

Perfil epidemiológico y clínico de infecciones por micobacterias no tuberculosas durante un período de 21 años en un centro clínico universitario en Santiago de Chile

Epidemiological and clinical profile of infections caused by non-tuberculous mycobacteria during a 21-year period at a university clinical center in Santiago, Chile

Vicente Gándara¹, Valentina Kobus¹, María Gabriela Bofill¹, Tomás Reyes², Patricia García³ y María Elvira Balcells⁴

¹Residente de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento de Laboratorios Clínicos, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Departamento de Enfermedades Infecciosas del Adulto, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Declaración de conflictos de interés: los autores del presente estudio no declaran conflictos de interés.

Financiamiento: El presente trabajo no tiene fuentes de financiamiento externas.

Recibido: 22 de junio de 2024 / Aceptado: 5 de noviembre de 2024

Resumen

Introducción: Las micobacterias no tuberculosas (MNT) comprenden un grupo de más de 190 especies descritas a la fecha y pueden producir un amplio espectro de presentaciones clínicas. Si bien la prevalencia de estas infecciones se encuentra en aumento globalmente, su diagnóstico y tratamiento aún representan un desafío. **Objetivos:** Describir el perfil clínico y epidemiológico de infecciones por MNT en un período evolutivo de 21 años en Chile. **Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo con análisis a partir de todos los cultivos positivos para MNT procesados por el Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC-CHRISTUS, entre mayo de 2000 y octubre de 2021. **Resultados:** De los 260 cultivos positivos observados, 163 (62,7%) fueron de procedencia pulmonar y 97 (37,3%) extrapulmonar. Del total, 188 (72,3%) fueron especies de MNT de crecimiento lento y 49 (19,8%) de crecimiento rápido. *Mycobacterium avium* (45,2%) y *M. abscessus* (26,5%) fueron las especies más frecuentes en cada grupo, respectivamente. La probabilidad de tener enfermedad pulmonar estructural crónica (OR 24,20, IC 95% 3,23-181,00), enfermedad respiratoria crónica (OR 12,60, IC 95% 3,75-42,30), patología cardiovascular (OR 4,71, IC 95% 1,89-11,80) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) (OR 4,69, IC 95% 1,35-16,30) fue significativamente mayor en los participantes con compromiso pulmonar respecto a aquellos con compromiso extrapulmonar por MNT. El subgrupo de personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Abstract

Background: Nontuberculous mycobacteria (NTM) comprise a group of over 190 species described to date and can produce a wide spectrum of clinical presentations. Although the prevalence of these infections is increasing globally, their diagnosis and treatment remain a challenge. **Aim:** To describe the clinical and epidemiological profile of infections caused by NTM in a 21-year period in Chile. **Methods:** A retrospective, descriptive analysis based on all NTM-positive cultures analyzed by the Microbiology Laboratories at Red de Salud UC-CHRISTUS, between May 2000 and October 2021. **Results:** A total of 260 positive NTM cultures were found in the study period, 163 (62.7%) originated from pulmonary and 97 (37.3%) from extrapulmonary sources. Slow-growing species accounted for 188 (72.3%) and fast-growing species accounted for 49 (19.8%) of the isolates. *Mycobacterium avium* (45.2%) and *M. abscessus* (26.5%) were the most frequent species in each group, respectively. The odds of having a structural lung disease (OR 24.20, IC 95% 3.23-181.00), a chronic respiratory disease (OR 12.60, IC 95% 3.75-42.30), a chronic cardiovascular disease (OR 4.71, IC 95% 1.89-11.80) or a gastroesophageal reflux disease (GERD) (OR 4.69, IC 95% 1.35-16.30) were significantly higher in patients with pulmonary NTM disease than in patients with extra-pulmonary NTM disease. Patients living with human immunodeficiency virus (HIV) had a significantly higher risk of bacteremia (OR 11.60, IC 95% 4.74-28.30) but a lower risk

Correspondencia a:

Vicente Gándara Fuenzalida
vhgandara@uc.cl

presentó una asociación significativamente mayor de bacteriemia (OR 11,60, IC 95% 4,74-28,30) pero menor de compromiso pulmonar (OR 0,22, IC 95% 0,11-0,42), respecto a los participantes sin coinfección por VIH. **Conclusiones:** Este estudio destaca *M. avium* y *M. abscessus* como las especies más frecuentes en infecciones por MNT. Además, identifica patologías crónicas pulmonares estructurales, respiratorias y cardiovasculares, ERGE y la infección por VIH como asociaciones significativas para presentaciones específicas.

Palabras clave: micobacterias no tuberculosas; micobacteriosis; *M. avium/intracellulare* complex; *M. abscessus* complex.

of pulmonary disease (OR 0.22, IC 95% 0.11-0.42), than those non-HIV-infected. **Conclusions:** *M. avium* and *M. abscessus* were the most frequent species in NTM infections. Furthermore, structural pulmonary diseases, chronic respiratory diseases, chronic cardiovascular diseases, GERD and HIV infection were identified as significant associations for specific clinical presentations.

Keywords: non-tuberculous mycobacteria; mycobacteriosis; *M. avium/intracellulare* complex; *M. abscessus* complex.

Introducción

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) corresponden a un grupo diverso de microorganismos de la familia *Mycobacteriaceae* y del género *Mycobacterium*, con más de 190 especies y subespecies descritas, de las cuales algunas son consideradas patógenos para el ser humano. La prevalencia de infecciones por estos agentes se encuentra en aumento y en países desarrollados son incluso más frecuentes que aquellas causadas por *Mycobacterium tuberculosis*¹. Este es el caso de América del Norte y Australia, donde la prevalencia reportada fluctúa entre 3,2 y 9,8 casos por cada 100.000 habitantes. Estudios realizados en Corea del Sur, Japón y Taiwán sugieren un escenario similar². Por su parte, estudios realizados en Chile revelan que la proporción de MNT respecto a *M. tuberculosis* ha fluctuado entre 8,2% y 17,0% entre 2008 y 2015, con un aumento persistente desde el año 1970 en concordancia con la disminución de la prevalencia de *M. tuberculosis*³.

Las MNT pueden clasificarse según su velocidad de crecimiento en lento (más de 7 días) y rápido (menos de 7 días). Dentro del grupo de crecimiento lento destacan el complejo *M. avium*, *M. kansasii* y *M. xenopi*, mientras que en el grupo de crecimiento rápido las aisladas con mayor frecuencia son el complejo *M. abscessus*⁴.

Las MNT son considerados patógenos oportunistas, es decir, afectan principalmente a pacientes inmunocomprometidos entre los que destacan personas que viven con virus de inmunodeficiencia humana (VIH, PVVIH) en etapa de síndrome de inmunodeficiencia adquirida y pacientes con terapias inmunosupresoras. Adicionalmente, afectan a personas inmunocompetentes con patologías pulmonares estructurales y funcionales como bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis quística. Si bien el compromiso pulmonar es la forma de manifestación más frecuente, pueden tener manifestaciones clínicas variadas, generando compromiso diseminado en pacientes inmunocomprometidos. Estas pueden presentarse con síntomas constitucionales inespecíficos y síntomas secundarios al compromiso del órgano afectado. Por ello, la sospecha y diagnóstico suelen ser complejos.

Por otra parte, el estudio microbiológico mediante técnicas de cultivo micobacteriano demora semanas en dar resultado, ya que la mayoría de las MNT son de crecimiento lento, lo que conlleva a que el proceso diagnóstico se retrase por las propias técnicas de diagnóstico⁵. Esto se

ha solucionado en parte con la disponibilidad de técnicas diagnósticas tales como la espectrometría de masas con desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF) y técnicas de biología molecular como la reacción de polimerasa en cadena (RPC) y la secuenciación. Si bien estas técnicas han mejorado la capacidad y eficiencia para identificar y diferenciar especies de MNT, continúan siendo de acceso limitado y de alto costo, lo que limita su implementación⁶.

Por último, las infecciones por MNT suponen un desafío terapéutico ya que requieren de esquemas de tratamiento con múltiples agentes antimicrobianos por cursos prolongados, lo que genera dificultades por la existencia de comorbilidades, interacciones farmacológicas y resistencia antimicrobiana. Por lo anterior, el pronóstico es incierto en términos de resolución clínica y microbiológica⁷.

En este contexto, el presente estudio pretende describir las características clínicas y epidemiológicas de un grupo de infecciones por MNT ocurridas en Chile, identificadas a partir de cultivos positivos en un laboratorio de microbiología de Santiago de Chile entre los años 2000 y 2021. Para ello, se buscó describir las formas de presentación clínica, exponer las especies de MNT prevalentes, y reportar las opciones terapéuticas empleadas y sus desenlaces clínicos.

Metodología

Descripción del estudio

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo basado en todos los cultivos positivos para MNT que fueran procesados por el Laboratorio de Microbiología del Servicio de Laboratorios Clínicos de la Red de Salud UC-CHRISTUS, en el periodo comprendido entre mayo de 2000 y octubre de 2021.

Estudio microbiológico

El Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC-CHRISTUS recibe muestras clínicas para estudio microbiológico procedentes de pacientes ambulatorios y hospitalizados, atendidos tanto en la Red de Salud UC-CHRISTUS, en Santiago de Chile, como derivados de otros centros a lo largo del país. Para el cultivo de micobacterias las muestras clínicas fueron procesadas en medio sólido, de Löwenstein-Jensen, y cultivo líquido en medio 7H9 (Middlebrook) en el sistema MB/BacT® (bioMérieux) entre los años 2000 y 2010. Posteriormente, entre los

años 2010 y 2021, se cambió el sistema automatizado a BACTEC MGIT™ (Becton Dickinson), manteniendo de igual forma una siembra en medio sólido.

Respecto a la identificación de especies de micobacterias de cultivos positivos, en el período entre los años 2000 y 2008, se realizaba mediante la sonda genética AccuProbe® (Gene-Probe) exclusivamente para el complejo *M. avium/intracellulare* y a solicitud del médico tratante. En tanto, el Instituto de Salud Pública (ISP) recibía para identificación de especies de micobacterias únicamente aquellas cepas aisladas en PVVIH. Por lo anterior, muchas de estas cepas fueron informadas solo como MNT, sin identificación de especies. A partir del año 2018, se incorporó en nuestro laboratorio la identificación de especie de *M. tuberculosis* por RPC (Xpert®MTB/RIF) para validación a partir de cultivos positivos o directo en muestras respiratorias con baciloscopia positiva. Simultáneamente, el ISP implementó la identificación de especie de micobacterias por análisis bioquímico en todas las cepas de MNT derivadas a su laboratorio. Finalmente, a partir del año 2020, se incorporó de rutina, tanto la identificación de *M. tuberculosis* por RPC (Xpert®MTB/RIF) como de especie de micobacterias universal por técnica de MALDI-TOF⁶. La identificación de las MNT identificadas se realizó solo hasta nivel de especie, por lo que en los casos de infección por *M. abscessus* no fue posible la identificación de subespecie.

Registro de la información

Para cada caso se consideró únicamente el primer cultivo positivo de MNT obtenido por paciente, tras lo que se recolectaron datos demográficos, clínicos, microbiológicos y terapéuticos. Se construyó un registro electrónico en base a información obtenida desde la ficha médica electrónica de la Red de Salud UC-CHRISTUS por cuatro investigadores independientes, y los datos fueron anonimizados. Las variables de interés fueron: demográficas (sexo, edad, nacionalidad y modalidad de atención médica), médicas (comorbilidades, uso de fármacos relevantes, hábitos tóxicos y recuento de linfocitos T CD4⁺ (LTCD4⁺) en PVVIH, clínicas (infección y tratamiento de infección micobacteriana previa, compromiso clínico localizado o sistémico, órgano o sistema afectado, y desenlace clínico), microbiológicas (procedencia de la muestra, tipo de cultivo micobacteriano, días hasta la positividad del cultivo micobacteriano, especie de MNT informada y resultado de baciloscopia concomitante) y terapéuticas (indicación de tratamiento antimicrobiano, número de agentes antimicrobianos y duración del tratamiento antimicrobiano).

El estudio contó con la aprobación del Comité Ético-Científico de Ciencias de la Salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Definiciones

Se establecieron definiciones de infección pulmonar por MNT (evidencia clínica, imagenológica y microbiológica en base a muestras de procedencia respiratoria) y de infección micobacteriana diseminada (evidencia microbiológica de bacteriemia) en base a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés)⁵.

Adicionalmente, se definió colonización (presencia de MNT en cultivo de líquidos orgánicos o biopsias en pacientes sin síntomas ni signos de enfermedad), recurrencia (reaparición de síntomas y signos de enfermedad asociados a evidencia microbiológica después de un tratamiento exitoso y un período de remisión clínica y microbiológica) y resolución (negativización de cultivos previamente positivos acompañada de mejoría clínica) según las mismas recomendaciones de la IDSA⁵.

Por último, se consideraron enfermedades respiratorias crónicas el antecedente de asma bronquial y EPOC, mientras que se consideraron enfermedades pulmonares estructurales el antecedente de bronquiectasias, enfermedad pulmonar intersticial y fibrosis quística.

Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron analizadas en términos de números absolutos y porcentajes, las variables continuas con distribución normal en términos de promedios y desviación estándar, y las variables continuas con distribución no normal en términos de medianas y rango intercuartil (RIQ). Se calcularon *odds ratio* (OR) y se utilizó la prueba χ^2 para establecer asociación entre variables categóricas. Se utilizaron las pruebas *t* de Student y Wilcoxon *rank-sum* test para establecer asociación entre variables continuas, dependiendo del número de eventos observados y de la normalidad en su distribución. Se definió un valor $p < 0,05$ de dos colas para establecer significancia estadística. Para el análisis de datos se utilizaron los programas Microsoft Excel 16.8 y STATA 17.0.

Resultados

Características demográficas

En el período estudiado se identificaron 260 cultivos positivos provenientes de 260 participantes. De ellos, 132 (50,8%) fueron hombres, 128 (49,2%) fueron mujeres y 106 (40,8%) se encontraban hospitalizados. La edad promedio fue de 52 años (1-97 años). De los 255 participantes en que se conoció la nacionalidad, 238 (93,3%) fueron chilenos (Tabla 1).

Al comparar los subgrupos de cultivos positivos de procedencia pulmonar y extrapulmonar, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en el caso del

Tabla 1. Características epidemiológicas y clínicas de los casos de infección y colonización por micobacterias no tuberculosas

	Total	Procedencia pulmonar	Procedencia extrapulmonar	OR (IC 95%)	Valor p
N (%)	260	163 (62,70)	97 (37,30)	NA	NA
Edad, media [DS] en años	52 [20,50]	60,10 [19,10]	38,30 [15,10]	NA	<0,01
Masculino, N (%)	132 (50,80)	73 (44,80)	59 (60,80)	0,52 (0,31-0,97)	0,01
Nacionalidad chilena, n/N (%)	238/255 (93,30)	148/161 (91,90)	90/94 (95,70)	0,51 (0,16-1,60)	0,24
Procedencia hospitalaria, N (%)	106 (40,80)	65 (39,90)	41 (42,30)	0,91 (0,54-1,51)	0,70
PVVIH, n/N (%)	55/202 (27,20)	21/130 (16,20)	34/72 (47,20)	0,215 (0,11-0,42)	<0,01
Recuento de LT CD4 ⁺ , mediana [RIQ]* células/mm ³	20,70 [7,35-70,60]	28,70 [10,10-105,60]	13 [6,50-54,40]	NA	0,15
Comorbilidades (≥1), n/N (%)	153/202 (75,70)	103/130 (79,20)	50/72 (69,40)	1,68 (0,87-3,24)	0,12
Enfermedades respiratorias crónicas, n (%)	49 (24,30)	46 (35,40)	3 (4,17)	12,60 (3,75-42,30)	<0,01
Enfermedades pulmonares estructurales, n (%)	34 (16,80)	33 (25,40)	1 (1,39)	24,20 (3,23-181,00)	<0,01
Cardiovasculares, n (%)	45 (22,30)	39 (30,00)	6 (8,33)	4,71 (1,89-11,80)	<0,01
ERGE, n (%)	25 (12,40)	22 (16,90)	3 (4,17)	4,69 (1,35-16,30)	0,01
Reumatológicas, n (%)	22 (10,90)	15 (11,50)	7 (9,72)	1,21 (0,47-3,12)	0,69
Metabólicas, n (%)	12 (5,94)	11 (8,46)	1 (1,39)	6,56 (0,83-51,90)	0,04
Neoplásicas, n (%)	11 (5,45)	9 (6,92)	2 (2,78)	2,60 (0,55-12,40)	0,21
Antecedente de infección micobacteriana					
Infección micobacteriana previa, n/N (%)	19/144 (13,20)	16/100 (16,00)	3/44 (6,82)	2,60 (0,72-9,44)	0,13
Tratamiento antimicrobiano previo, n/N (%)	11/13 (84,60)	9/11 (81,80)	2/2 (100,00)	NA	0,51
Fármacos					
Inhibidores de la bomba de protones, n/N (%)	32/224 (14,30)	27/144 (18,80)	5/80 (6,25)	3,46 (1,28-9,38)	0,01
Inmunosupresores, n/N (%)	21/119 (17,60)	9/65 (13,80)	1,33 (0,57-3,11)	0,51	
Hábitos					
Tabaquismo, n/N (%)	50/181 (27,60)	40/118 (33,90)	10/63 (15,90)	2,72 (1,25-5,90)	0,01

*Se dispuso de esta información en 46/55 PVVIH. DS: desviación estándar. PVVIH: personas que viven con VIH. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. LT CD4⁺: linfocitos T CD4⁺. RIQ: rango intercuartil. ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza. NA: aplica.

sexo masculino (44,8 y 60,8%, respectivamente, $p < 0,01$) y de la edad promedio (60,1 y 38,3 años, respectivamente, $p < 0,01$) (Tabla 1).

Características clínicas

Se obtuvo información sobre comorbilidades en 202 participantes (77,7%), entre quienes 153 (75,7%) presentaban al menos una comorbilidad. De éstas, las más frecuentes fueron enfermedades respiratorias (24,3%), enfermedades cardiovasculares (22,3%), PVVIH (21,1%), enfermedades pulmonares estructurales (16,8%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE, 12,4%) (Tabla 1).

Se obtuvo información sobre el uso de inhibidores de bomba de protones (IBP) y de fármacos inmunosupresores en 224 (86,1%) y en 184 (70,8%) participantes, respectivamente. De estos, 32 (14,3%) eran usuarios de IBP y 30 (16,3%) de fármacos inmunosupresores. Por

último, se obtuvo información sobre tabaquismo en 181 participantes (69,6%), de los cuales 50 (27,6%) contaban con este hábito (Tabla 1).

Al comparar los subgrupos de cultivos positivos de procedencia pulmonar y extrapulmonar, se evidenció que los participantes con infecciones pulmonares por NTM tuvieron más enfermedades respiratorias crónicas (OR 12,6, IC 95% 3,75-42,30), enfermedades cardiovasculares (OR 4,71, IC 95% 1,89-11,80), enfermedades pulmonares estructurales (OR 24,20, IC 95% 3,23-181,00), ERGE (OR 4,69, IC 95% 1,35-16,30), uso de IBP (OR 3,46, IC 95% 1,28-9,38) y tabaquismo (OR 2,72, IC 95% 1,25-5,90), respecto a los participantes con infecciones extrapulmonares por NTM. Por el contrario, el sexo masculino tuvo una menor asociación con el compromiso pulmonar respecto al extrapulmonar (OR 0,52, IC 95% 0,31-0,97) (Tabla 1).

Por otra parte, al comparar los subgrupos de PVVIH

Tabla 2. Identificación de especies de NTM según sitio de procedencia extrapulmonar.

Procedencia	Total (N 97)	MNT de crecimiento rápido (N 17)		MNT de crecimiento lento (N 66)		MNT NI (N 14)
		N	Complejo o especie	N	Complejo o especie	
Absceso, N (%)	6 (6,19)	5 (83,30)	<i>M. chelonae</i> 2 <i>M. fortuitum</i> 2 <i>M. abscessus</i> 1	1 (16,70)	<i>M. avium</i> 1	0
Articular, N (%)	1 (1,03)	0	NA	1	<i>M. avium</i> 1	0
Ascitis, N (%)	1 (1,03)	1	<i>M. chelonae</i> 1	0	NA	0
Bacteriemia sin foco, N (%)	35 (36,10)	1 (2,86)	<i>M. fortuitum</i> 1	32 (91,40)	<i>M. avium</i> 27 <i>M. arosiense</i> 2 <i>M. avium/intracellulare</i> 1 <i>M. genavense</i> 1 <i>M. simiae</i> 1	2 (5,71)
Colónico, N (%)	5 (5,15)	5	<i>M. mucogenicum</i> 5	0	NA	0
Duodenal, N (%)	1 (1,03)	0	NA	0	NA	1
Piel y tejidos blandos, N (%)	7 (7,22)	2 (28,70)	<i>M. abscessus</i> 1 <i>M. chelonae</i> 1	3 (42,90)	<i>M. avium</i> 2 <i>M. kansasii</i> 1	2 (28,70)
Ganglionar, N (%)	14 (14,40)	0	NA	11 (78,60)	<i>M. avium</i> 8 <i>M. avium/intracellulare</i> 1 <i>M. intracellulare</i> 1 <i>M. terrae</i> 1	3 (21,40)
Urinario, N (%)	11 (11,30)	0	NA	8 (72,70)	<i>M. gordonae</i> 5 <i>M. avium</i> 1 <i>M. avium/intracellulare</i> 1 <i>M. intracellulare</i> 1	3 (27,30)
Hepático, N (%)	1 (1,03)	0	NA	1	<i>M. intracellulare</i> 1	0
Médula ósea, N (%)	4 (4,12)	0	NA	4	<i>M. avium</i> 2 <i>M. avium/intracellulare</i> 2	0
Nasofaríngeo, N (%)	1 (1,03)	1	<i>M. neoaurum</i> 1	0	NA	0
Peritoneal, N (%)	1 (1,03)	0	NA	0	NA	1
Desconocida, N (%)	9 (9,28)	2 (22,20)	<i>M. chelonae</i> 1 <i>M. senegalense</i> 1	5 (55,60)	<i>M. avium/intracellulare</i> 3 <i>M. avium</i> 1 <i>M. xenopi</i> 1	2 (22,20)

MNT: micobacterias no tuberculosas. NI: especie no identificada. NA: no aplica.

y de participantes sin coinfección por VIH, las PVVIH presentaron una probabilidad significativamente mayor de presentar bacteriemia por MNT (OR 11,60, IC 95% 4,74-28,30) y significativamente menor de presentar compromiso pulmonar (OR 0,22, IC 95% 0,11-0,42) respecto a los participantes sin coinfección por VIH.

Características microbiológicas

Respecto a la procedencia de las muestras, 163 (62,7%) fueron de procedencia pulmonar y 97 (37,3%) extrapulmonar, destacando bacteriemias sin foco clínico (36,1%), adenopatías (14,4%) y orina (11,3%) (Tabla 2). Del total de especies de NTM, 188 (72,3%) correspondieron a especies de crecimiento lento y 49 (19,8%) a especies

de crecimiento rápido, destacando *M. avium* (45,2%) y *M. abscessus* (26,5%) como las más frecuentes en cada grupo, respectivamente. En 23 casos (8,9%) no se logró identificación de especies (Tabla 3).

El tiempo de incubación hasta la positividad de los cultivos estuvo disponible en 185 muestras, con una mediana de 12 días (RIQ 12,5 días). En el subgrupo de MNT de crecimiento rápido, la mediana fue de 9 días (RIQ 8,1 días), mientras que en el subgrupo de MNT de crecimiento lento fue de 14 días (RIQ 14,5 días). Para las MNT no identificadas, la mediana fue de 9 días (RIQ 13,5 días). Por otra parte, se contó con baciloscopia concomitante al cultivo de micobacterias en 177 casos, de las cuales 37 fueron positivas (20,9%).

A lo largo del periodo estudiado, se observó una variación de la frecuencia relativa del complejo *M. avium/intracellulare* en comparación con las MNT no pertenecientes a este complejo, con un aumento desde 18,2 hasta 76,5% entre los años 2009 y 2021. Además, destaca una tendencia al alza de la frecuencia absoluta tanto del complejo *M. avium/intracellulare* como de las MNT no pertenecientes a este complejo durante los años 2009 y 2021 (Gráfico 1). Adicionalmente, el grupo de MNT de crecimiento lento mantuvo su preponderancia por sobre el grupo de crecimiento rápido durante el periodo estudiado, con una frecuencia relativa que fluctuó entre 68,8 y 88,2% (Gráfico 2).

El subgrupo de PVVIH presentó una probabilidad significativamente mayor de compromiso por complejo *M. avium/intracellulare* (OR 6,46, IC 95% 2,86-14,60), respecto a otras especies de MNT.

La Tabla 2 presenta un resumen de las especies de MNT identificadas junto con sus manifestaciones clínicas asociadas. Se destacan las MNT de crecimiento rápido como las etiologías más frecuentemente relacionadas con abscesos (*M. abscessus*, *M. chelonae* y *M. fortuitum*). Por su parte, las MNT de crecimiento lento fueron los agentes más comunes en los casos presentados de bacteriemias sin foco clínico, compromiso ganglionar e infecciones del tracto urinario (Tabla 2).

Características terapéuticas y desenlaces

De los 108 (41,5%) casos en que se obtuvo información, en 54 (50%) se indicó tratamiento antimicrobiano. Se obtuvo información sobre el número de antimicrobianos en 52 casos (mediana de 3 [1-4] antimicrobianos) y sobre la duración del tratamiento en 41 casos (mediana de 12 meses, RIQ 8,25-18 meses). Sólo se conoció el desenlace en 36 (66,7%) casos, con resolución y recurrencia de la infección en 29 (80,6%) y 7 (19,4%) casos, respectivamente. El tiempo de recurrencia presentó una mediana de 14 meses (RIQ 7-18 meses).

Respecto a los desenlaces de las MNT más frecuentemente identificadas, se conoció el desenlace en 35 participantes con infección por el complejo *M. avium/intracellulare*, de los cuales veintinueve (82,9%) presentaron resolución y seis (17,1%) recurrencia del cuadro.

Al comparar los subgrupos de cultivos positivos de procedencia pulmonar y extrapulmonar, se evidenció que los participantes con infecciones pulmonares por NTM tuvieron una probabilidad significativamente menor de recibir tratamiento antimicrobiano (OR 0,39, IC 95% 0,16-0,93) (Tabla 4), respecto a los participantes con infecciones extrapulmonares por NTM.

Por su parte, al comparar los subgrupos de PVVIH y de participantes sin coinfección por VIH, el subgrupo de

Tabla 3. Identificación de especies de micobacterias no tuberculosas del total de muestras estudiadas

MNT según velocidad de crecimiento	n (%)
MNT de crecimiento rápido	49 (18,90)
<i>M. abscessus</i>	13 (26,50)
<i>M. mucogenicum</i>	11 (22,50)
<i>M. chelonae</i>	10 (20,40)
<i>M. fortuitum</i>	8 (16,30)
<i>M. peregrinum</i>	2 (4,08)
<i>M. elephantis</i>	1 (2,04)
<i>M. fortuitum/chelonae</i>	1 (2,04)
<i>M. neoaurum</i>	1 (2,04)
<i>M. senegalense</i>	1 (2,04)
<i>M. smegmatis</i>	1 (2,04)
MNT de crecimiento lento	188 (72,30)
<i>M. avium</i>	85 (45,20)
<i>M. intracellulare</i>	32 (17,00)
<i>M. gordonae</i>	27 (14,40)
<i>M. avium/intracellulare</i>	26 (13,80)
<i>M. scrofulaceum</i>	5 (2,66)
<i>M. arosiense</i>	2 (1,06)
<i>M. flavescens</i>	2 (1,06)
<i>M. kansasii</i>	2 (1,06)
<i>M. gastri</i>	1 (0,53)
<i>M. genavense</i>	1 (0,53)
<i>M. gordonae/kubicae</i>	1 (0,53)
<i>M. lentiflavum</i>	1 (0,53)
<i>M. simiae</i>	1 (0,53)
<i>M. terrae</i>	1 (0,53)
<i>M. xenopi</i>	1 (0,53)
MNT no identificadas	23 (8,85)

MNT: micobacterias no tuberculosas.

PVVIH tuvo una probabilidad significativamente mayor de recibir tratamiento antimicrobiano (OR 6,24, IC 95% 2,14-18,20) (Tabla 5), respecto a los participantes sin coinfección por VIH. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos descritos al comparar el número de antimicrobianos, la duración del tratamiento antimicrobiano ni los desenlaces específicos (Tablas 4 y 5).

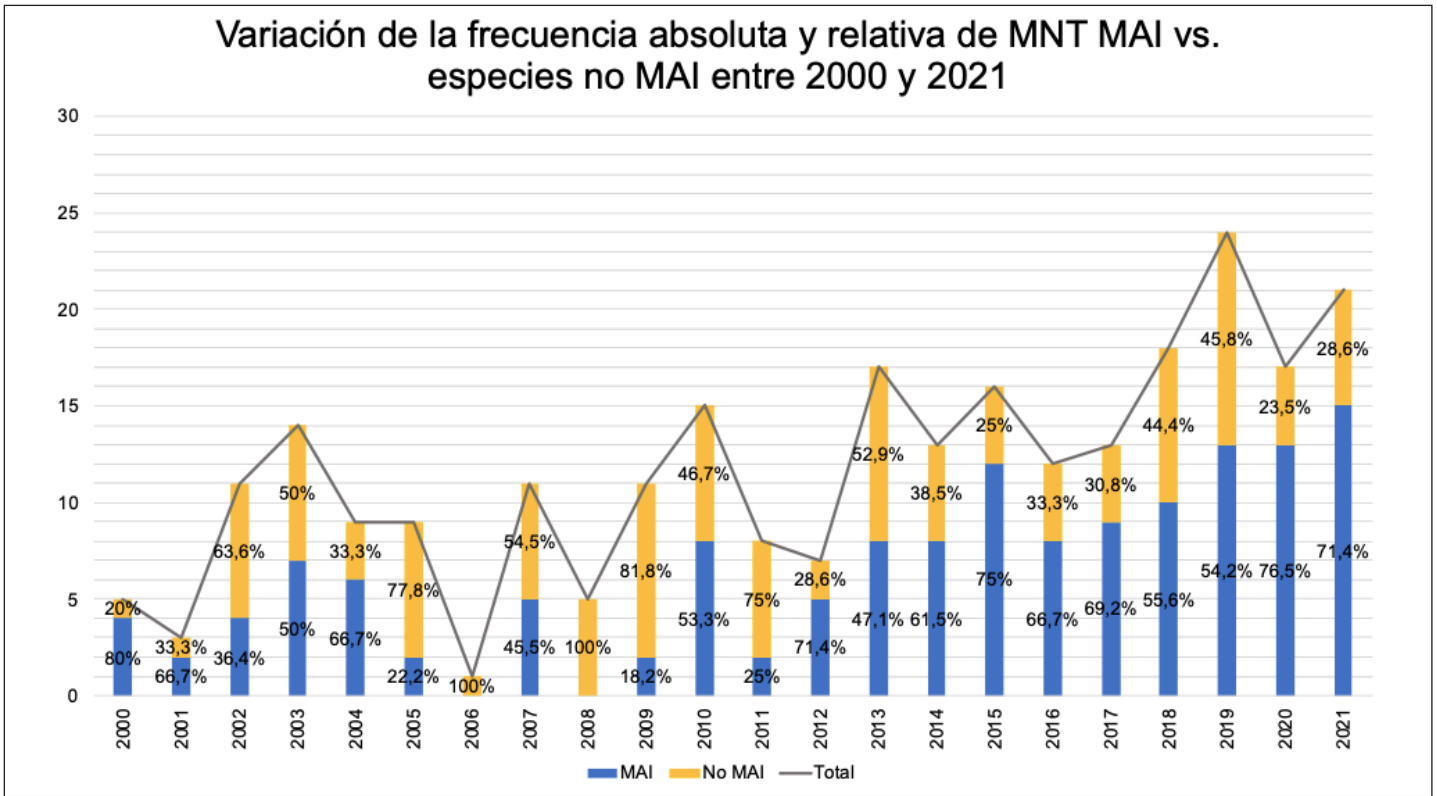


Gráfico 1. Variación de la frecuencia absoluta del complejo *Mycobacterium avium/intracellulare* (MAI) vs. especies no MAI entre los años 2000 y 2021. MNT: micobacterias no tuberculosas. MAI: complejo *M. avium/intracellulare*.

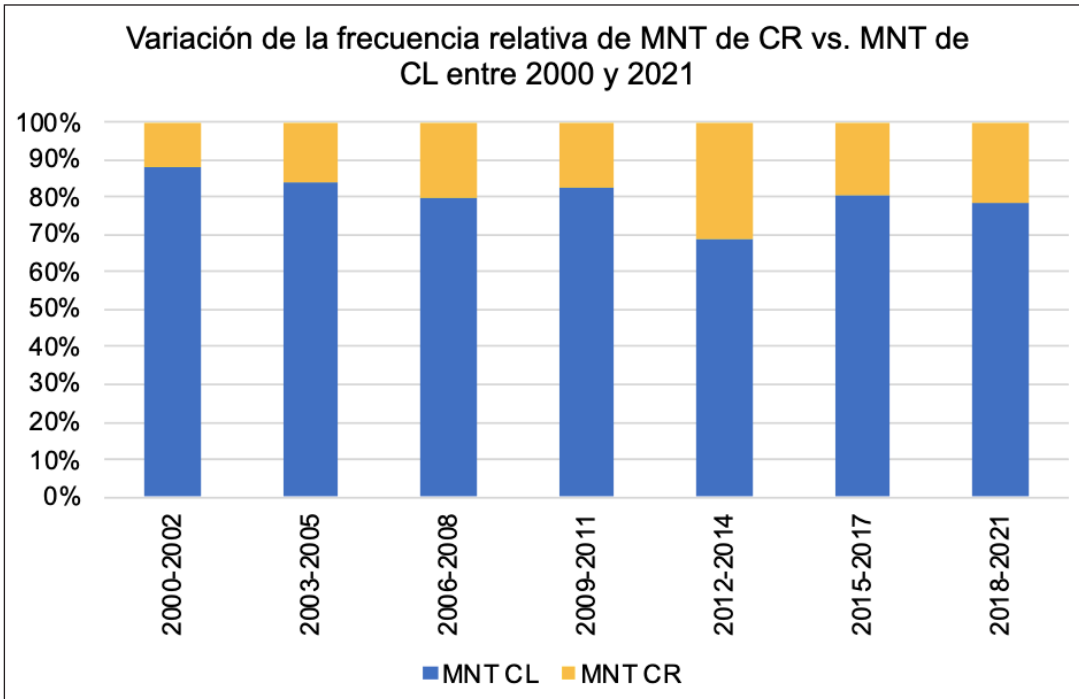


Gráfico 2. Variación de la frecuencia relativa de micobacterias no tuberculosas de crecimiento rápido vs. micobacterias no tuberculosas de crecimiento lento entre los años 2000 y 2021. MNT: micobacterias no tuberculosas. CR: crecimiento rápido. CL: crecimiento lento.

Tabla 4. Comparación de características terapéuticas y desenlaces para infecciones por micobacterias no tuberculosas de procedencia pulmonar y extrapulmonar

	Total	Procedencia pulmonar	Procedencia extrapulmonar	OR (IC 95%)	Valor p
Tratamiento, n/N (%)	54/108 (50,00)	34/78 (43,60)	20/30 (66,70)	0,38 (0,16-0,93)	0,03
Número de antimicrobianos, mediana [RIQ]*	3 [3,00-3,00]	3 [3,00-3,00]	3 [3,00-3,75]	NA	0,60
Duración, mediana [RIQ] en meses**	12 [8,25-18,00]	12 [9,00-18,00]	12 [8,25-18,80]	NA	0,78
Desenlace clínico, N (%)	36	22 (61,10)	14 (38,90)	NA	NA
Resolución, N (%)	29 (80,60)	16 (72,70)	13 (92,90)	0,154 (0,02-1,39)	0,07
Recurrencia, N (%) ***	7 (19,40)	6 (27,30)	1 (7,14)	4,33 (0,46-40,50)	0,17

*Se dispuso de esta información en 52/54 participantes que recibieron tratamiento antimicrobiano. **Se dispuso de esta información en 41/54 participantes que recibieron tratamiento antimicrobiano. ***Tiempo de recurrencia desde finalización del tratamiento antimicrobiano, mediana [RIQ]: 14 [7-18] meses. RIQ: rango intercuartil. NA: no aplica. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Comparación de características terapéuticas y desenlaces para infecciones por micobacterias no tuberculosas entre personas que viven con VIH (PVVIH) y participantes no PVVIH

	Total	PVVIH	No PVVIH	OR (IC 95%)	Valor p
Tratamiento, n/N (%)	54/108 (50,00)	21/26 (80,80)	33/82 (40,20)	0,22 (0,11-0,42)	<0,01
Número de antimicrobianos, mediana [RIQ]*	3 [3,00-3,00]	3 [3,00-4,00]	3 [2,00-3,00]	NA	0,06
Duración, mediana [RIQ] en meses**	12 [8,25-18,00]	12 [12,00-16,80]	12 [7,00-18,00]	NA	0,83
Desenlace clínico, N (%)	36	15 (41,70)	21 (58,30)	NA	NA
Resolución, N (%)	29 (80,10)	13 (86,70)	16 (76,20)	2,84 (0,50-16,10)	0,23
Recurrencia, N (%) ***	7 (19,40)	2 (13,30)	5 (23,80)	0,554 (0,09-3,31)	0,51

*Se dispuso de esta información en 21/21 PVVIH y 31/33 participantes no PVVIH que recibieron tratamiento antimicrobiano. **Se dispuso de esta información en 14/21 PVVIH y 27/33 participantes no PVVIH que recibieron tratamiento antimicrobiano. ***Tiempo de recurrencia desde finalización del tratamiento antimicrobiano, mediana [RIQ]: 14 [7-18] meses. RIQ: rango intercuartil. PVVIH: personas que viven con VIH. VIH: virus de inmunodeficiencia humana. NA: no aplica. OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confianza.

Discusión

Este estudio representa el análisis descriptivo más amplio hasta la fecha sobre el perfil epidemiológico y clínico de las infecciones por MNT en Chile. Este abarca un periodo de 21 años, lo que permite evaluar la tendencia de la frecuencia de especies y subgrupos de MNT. El contribuir al conocimiento sobre las especies prevalentes y los grupos de riesgo para infecciones por NTM en el país, es fundamental tanto para la práctica clínica como para las políticas de salud pública, ya que permite a los profesionales de la salud reconocer presentaciones clínicas sugerentes, facilita el diagnóstico y tratamiento precoz, y mejora la vigilancia sobre nuevas especies en el tiempo.

Respecto a la distribución de MNT de crecimiento lento, en el presente estudio destaca el complejo *M. avium*/

intracellulare (76%) como el más representado, lo que es frecuente en países desarrollados y puede atribuirse a su extensa distribución en el ambiente y sistemas de agua potable^{3,9}. Por otra parte, entre las MNT de crecimiento rápido destacan como las prevalentes *M. abscessus* (26,5%), *M. mucogenicum* (22,5%) y *M. chelonae* (20,4%). La preponderancia de *M. abscessus* dentro de este grupo ha sido ampliamente reportada en la literatura médica y ha sido atribuida a mecanismos de virulencia específicos y mecanismos de resistencia antimicrobiana a múltiples fármacos, entre los que destaca su capacidad de formar biopelícula⁸. Por último, destacan 23 cepas de MNT no identificadas, lo que se explica por razones de limitación histórica en la identificación micobacteriana en las primeras décadas de este estudio.

En cuanto a las variables clínicas analizadas, destaca la asociación estadísticamente significativa del

compromiso pulmonar por MNT con enfermedades respiratorias crónicas y enfermedades pulmonares estructurales, al comparar los subgrupos de participantes con infecciones pulmonares respecto a aquellos con infecciones extrapulmonares por MNT. Esto ha sido ampliamente reportado por la literatura médica¹⁰. Sin embargo, destaca igualmente la asociación del compromiso pulmonar por MNT con enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas y uso de IBP, al comparar los mismos subgrupos. Por su parte, en el subgrupo de PVVIH destaca la mayor prevalencia de bacteriemia por MNT y la predominancia del complejo *M. avium/intracellulare* respecto a los participantes sin coinfección por VIH, lo que traduce un estado de inmunocompromiso profundo que se condice con la mediana del recuento de LTCD4⁺ de 20,70 células/mm³ de esta muestra.

Para contrastar los resultados obtenidos en el presente estudio, se dispone de los datos nacionales publicados por el ISP en el año 2022³. Este reporte fue confeccionado en base a cultivos positivos para MNT derivados desde todo el país entre los años 2015 y 2020, en el marco del flujograma de vigilancia de *M. tuberculosis* y no como parte de un proceso de búsqueda activa de MNT. La proporción de participantes de género masculino fue equiparable en el reporte del ISP y nuestro estudio (50,8 y 48,3%). En el reporte del ISP se describe 89,6% de muestras de procedencia pulmonar y 10,4% de muestras extrapulmonares, mientras que en nuestro estudio estos valores fueron 62,7 y 37,7%, respectivamente. Esto se podría explicar por una mayor proporción de participantes inmunosuprimidos en la población estudiada. En el reporte del ISP se reporta 63,4% de especies de crecimiento lento y 28,1% de crecimiento rápido, mientras que en nuestro estudio estos valores fueron 72,3 y 18,9%, respectivamente. Tanto en el reporte del ISP como en nuestro estudio, el complejo *M. avium/intracellulare* fue el prevalente dentro del grupo de crecimiento lento. Dentro de las especies de MNT de crecimiento rápido, el ISP reportó una mayor proporción de *M. chelonae* (51,2%), *M. mucogenicum* (5,6%) y *M. abscessus* (1,2%), mientras que en nuestro estudio la prevalencia de *M. abscessus* fue ostensiblemente mayor (26,5%) y similar a la de *M. mucogenicum* (22,5%) y *M. chelonae* (20,4%). Esto podría ser explicado por la mayor proporción de participantes inmunocomprometidos, de participantes con enfermedades pulmonares estructurales y de muestras de procedencia extrapulmonar en comparación al reporte del ISP. En relación con las muestras

provenientes de PVVIH, estas correspondieron a 5,2% en el reporte del ISP y a 27,7% en nuestro estudio, por lo que este grupo se vio sobrerrepresentado.

Entre las principales fortalezas identificadas en el presente estudio, destaca el extenso período de observación, la inclusión de un número considerable de participantes y que el Laboratorio de Microbiología de la Red de Salud UC-CHRISTUS cuenta con sistemas de cultivo automatizado y técnicas de biología molecular para la identificación de MNT desde 2018.

En cuanto a las principales limitaciones, destaca un eventual sesgo de selección debido a que la Red de Salud UC-CHRISTUS corresponde a un centro privado y altamente especializado en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas y respiratorias. Esto se ve representado en la muestra estuvo compuesta por 40,8% de participantes hospitalizados y 27,2% de PVVIH, lo que limita su representación respecto a la prevalencia de estas infecciones en el resto de la población y del territorio nacional. Adicionalmente, la obtención de datos a partir de la ficha clínica electrónica se ve dificultada por la falta de estandarización en los registros, no contando con información clínica en 61 (23,5%) de los casos identificados. Por último, no se obtuvo información respecto a la susceptibilidad *in vitro* de las cepas identificadas en el período estudiado.

Futuros estudios sobre MNT a nivel nacional podrían contemplar la identificación de factores de riesgo demográficos y clínicos predictores para el desarrollo de infecciones por estos agentes, mediante análisis detallados de asociación y causalidad. Adicionalmente, podrían abordar el estudio de la resistencia antimicrobiana en MNT y analizar, tanto la prevalencia como los patrones de susceptibilidad *in vitro* de cepas resistentes. Esto podría ser crucial para el desarrollo de mejores estrategias terapéuticas, considerando que en la actualidad la respuesta terapéutica a estas infecciones es habitualmente subóptima en casos de resistencia antimicrobiana^{11,12}. Estos hallazgos podrían mejorar la comprensión respecto al compromiso de la calidad de vida¹³ y el impacto económico del tratamiento antimicrobiano en estos grupos de pacientes.

En resumen, este estudio constituye una contribución a la comprensión del perfil epidemiológico y clínico de las infecciones por MNT en Chile, en base a un extenso período de observación y a la inclusión de un considerable número de participantes. Asimismo, ofrece un punto de partida sólido para investigaciones futuras en este campo.

Referencias bibliográficas

1. Drummond WK, Kasperbauer SH. Nontuberculous Mycobacteria: Epidemiology and the impact on pulmonary and cardiac disease. *Thorac Surg Clin*. 2019; 29(1): 59-64. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.006
2. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med*. 2015; 36(1): 13-34. doi: 10.1016/j.ccm.2014.10.002
3. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP); Boletín de Micobacterias No Tuberculosas. Chile, 2015-2020 [Internet]. Boletines de Vigilancia de Laboratorio: ISP, VOL. 12, NO.10, 2022 [citado 19 de enero de 2024]. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/boletin/page/2/>
4. Primm TP, Lucero CA, Falkinham JO. Health impacts of environmental mycobacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2004; 17(1): 98-106. doi: 10.1128/CMR.17.1.98-106.2004
5. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(4): 367-416. doi: 10.1164/rccm.200604-571ST
6. Contreras S, Rodríguez D, Vera F, Balcells ME, Celis L, Legarraga P, et al. Identificación de especies de micobacterias mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF). *Rev Chilena Infectol* 2020; 37(3): 252-6. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300252>
7. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(4): e1-36. doi: 10.1093/cid/ciaa241
8. Nessar R, Cambau E, Reyat JM, Murray A, Gicquel B. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare continues. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(4): 810-8. doi: 10.1093/jac/dkr578
9. Scappaticcio A, Velasco M, Leiva T, Rodríguez JC. Frecuencia de micobacterias ambientales en Chile en el año 2008. *Rev Chilena Enfermedades Respiratorias*. 2011; 27(3): 214-22. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482011000300008>
10. Henkle E, Hedberg K, Schafer S, Novosad S, Winthrop KL. Population-based Incidence of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease in Oregon 2007 to 2012. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(5): 642-7. doi: 10.1513/AnnalsATS.201412-559OC
11. Lee H, Myung W, Lee EM, Kim H, Jhun BW. Mortality and prognostic factors of nontuberculous mycobacterial infection in Korea: A population-based comparative study. *Clin Infect Dis*. 2021 ; 72(10): e610-e619. doi: 10.1093/cid/ciaa1381.
12. Mourad A, Baker AW, Stout JE. Reduction in expected survival associated with nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(10): e552-e557. doi: 10.1093/cid/ciaa1267.
13. Kwak N, Kim SA, Choi SM, Lee J, Lee CH, Yim JJ. Longitudinal changes in health-related quality of life according to clinical course among patients with non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2020; 20(1):126. doi: 10.1186/s12890-020-1165-3.