación respectivamente con la edad: 30, 45 y 60 ó más años; con el número de focos segmentarios necróticos en uno o en ambos pulmones; y con el estado fisioló-

gico cardiopulmonar (hasta 80%, 60% y menos de ventilación máxima voluntaria por minuto).

CUADRO 1

Número total de enfermos: 45			
<i>Extensión de las lesiones tuberculosas en radiografía</i>			
		Unilaterales	11
		Bilaterales	34
<i>División en grupos</i>		<i>Síntomas</i>	
Grupo I	7 enfermos	Mínimos	5 enfermos
Grupo II	19 "	Moderados	12 "
Grupo III	19 "	Graves	27 "
		Asintomático	1 enfermo

En el cuadro 2 está anotado el tratamiento medicamentoso previo a la intervención y que de manera convencional clasificamos como sigue:

— *mínimo* (T 1) cuando comprende la aplicación en días alternos de 1 gramo de estreptomina hasta un total de 50 gramos y la administración simultánea de isoniazida a razón de 300 mg. al día hasta un límite de 100 días;

— *moderado* (T 2) es el tratamiento que comprende de 51 a 100 gramos de estreptomina y de 31 a 60 gramos de isoniazida hasta un límite de 200 días;

— *intenso* (T 3) es el tratamiento que comprende más de 101 gramos de estreptomina y más de 60 gramos de isoniazida.

CUADRO 2

<i>Tratamiento con drogas antes de la intervención</i>	
No recibieron drogas:	20 enfermos*
Tratamiento mínimo:	5 enfermos**
Tratamiento moderado:	11 enfermos
Tratamiento intenso	9 enfermos

* En este grupo se encuentran 4 de los pacientes en los que se aisló *cepa escotocromógena*.
 ** En este grupo se encuentra el otro paciente en el que se aisló *cepa escotocromógena*.

Estudio anatomopatológico

Se comprobó caverna:	35 enfermos
No existía caverna:	10 enfermos

Estudio anatomopatológico. En treinta y cinco casos se encontró caverna al estudio anatomopatológico; de los diez restantes, tres eran tuberculomas, cinco eran lesiones nodulares confluentes tuberculosas, y en dos había tuberculosis con predominio de fibrosis pulmonar y dilatación de los bronquios.

Segundo grupo. En el cuadro 3 se encuentran los hechos más importantes relativos a seis enfermos en que se encontraron *gérmenes cromógenos* en el cultivo de la expectoración. Por cuanto se refiere al tratamiento previo, en un caso no se empleó droga alguna, en uno la cantidad fue mínima, en dos moderada y en dos intensa.

CUADRO 3

M Tuberculosis		Cromó- genos	Tratam. previo	Grupo	Estudio anatómic patológico: Excavación		Extensión lesional	Tratam. empleado	Valoración inmediata
+	-				Sí (izq.)	No			
X		X	T 2	III		No	Bilateral	Neumo- tórax	Caso dudoso
X		X	T 2	II	Sí (izq.)		Bilateral	L.S.I. + Segm. 6 izq. + T.D.	Caso resuelto
X		X	T 0	III		No	Bilateral	Toracopl. derecha	Caso resuelto
X		X	T 3	III	Sí (der.)		Bilateral	L.S.D. + T. izq.	Caso resuelto
X		X	T 1	III	Sí (izq.)		Bilateral	L.S.I.	Caso resuelto
X		X	T 3	II	Sí (izq.)		Unilateral	L.I.I.	Caso resuelto

L.S.D. = Lobectomía superior derecha.
 L.S.I. = Lobectomía superior izquierda.
 +T.D. = Más toracoplastia diferida.
 L.I.I. = Lobectomía inferior izquierda.
 + Segm.6 izq. = Más resección del segmento 6 izquierdo.

RESULTADOS

En el Cuadro 4 pueden verse los resultados de la microscopía directa y de los cultivos obtenidos de las 45 piezas pulmonares resecadas. En 26 casos se encontraron bacilos ácido-alcohol resistentes al examen directo y en 41 muestras hubo desarrollo de *mycobacterium*. De estos especímenes positivos se obtuvieron 41 cultivos con características semejantes al *Mycobacterium tuberculosis* y 5 cultivos cuyas características culturales diferían ostensiblemente, ya que fueron de aspecto liso y color naranja. Estas últimas se aislaron en un solo tubo en 3 casos (cepas INN, 22036, 21253 y 22153), esto es, sin que hubiese crecimiento de *M. tuberculosis*, aunque en otros tubos sembrados con el mismo material se obtuvo desarrollo de *M. tuberculosis*. En los dos casos restantes las cepas cromógenas aparecieron aunque más tempranamente mezcladas con *M. tuberculosis* (cepas INN 22392 y 22138). La cantidad de crecimiento de estas cepas

fue más bien pobre, ya que en 3 de los 5 cultivos apareció como una sola colonia; y en las otras dos cepas el crecimiento fue en forma de numerosas colonias (cepas INN 21253) no confluentes y solamente una con crecimiento denso y confluyente (cepa INN 22163).

CUADRO 4
RESULTADOS DE BACILOSCOPIA Y CULTIVO EN 45 PIEZAS RESECADAS

<i>BaciloscoPIa</i> (<i>Kinyoun</i>)		<i>M. Tuberculosis</i>	
		<i>Cultivo</i>	
		<i>Positivo</i>	<i>Negativo</i>
Positivo	26	26	0
Negativo	19	15	4
T o t a l	45	41	4

Tratándose de los medios de cultivo utilizados para el aislamiento del *Mycobacterium*, todos propiciaron el crecimiento de estos organismos, tanto de bacilos tuberculosos verdaderos como de los cromógenos. Por otra parte con los medios empleados para el aislamiento de hongos, los resultados fueron constantemente negativos.

CUADRO 5
PRUEBAS CITOQUÍMICAS DEL M. TUBERCULOSIS

<i>Reacción de Konno</i>	<i>Rojo neutro</i>	<i>Catalasa</i>	<i>Cordones</i>	<i>TOTAL</i>
+ -	+ -	+ -	+ -	
40 1	41 0	40 1	41 0	41
41	41	41	41	41

4 piezas no desarrollaron cultivo.

Las diferentes pruebas citoquímicas ensayadas, cuyos resultados se consignan en el cuadro 5, nos permitieron identificar las cepas aisladas de la manera siguiente: de las 41 cepas recuperadas con características semejantes al *M. tuberculosis*, 40 resultaron positivas a la reacción de Konno, todas fueron rojo neutro positivas, todas formaron cordones serpentinos, ya sea laxos o apretados, pero con orientación paralela de los bacilos; la actividad catalásica fue similar a la de la cepa testigo (*M. tuberculosis* H37 Rv), a excepción de una cepa (INN 21532) que no produjo catalasa y fue además resistente a 10 mcg/ml. de isoniazida; por lo tanto, fue considerada semejante al *M. tuberculosis*. En tanto

que la cepa INN 22178, que siempre resultó negativa a la prueba de Konno, siendo rojo neutro positiva, cordonada y con actividad catalásica, culturalmente produjo crecimiento disgónico, aspecto más bien liso, no desarrolló a la temperatura ambiente ni en medios simples y mostró además patogenicidad para el conejo; sin embargo, los cuyes inoculados no mostraron infección generalizada. Quizá esto podría relacionarse con el hecho de que esta cepa fue resistente a la INH, el PAS y la DHE., en concentraciones de 10, 10 y 1 mcg/ml., respectivamente, lo que nos autorizaría a considerarla como *M. bovis* atípico.

El comportamiento de las cepas anteriores frente a las drogas empleadas se podría resumir de la siguiente manera: 23 cepas fueron completamente susceptibles a las tres drogas INH, PAS y DHE; 15 presentaron ligera resistencia a una u otra droga en las concentraciones más bajas y 3 mostraron resistencia a 10 mcg/ml. de una u otra de las drogas empleadas.

CUADRO 6

RESULTADOS CITOQUÍMICOS DE LAS 5 CEPAS ESCOTOCROMOGENAS

<i>R. de Konno</i>	<i>Rojo neutro</i>		<i>Catalasa</i>		<i>Cordones</i>		
	+	-	+	-	+	-	
0	5	2	3	5	0	1	4

Las 5 cepas aisladas cuyas características de cultivo diferían de la *M. tuberculosis* se sujetaron a los estudios citados anteriormente. Los resultados se encuentran resumidos en el cuadro 6. Las 5 cepas estudiadas constantemente fueron niazino negativas, 2 cepas fueron rojo neutro positivas (cepas 22036 y 22392), tanto por la técnica descrita por Middlebrook como por la descrita por Krasnow; todas mostraron actividad catalásica exagerada.

Sólo la cepa 22153 creció en forma de cordones serpentinos típicos, con bacilos orientados paralelamente, sobre todo en medio de Dubos líquido a pesar de contener "tween"; en medio de Proskauer sólo se apreció tendencia a la formación de cordones, siendo el crecimiento más bien en forma de grumos irregulares. La formación de cordones típicos también se apreció en la cepa testigo *M. phlei*; por otra parte, esta forma de crecimiento no se logró obtener con ninguna de las cepas cuando se estudió en medio sólido, aún con cultivos de diferentes edades.

Los cultivos presentaron en común, la característica de producir pigmento de color naranja en ausencia de luz. Por otro lado, desarrollan bien, tanto a temperatura ambiente como a 37°C. y en varios medios, ya sean simples o complejos. Sin embargo, en medio de tioglicolato semilíquido sólo se desarrollaron dos cepas, la 22153, que creció en forma de película gruesa de color naranja al cabo de 24 horas de incubación y la cepa 21253, cuyo crecimiento

apareció a los 9 días en la parte oxidada del medio; esta última desarrolló en los medios líquidos, enturbiándolos. Las demás cepas no crecieron en medio de tioglicolato.

Todas las cepas fueron más o menos resistentes a las drogas utilizadas: algunas mostraron resistencia a 100/mcg/ml. de PAS y a 10/mcg/ml., ya sea de INH o de DHE. Ninguna desarrolló en concentraciones mayores de 10 mcg/ml. de estas drogas.

Del estudio patogénico efectuado con dos de las 5 cepas pigmentadas encontramos que la cepa INN 22138 no produjo lesiones localizadas ni generalizadas en los animales de experimentación empleados. En cambio, la cepa INN 22392 fue potencialmente virulenta para el conejo, ya que en las dosis de 1, 5, 10 mg. algunos animales presentaron lesiones nodulares en los pulmones. Los cuyes fueron refractarios a esta cepa.

En resumen: encontramos que estas cepas forman un grupo heterogéneo de microorganismos cuya característica más notable y constante ha sido quizá la producción de pigmento en ausencia de luz. Este hecho nos permitiría clasificarlos, a falta de una identificación más satisfactoria desde el punto de vista taxonómico, dentro del grupo llamado por Runyon "Escotocromógeno".

CUADRO 7
TRATAMIENTO QUIRURGICO

Lobectomía	28	Neumonectomía	6
Segmentaria	2	Bilobectomía	3
Lobectomía + segmentaria	6		
RESULTADO INMEDIATO			
Casos resueltos		33	
Casos dudosos		7	
Casos no resueltos		4	
Defunciones		1	
ESTANCIAS EN DIAS			
Promedio de estancia sanatorial:		100 días	

En el cuadro 7 se encuentran los tratamientos empleados y los resultados obtenidos. Hubo una defunción; fue un enfermo que presentó fístula bronco-pleural consecutiva a pleuroneumonectomía y en el cual únicamente se aislaron bacilos tuberculosos.

Clasificamos como "*caso resuelto*" aquel en el que se reúnen los siguientes requisitos: negativo al cultivo después del tratamiento (por lo menos en tres cultivos consecutivos); asintomático y sin imágenes patológicas por el estudio radiográfico exhaustivo. "*Caso dudoso*" es aquel en el que uno de los tres

factores: bacteriológico, clínico o radiológico, está presente. Y como "caso no resuelto", cuando dos de esos factores persisten.

De los once enfermos en que se encontraron gérmenes cromógenos se obtuvo la categoría de "caso resuelto", o sea, de curación, en diez de ellos, clasificándose uno como "dudoso" por haber sido tratado con neumotórax intrapleural y no haber transcurrido tiempo suficiente para juzgar el resultado.

DISCUSIÓN

Desde el punto de vista clínico, el hecho más saliente es que, contrariamente a lo asentado en otras publicaciones (Crown¹⁵), los enfermos en quienes se encontraron estos gérmenes atípicos o anónimos, evolucionaron de manera idéntica a los casos en donde solamente se aislaron bacilos tuberculosos.

Este hecho no nos sorprende si se recuerda que el mecanismo íntimo del proceso tuberculoso consiste, al parecer, no en la agresión del germen, sino en la reacción fundamentalmente alérgica del organismo frente a la microbacteria. Ello se comprueba en forma definitiva si en lugar de gérmenes viables se inoculan gérmenes muertos, ya sea patógenos como lo hiciera Miller desde 1905, o "avirulentos", como el B. C. G. (Topley y Wilson¹⁶). Empleando *dosis adecuadas de estos cadáveres microbianos, se producen lesiones foliculares indistinguibles de las causadas por gérmenes viables y aún se provoca la muerte de los animales.*

Por otra parte, uno de nosotros¹⁷ en una publicación anterior, comprobó lo afirmado desde 1939 por Sáenz:¹⁸ que *la gravedad de la tuberculosis pulmonar no tiene ninguna relación con la "virulencia" del Mycobacterium encontrado en la expectoración.*

Son dos los factores que determinan la gravedad de las lesiones tuberculosas: a) la *cuantía* del inóculo, y b) la "calidad" del huésped. Por "calidad" debe entenderse las diferentes especies y las condiciones bioquímicas y fisiológicas del animal.

Del hecho de que cualesquiera de los gérmenes de los cuatro grupos de Runyon (*loc. cit.*) no determinen lesiones en el cobayo, no debe inferirse que sean incapaces de suscitar enfermedad en los seres humanos. Si en lugar del cuy se hubiera elegido al conejo¹⁹ o al hamster²⁰ como animal testigo, la tuberculosis pulmonar sería llamada actualmente "micobacteriosis", puesto que la variedad humana del *Mycobacterium* no determina lesiones progresivas en el conejo, ni se hubiera empleado el B.C.G. como vacuna, ya que en el hamster se desarrollan tuberculosis mortales con esta variante, si así pudiera catalogarse al B.C.G.

En proporción con su peso, la especie humana y los bovinos son infinitamente más susceptibles que los rodeores al bacilo tuberculoso. Es un espejismo en-

tonces afirmar que por el hecho de que una mycobacteria no determine lesiones en los roedores, tampoco pueda desarrollarlas en el humano.

Y si del terreno de las especies nos transportamos al de la fisiología, al de la mecánica pulmonar y, aún, a la simple topografía del proceso tuberculoso, encontraremos hechos incontrovertibles por sorprendentes que parezcan. En efecto, con Alvarez Buylla estudiamos la infección tuberculosa en conejos con diabetes aloxánica y en otros con denervación del pulmón. En ambos lotes comprobamos una extensión considerablemente mayor de los procesos caseoneumónicos pulmonares en comparación con los animales testigos.

Estos hechos experimentales encuentran su comprobación clínica si se recuerda el carácter y la evolución de la tuberculosis entre los diabéticos, así como las diferencias sorprendentes observadas, según que los focos necróticos asienten en los segmentos apicales de los lóbulos superiores o en los basales. Lo mismo puede inferirse si se compara la evolución de las pleuresías o de las meningitis: *en todas estas eventualidades clínicas el mismo germen determina estados patológicos por completo diferentes.*

Otro tanto puede afirmarse con referencia al factor cuantitativo: la tuberculosis infantil, las llamadas primoinfecciones, revisten alta gravedad y se presentan con mayor frecuencia cuando las condiciones ecológicas^{21, 22} permiten suponer, por lo menos, un contagio importante. Es esta la explicación menos sujeta a discusión del por qué la tuberculosis es más frecuente y más grave entre los pobres que entre las clases acomodadas.

Análogas consideraciones pueden hacerse a propósito de la llamada "tuberculosis pulmonar de reinfección". Entre una caverna limitada al segmento uno y una lobitis superior derecha excavada *no hay diferencia de germen; simplemente es consecuencia del sitio de la efracción gangliobronquial que motiva ambos estados patológicos.* Y entre una tuberculosis biapical simultánea discreta y una miliar confluyente, hay tan sólo *diferencia cuantitativa del inóculo linfohemático y de edad de la lesión.* El germen es el mismo.

Y si, en lugar de analizar el modo de principio de la tuberculosis pulmonar consideramos etapas posteriores, las diferencias anatomoclínicas no son motivadas por el grado de "virulencia" del agente causal, sino *por haber establecido el diagnóstico tardíamente o porque no se haya instituido un tratamiento apropiado.*

En esta etapa de la enfermedad los factores que determinan su gravedad o su benignidad son estrictamente de orden individual: edad, topografía de los focos necróticos, estado metabólico del enfermo, padecimientos asociados, momento del diagnóstico y, —¿por qué no decirlo también?—, de la competencia del médico tratante.

Una comprobación evidente de lo señalado antes, la encontramos en el tratamiento quirúrgico de los enfermos con tuberculosis pulmonar. Por razones

muy diversas,²³ en el Instituto Nacional de Neumología se recurre prácticamente sin tardanza, apenas hecho el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, al colapso o a la resección cuando existen lesiones necróticas o irreversibles (cavernas, nódulos confluentes, estenosis o dilataciones bronquiales, etc.) sin preocuparnos de la sensibilidad o resistencia del germen a tal o cual droga. No obstante que nuestros enfermos eliminan bacilos en el 76 por ciento en el momento de la intervención y de que en el 54 por ciento se trata de casos muy avanzados, nuestras complicaciones postoperatorias son insignificantes: apenas llegan al 2.4 por ciento las fístulas bronquiales y desconocemos prácticamente las diseminaciones tuberculosas consecutivas a la intervención; la mortalidad quirúrgica entre 774 operaciones mayores llegó al 1.9 por ciento en 1961, siendo debida principalmente a problemas fisiológicos, a corazón pulmonar o a infartos pulmonares. Nuestra mortalidad transoperatorias fue, el año pasado, de 1.2×1000 ; es decir, *estas complicaciones y accidentes no tienen relación alguna con la eliminación o con las características biológicas del germen.*

La explicación de estos resultados de la cirugía temprana, aún en los enfermos bacilíferos, estriba en las indicaciones quirúrgicas, en la técnica y en los cuidados postoperatorios. Hechos como la observación clínica de Pfueltze y colaboradores,²⁴ que motivaron la primera aplicación de la estreptomina, son triviales: se trata de azolvamientos broncoalveolares por el exudado proveniente de la zona colapsada, que pueden determinar una neumonitis fugaz o una atelectasia fulminante; estos azolvamientos constituyen un problema postquirúrgico de aspiración de secreciones y, en todo caso, curan espectacularmente en unos cuantos días, si se les atiende de acuerdo con su mecanismo de producción.

Las consideraciones anteriores nos permiten concluir, como lo afirma Xalabarder,²⁵ que en las diversas manifestaciones de la tuberculosis humana, el organismo desempeña un papel infinitamente más importante que la "virulencia" del germen, o sea, que el *factor cualitativo* del germen encontrado desempeña un papel secundario, a lo sumo, en la evolución de la tuberculosis humana.

Otro hecho interesante de mencionar es que, entre seis mil trescientos cultivos efectuados en 1961, siempre hemos encontrado estos gérmenes cromógenos *asociados al "bacilo tuberculoso"*.

Entre 49,130 cultivos que corresponden a 10 años de labor en la Institución, no hemos visto un solo caso de lesión pulmonar evidente en que hayamos encontrado, por una investigación bacteriológica exhaustiva, exclusivamente gérmenes cromógenos en cualesquiera de sus variantes.

Estos resultados, que contrastan con los de otras publicaciones, posiblemente encuentren su explicación en el hecho de que las investigaciones en nuestros enfermos son continuadas casi siempre por varios años. Hemos observado la aparición de cepas cromógenas en enfermos en quienes con anterioridad se

había aislado bacilo tuberculoso o en quienes con posterioridad encontramos este último germen. La proporción de gérmenes cromógenos encontrados por nosotros en los cultivos de la expectoración —uno por cada ochocientos aproximadamente— contrasta igualmente con los de las piezas resecaadas —cinco entre cuarenta y cinco—. La explicación estriba en que para el examen bacteriológico de las piezas recurrimos a un estudio más amplio, es decir, doce tubos en cada caso y en tres medios de cultivo diferentes.

En cambio, no podemos opinar definitivamente acerca de las relaciones genéticas que puedan o no existir entre estas micobacterias y el llamado bacilo de Koch. El hecho de haberlas encontrado exclusivamente en enfermos tuberculosos y de que produzcan en los conejos lesiones histológicas indistinguibles de la tuberculosis, incluyendo la caseificación y, a mayor abundamiento, el hecho de que muestren relaciones antigénicas estrechas con los demás miembros del género *Mycobacterium* nos hace opinar, provisionalmente, que pudiera tratarse de mutantes del *Mycobacterium tuberculosis*.

Sin poder concluir tampoco, por falta de pruebas, acerca de la existencia de un ciclo biológico del bacilo tuberculoso, hay numerosos ejemplos, como el del B.C.G., los trabajos de Birkhaug,²⁶ los de Tarshis⁴ y los nuestros, en donde cambiando las condiciones del medio de cultivo, adicionando diferentes agentes farmacológicos, efectuando pasos en otros animales o alterando sus condiciones fisiológicas²⁷ o simplemente modificando el vehículo del inóculo, se pueden cambiar alguna o algunas de las características del *Mycobacterium tuberculosis* y de las reacciones orgánicas por él suscitadas. Creemos a este respecto que la única prueba definitiva de estas posibles relaciones genéticas entre las diferentes micobacterias, la constituirá la mutación inobjetable de una en otra.

Quedan otras muchas incógnitas bacteriológicas por resolver y cuyas relaciones con la tuberculosis humana son al parecer desconocidas. Es obvio que la acción patógena del *Mycobacterium bovis* cepa Ravenel, por ejemplo, difiere radicalmente de la del H 37 Ra. Se ignora también cuál es el mecanismo íntimo de la drogoresistencia. ¿Es un cambio homogéneo de toda la población microbiana o es el resultado de que las células microbianas sensibles desaparecieron como consecuencia de la administración de los fármacos y persisten tan sólo las que desde un principio eran resistentes?

Pero mientras estas y otras incógnitas son resueltas, tenemos elementos suficientes para poder examinar el problema de la tuberculosis bajo otra luz y actuar eficazmente tanto en el campo de la terapéutica como en el de la higiene pública.

Si se hace una síntesis de las observaciones de Binet,²⁸ de Calmette,²⁹ de Nika,³⁰ de Chadwick y Pope,³¹ de Paraf³² y las nuestras³³ se llegará a la conclusión de que los factores anatómicos y topográficos de la neumonopatía y los individuales de cada enfermo (edad, padecimientos asociados, etc.) constituyen

elementos indispensables y suficientes para el tratamiento racional de la tuberculosis pulmonar y, además, que *la mejoría en el campo de la higiene pública sólo podrá conseguirse o será la consecuencia precisamente de la adición favorable de los resultados individuales.*

Dada la comprobada labilidad del *Mycobacterium tuberculosis*, el bacilo de Koch, más que un concepto taxonómico, es un hecho científico indudable, pero de valor fundamentalmente histórico.

RESUMEN

Para el estudio de las relaciones clinicobacteriológicas de la tuberculosis humana, los autores emplearon el siguiente material: cuarenta y cinco casos consecutivos de tuberculosis pulmonar tratados por resección y el estudio clínico de los enfermos en los cuales se aislaron gérmenes cromógenos de la expectoración.

De las cuarenta y cinco piezas reseçadas en treinta y seis se aisló exclusivamente *Mycobacterium tuberculosis* y en cinco había simultáneamente escotocromógenos y bacilos tuberculosos. En ningún caso encontraron colonias puras de gérmenes anónimos o atípicos.

Entre seis mil trescientos cultivos de expectoración practicados en el Instituto en 1961, se encontró que en seis casos había eliminación accidental de gérmenes cromógenos; pero tanto en este grupo como entre los 49,130 cultivos efectuados durante los diez últimos años, no se ha visto un solo enfermo en que hayan aislado exclusivamente gérmenes pigmentados, pues antes o después de este hallazgo, se ha comprobado la presencia del *Mycobacterium tuberculosis* típico en los mismos enfermos.

Los enfermos en quienes se encontraron gérmenes cromógenos no presentaron ninguna particularidad clínica en comparación con los que eliminaban exclusivamente *Mycobacterium tuberculosis*.

En vista de las observaciones anteriores y después de analizar los factores de los cuales dependen la benignidad o la gravedad de la tuberculosis, los autores llegan a las siguientes conclusiones:

CONCLUSIONES

1^ª Dada la extrema labilidad del *Mycobacterium*, lo más probable es que los gérmenes llamados anónimos sean simplemente mutantes del bacilo tuberculoso.

2^ª La presencia de gérmenes anónimos en la expectoración o en las piezas reseçadas, carece de toda significación práctica y de ninguna manera requiere una conducta terapéutica especial.

3^ª La gravedad o la benignidad de la tuberculosis humana depende esen-

cialmente de los factores propios de cada enfermo y solamente de manera secundaria, si acaso, de la patogenicidad del germen causante.

REFERENCIAS

1. Koch, R.: *Die Aetiologie der Tuberculose*. Mitt. Kaiserl. Gesundheitsamt, 1884, 2: 1.
2. Feldman, W. H.: *The Fallacy of Diagnosing Tuberculosis without Proof of Etiology*. Amer. Rev. Resp. Dis. 1960, 82: 112.
3. Runyon, E. H.: *Micobacterias Anónimas en Enfermedades Pulmonares*. Clin. Med. North Amer. 1959, 273.
4. Tarshis, M. S.: *Preliminary Observations on the Development of Atypical (Chromogenic) Variants of the H37Rv Strain of M. Tuberculosis Under the Influence of Streptomycin and Isoniazid in vitro*. Amer. Rev. Tuberc. 1958, 78: 921.
5. Xalabarder, C.: *The So-Called Problem of Unclassified Mycobacteria*. Amer. Rev. Dis. 1961, 83: 1.
6. Zahn: Citado por Piery, M. & Roshem, J.: *Histoire de la Tuberculose*. G. Doin & Cie. Editeurs, Paris, 1931, p. 157.
7. Runyon, E. H.: *Problems Posed by Unclassified Mycobacteria*. Amer. Rev. Resp. Dis. 1961, 84: 103.
8. Stonebrink, B.: *Tubercle Bacilli and Piruvic Acid*. Proc. Tuberc. Research Council, 44: 67-74, 1957.
9. Konno, K.; Kurzman, R., y Bird, K. T.: *The Metabolism of Nicotinic Acid in Mycobacteria. A Method for Differentiating Tubercle Bacilli of Human Origin from other Mycobacteria*. Amer. Rev. Tuberc. 75: 529, 1957.
10. Gutiérrez-Vázquez, J. M.: *Prueba de Gota para la Diferenciación de Bacilos Tuberculosos de Tipo Humano de otros Microorganismos del Género Mycobacterium*. Rev. Lat. Amer. Microbiol. 1: 287, 1958.
11. Dubos, R. J. y Middlebrook, G.: *Cytochemical Reaction of Virulent Tubercle Bacilli*. Amer. Rev. Tuberc. 58: 698-699, 1948.
12. Kresnow, I.; Wayne, L. G., y Salkin, D.: *A Microcolonial Test for the Recognition of Virulent Mycobacteria*. Amer. Rev. Tuberc. 71: 361-370, 1955.
13. Middlebrook, G.: *Isoniazid Resistance and Catalase Activity of Tubercle Bacilli*. Amer. Rev. Tuberc. 69: 471, 1954.
14. Kolmer, J. A.; Spaulding, E. H., y Robinson, H. W.: *Métodos de Laboratorio*. Ed. Interamericana, S. A., México, 1960, p. 568.
15. Crown, H. E.; King, C. T.; Smith, C. E.; Corpe, R. F., and Stergus, I.: *A Limited Clinical, Pathological, and Epidemiologic Study of Patients with Pulmonary Lesions Associated with Atypical Acid-Fast Bacilli in the Sputum*. Amer. Rev. Tuberc. 75: 199, 1957.
16. Topley y Wilson: *Principles of Bacteriology and Immunity*. Edward Arnold (Publishers) Ltd., London Fourth Edition, p. 518.
17. Otálora, Eva; Gómez Pimienta, J. L., y Balderas, J.: *Correlación Bacteriológica en la Tuberculosis Pulmonar*. Anal. Inst. Nal. Neumol. 2: 65, 1956.
18. Sáenz, A.: *Le Probleme de la virulence du bacille de Koch*. Rev. de la Tuberc. 1939-1940, 5: 1030.
19. Freund, J., y Middlebrook, G.: *The Mycobacteria, and Mycotic Infections of Man*. J. B. Lippincott Company Publishers, Philadelphia, 1948, p. 301.
20. Haudurov, P.: *Pouvoir pathogene du bacille B.C.G. pour le hamster*. Rev. belge path. & med. exper. 21: 11, 1951.
21. Muntendam, P.: *The Influence of the Social Milieu on the Manifestation and Course of Tuberculosis*. Acta Tuberc. Scand. 37: 63, 1959.
22. Gómez Pimienta, J. L.: *Los factores Ecológicos en la Patogenia de la Tuberculosis Pulmonar*. Bol. Inst. Nal. Neumol. 5: 89, 1960.
23. Gómez Pimienta, J. L.: *Le traitement rapide de la tuberculose pulmonaire*. Acta Tuberc. Belge. 5: 604, 1958.
24. Pfueltze, K. H.; Pyle, M. M.; Hinshaw, G., y Feldman, W. H.: *The First Clinical Trial of Streptomycin in Human Tuberculosis*. Amer. Rev. Tuberc. 71: 752, 1955.

25. Kalabarder, C.: *Comments on the So-Called Problem of Unclassified Mycobacteria*. Amer. Rev. Resp. Dis, 84: 752, 1961.
26. Birkhaug, K.: *Synergistic Effects of B.C.G. Vaccine and Hyaluronidase in Guinea Pigs*. Amer. Rev. Tuberc. 68: 188-198, 1953.
27. Verwald, A. J.; Dworski, M.; Pratt, P. C., y Delahant, B. B.: *B.C.G. Vaccination in Silicosis*. Amer. Rev. Tuberc. 82: 455, 1960.
28. Binet, L.: *¿Qu'est-ce qu'un poumon?* Le Monde Medical. 61: 225, 1951.
29. Calmette, A.: *L'infection bacillaire et la tuberculose*. Masson et Cie. Paris. 4a. ed. 1936, p. 296.
30. Nika, W.; Faherty, J. F.; Malone, L. C., y Kiser, J. S.: *Histological Study of the Pathogenesis of Tuberculosis in Mice Experimentally Infected with Bacilli of Human Type*. Exp. Med. Surg. 12: 367, 1954.
31. Chadwick, H. D., y Pope, A. S.: *The Modern Attack on Tuberculosis*. New York. The Commonwealth Fund. 1942, 9.
32. Paraf, J.: *La bactériolyse du bacille de Koch dans les tissus*. Septième Congrès National de la Tuberculose, Paris. Masson et Cie. Editeurs, 1931, p. 130.
33. Gómez Pimienta, J. L.: *La Patogenia de la Tuberculosis Pulmonar*. Bol. Inst. Nal. Neumol. México. 2: 5, 1957.