

Caracterización clínica y microbiológica de pacientes no VIH con micobacteriosis atípica pulmonar: experiencia de un centro público

FELIPE ROZAS C.¹, DANIEL RAMOS S.^{2,3}, MARÍA JOSÉ CORRALES B.¹, MACARENA LAGOS C.¹, ARIEL CONTRERAS A.⁴, HUGO VALENZUELA C.², JUAN CARLOS RODRÍGUEZ D.^{2,3}

Clinical and microbiological characterization of non-HIV patients with atypical pulmonary mycobacteriosis: Experience of a public center

Introduction: Atypical mycobacteria encompass over a hundred species that have gained prominence for their pulmonary and systemic involvement in patients with chronic pulmonary diseases. Their incidence has risen in recent years. They are distributed worldwide, are ubiquitous in the environment, and can be isolated from water, soil, animals, and even medical equipment. Our aim is to clinically and microbiologically characterize patients with pulmonary involvement by atypical mycobacteria. **Method:** A retrospective, observational, and descriptive study was conducted, analyzing clinical records of patients without HIV infection, with pulmonary involvement by atypical mycobacteria, microbiologically confirmed at the Instituto Nacional del Tórax (Chile), between 2018 and 2022. Clinical and microbiological data were collected. **Results:** Thirty-four cases were analyzed. The average age was 68 years-old, and 70.6% were women. The most common comorbidities were smoking (47.1%) and bronchiectasis (38.2%). The predominant symptoms were cough (70.6%), dyspnea (29.4%), and weight loss (17.6%). The most frequent samples for isolation were sputum (47.1%) and bronchoalveolar lavage (26.5%). The most frequently identified mycobacteria were *Mycobacterium intracellulare* (38.2%), *Mycobacterium avium* (29.4%), and co-isolation of both (11.8%). In 21 cases, observation was chosen, with over 90% of cases showing a favorable outcome. **Conclusions:** The analyzed cases of atypical mycobacteriosis presented with nonspecific respiratory and systemic clinical features. The most frequent species were *M. avium* and *M. intracellulare*. Observation was decided in the majority of cases, not being associated with unfavorable outcomes.

Key words: Human; Lung Diseases; Nontuberculous Mycobacteria; *Mycobacterium avium* complex; Retrospective studies.

Resumen

Introducción: Las micobacterias atípicas comprenden más de un centenar de especies que han ganado notoriedad por el compromiso pulmonar y sistémico en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas. Su incidencia ha aumentado en los últimos años. Están distribuidas por todo el mundo, son ubicuas en el ambiente, y pueden aislarse en el agua, tierra, animales e incluso en instrumental dedicado al uso médico. Nuestro objetivo es caracterizar clínica y microbiológicamente pacientes con enfermedad pulmonar por micobacterias atípicas. **Método:** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo con análisis de registros clínicos de pacientes sin infección por VIH, con afectación pulmonar por micobacterias atípicas, confirmada microbiológicamente en el Instituto Nacional del Tórax (Chile), entre 2018 y 2022. Se recogieron datos clínicos y microbiológicos. **Resultados:** Se analizaron 34 casos. La edad promedio fue de 68 años, y el 70,6% eran mujeres. Las comorbilidades más

¹ Residente Enfermedades Respiratorias del Adulto, Universidad de Chile/Instituto Nacional del Tórax.

² Médico Broncopulmonar, Instituto Nacional del Tórax.

³ Departamento de Medicina Interna, Universidad de Chile.

⁴ Tecnólogo Médico, Laboratorio Tuberculosis, Instituto Nacional del Tórax.

frecuentes fueron tabaquismo (47,1%) y bronquiectasias (38,2%). Los síntomas predominantes fueron tos (70,6%), disnea (29,4%) y baja de peso (17,6%). Las muestras de aislamiento más habituales fueron expectoración (47,1%) y lavado bronquioalveolar (26,5%). Las micobacterias más frecuentemente identificadas fueron el *Mycobacterium intracellulare* (38,2%), *Mycobacterium avium* (29,4%) y el coaislamiento de ambas (11,8%). En 21 casos se optó por la observación y en más del 90% de los casos hubo evolución favorable. **Conclusiones:** Los casos de micobacteriosis atípicas analizados se presentaron con una clínica respiratoria y sistémica inespecífica. Las especies más frecuentes fueron el *M. avium* y *M. intracellulare*. Se decidió observación en la mayoría de los casos, no asociándose a desenlaces desfavorables.

Palabras clave: Seres humanos; Enfermedades pulmonares; micobacterias atípicas; *Mycobacterium Avium Complex*; Estudios retrospectivos.

Introducción

El género *Mycobacterium* consta de un diverso grupo de especies y subespecies. Con la excepción del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, el complejo *Mycobacterium leprae* y *Mycobacterium ulcerans*, el resto de especies se conocen como micobacterias no tuberculosas (también llamadas micobacterias ambientales o micobacterias atípicas)¹. Las micobacterias no tuberculosas (MNT) comprenden más de 200 especies y subespecies, algunas de las cuales pueden producir enfermedades en seres humanos de todas las edades y comprometer tanto el pulmón como otros órganos^{1,2}. Hoy son más reconocidas especialmente en pacientes con daño pulmonar crónico e inmunodeprimidos. Están distribuidas en todo el mundo, pero con una distribución regional; son ubicuas en el ambiente, y pueden aislarse en el agua, tierra, polvo, leche, animales e incluso en instrumental o soluciones dedicadas a uso médico o de laboratorio³. Se ha reconocido la existencia de susceptibilidad del huésped a la infección por MNT desde el inicio del reconocimiento de estas infecciones, ya que las MNT son bacterias de baja virulencia y afectan solo a muy pocos pacientes en comparación con los expuestos⁴.

Las MNT se clasifican en especies de crecimiento lento y rápido. Las especies más comunes que causan infección pulmonar son el complejo de crecimiento lento *M. avium* (MAC; que consiste en *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*), *M. kansasii*, *M. malmoense* y *M. xenopi*; y las de crecimiento rápido *M. abscessus* (que consta de las subespecies *M. a. abscessus*, *M. a. massiliense*, *M. a. bolletii*), *M. chelonae* y *M. fortuitum*⁵.

Las MNT pueden causar daño inflamatorio pulmonar progresivo, una condición denominada enfermedad pulmonar por MNT (EP-MNT). Sin embargo, también pueden residir transitoria o permanentemente dentro de los pulmones de individuos sin causar EP-MNT, representando más

bien una colonización, lo que crea considerables dificultades para el diagnóstico de enfermedad⁶.

Los factores de riesgo para EP-MNT pueden agruparse en dos categorías: aquellos relacionados con la exposición a las MNT y aquellos que afectan la susceptibilidad del huésped. En cuanto a la exposición, los estudios han sugerido que, para cualquier nivel dado de susceptibilidad del huésped, podría haber un nivel de exposición umbral asociado con el desarrollo de la enfermedad⁶. Respecto a la susceptibilidad, se han descrito como factores de riesgo la presencia de enfermedad pulmonar estructural, desórdenes genéticos o alteraciones del sistema inmune. En cuanto a las enfermedades pulmonares que predisponen a EP-MNT, estas incluyen lesiones residuales de tuberculosis, bronquiectasias, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial⁷. A modo de ejemplo, un estudio del Reino Unido demostró que en el 12% de los pacientes con bronquiectasias de inicio en la adultez se aislaban especies de MNT, y un 8,8% requería tratamiento⁸. Por otra parte, se ha descrito que los trastornos genéticos que se asocian a disfunción ciliar (por ejemplo, disquinesia ciliar primaria o fibrosis quística), aumentan el riesgo de EP-MNT⁷. A su vez, en la deficiencia de alfa 1-antitripsina, que puede causar enfisema, la falta de esta enzima puede disminuir la fusión del fagosoma-lisosoma en los macrófagos y disminuir la depuración de micobacterias⁹. Existe un fenotipo distinto de EP-MNT en el que puede no haber factores de riesgo discernibles: conocido como “síndrome de Lady Windermere”, los pacientes son típicamente mujeres, altas, posmenopáusicas, con un índice de masa corporal bajo, presentando bronquiectasias en la llingula y en el lóbulo medio⁷. En estas pacientes se ha identificado como causa potencial una mutación en el gen del receptor MST1R, lo que resultaría en una disminución del *clearance* (depuración) ciliar y menor producción de IFN γ en respuesta a las MNT¹⁰. Finalmente, una variedad de estados de

inmunosupresión aumenta el riesgo de enfermedad por MNT, incluyendo la infección por VIH (causada más comúnmente por MAC¹¹), inmunodeficiencias primarias (incluyendo deficiencia común variable, hipogamaglobulinemia y otros errores en la función de GATA2, IL-12, IFN γ y TNF α ¹²), pacientes trasplantados y usuarios de terapias inmunosupresoras⁷.

En nuestro país, se ha observado un aumento en la frecuencia de estos microorganismos. Un estudio reportó que, del total de cultivos positivos para micobacterias obtenidos de muestras pulmonares, 2,8% correspondía a micobacterias ambientales en 1970, en comparación con 8,3% en 2008¹³. Información más reciente del Instituto de Salud Pública, que abarca los años 2015-2020, indicó que a nivel nacional, del total de cultivos positivos para micobacterias (90% provenientes de muestras pulmonares), el 17% correspondieron a micobacterias no tuberculosas, siendo el complejo *M. avium* el más frecuente, representando el 39,8% de las especies identificadas¹⁴. Paralelamente, la prevalencia mundial de infecciones por MNT también ha aumentado en las últimas décadas². Una revisión exhaustiva de la información disponible sobre la prevalencia mundial de enfermedades por MNT enfatizó la heterogeneidad de los aislamientos y la carga de enfermedad en todo el mundo, pero concluyó que la enfermedad pulmonar por MNT estaba aumentando en América del Norte, Europa, Asia y Australia¹⁵. Las razones del aumento en la prevalencia no se comprenden completamente pero probablemente son multifactoriales, incluyendo factores ambientales, del huésped y microbia-

nos. También se ha postulado que el número de aislamientos de MNT se debe a mejores técnicas de cultivo e identificación basadas en secuenciación¹⁶. Independientemente de las razones detrás del aumento, está claro que los médicos deberemos enfrentarnos a este tipo de casos con mayor frecuencia en los próximos años¹.

Finalmente, si bien por un lado las infecciones por MNT han disminuido en las poblaciones infectadas por VIH tras la llegada de los fármacos antirretrovirales; por otro lado, están aumentando las tasas de enfermedad por MNT en personas sin VIH¹⁷. Hay escasos reportes de experiencias clínicas locales respecto a este tipo específico de micobacterias en pacientes inmunocompetentes, de ahí la necesidad de realizar estudios para conocer nuestra realidad local. Nuestro objetivo es describir las características clínicas y microbiológicas de pacientes sin infección por VIH con micobacteriosis atípica pulmonar, atendidos en el Instituto Nacional del Tórax, Chile.

Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Desde la base de datos del laboratorio de Tuberculosis del Instituto Nacional del Tórax (Chile), se identificaron los cultivos informados como positivos para micobacterias atípicas entre el 01 enero de 2018 al 31 de diciembre de 2022, ya sean en contexto ambulatorio u hospitalizados. Se incluyeron sólo pacientes mayores de 18 años, que cumplieran criterios de EP-MNT (Tabla 1) y que contaran con mues-

Tabla 1. Criterios clínicos y microbiológicos para el diagnóstico de enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas (EP-MNT)^a

Clínico	1. Síntomas sistémicos o pulmonares.	
Radiológico	2. Opacidades nodulares o cavitarias en radiografía de tórax, o una tomografía computada de alta resolución que muestre bronquiectasias con múltiples nódulos pequeños.	(Se requieren ambos)
Y	Exclusión apropiada de otros diagnósticos	
Microbiológico	1. Dos cultivos de expectoración positivos ^b . Si los resultados no son diagnósticos, considere repetir frotis de esputo para BAAR y cultivos	
	o	
	2. Cultivo positivo de al menos un lavado bronquial	
	o	
	3. Biopsia transbronquial u otra biopsia pulmonar con histopatología compatible (inflamación granulomatosa o BAAR) y cultivo de biopsia positivo para MNT o biopsia con histopatología compatible (inflamación granulomatosa o BAAR) y uno o más cultivos de expectoración o lavado bronquial positivo para MNT.	

^aAdaptado de la Guía de Práctica Clínica de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020)¹. ^bDos cultivos positivos que aislen la misma especie (o subespecie en el caso de *M. abscessus*). BAAR: Bacilo ácido-alcohol resistente, MNT: Micobacterias No Tuberculosas.

tras de expectoración, esputo inducido, lavado bronquio-alveolar, lavado bronquial o tejido pulmonar. Se excluyeron a pacientes asintomáticos, con infección por VIH y con compromiso exclusivamente extrapulmonar. Posteriormente, se analizaron los registros clínicos de los pacientes para extraer datos demográficos (Tabla 2), clínicos, imagenológicos, microbiológicos y evolutivos de la enfermedad. Los datos recopilados se sometieron a análisis estadístico descriptivo mediante software estadístico SPSS v 29.0.

Los datos fueron registrados y analizados anónimamente y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional del Tórax y del Servicio de Salud Metropolitano Oriente.

Síntomas y características imagenológicas pulmonares

El síntoma más comúnmente reportado fue la tos, seguida de disnea, baja de peso, fiebre, sudoración y hemoptisis (Tabla 3). Cabe destacar que se identificaron 10 pacientes sin tos, entre los cuales se aisló *M. avium* en 3 (30%) y *M. intracellulare* en otros 3 (30%).

En cuanto a las anomalías imagenológicas, todas fueron evidenciadas mediante tomografía computada de tórax, siendo más frecuentes la presencia de bronquiectasias (73,5%), nódulos (14,7%) y cavitaciones (14,7%). Menos frecuente fueron otros hallazgos como: condensación (8,8%), atrapamiento aéreo (8,8%), bronquiolitis (8,8%), quistes (2,9%) y adenopatías mediastínicas (2,9%) (Tabla 3).

Identificación de micobacterias no tuberculosas y tipo de muestra

La localización en donde más frecuentemente se aisló MNT fue en expectoración, seguido por lavado bronquio-alveolar, lavado bronquial, esputo inducido y tejido pulmonar (Tabla 4). De los 16 casos identificados mediante muestras de expectoración (47,1%), 6 casos (37,5%) correspondieron a *M. avium* y otros 6 casos (37,5%) a *M. intracellulare*.

Del total de casos, *M. intracellulare* fue el tipo de micobacteria más frecuente (13 pacientes, 38,2%), seguida por *M. avium* (10 pacientes, 29,4%). En dichos casos, se identificaron estos microorganismos como agente único, sin embargo, cabe destacar que el co-aislamiento (dos agentes en una misma muestra) de ambos se encontró en el 11,8% de los casos. *M. kansasii* se identificó en 2 pacientes (5,9%) y otras micobacterias fueron menos frecuentemente aisladas, con un caso cada una (Tabla 4). Específicamente en el subgrupo de 25 pacientes con bronquiectasias en

Tabla 2. Características basales de 34 pacientes sin VIH con micobacteriosis atípica pulmonar

Variables	Pacientes (%) n = 34
Sexo (mujer)	24 (70,6)
Edad ^a	68 ± 13,2
Diabetes mellitus 2	2 (5,9)
Hipertensión arterial	7 (20,6)
Asma	2 (5,9)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (2,9)
Cardiopatía	5 (14,7)
Tuberculosis previa	5 (14,7)
Bronquiectasias	13 (38,2)
Mesenquimopatía	4 (11,8)
Neoplasias	7 (20,6)
<i>Tabaquismo</i>	
Nunca fumador	18 (52,9)
Exfumador	12 (35,3)
Fumador Activo	4 (11,8)
Usuario de corticoide inhalado	8 (23,5)
Usuario de corticoide sistémico	5 (14,7)

^aLa edad se expresa en promedio ± desviación estándar.

Tabla 3. Síntomas y características tomográficas de 34 pacientes sin VIH con micobacteriosis atípica pulmonar

Variables	Pacientes (%) n = 34
Síntomas	
Tos	24 (70,6)
Baja de peso	6 (17,6)
Fiebre	2 (5,9)
Sudoración	1 (2,9)
Disnea	10 (29,4)
Hemoptisis	1 (2,9)
Características radiológicas	
Bronquiectasias	25 (73,5)
Quistes	1 (2,9)
Adenopatía mediastínica	1 (2,9)
Nódulo	5 (14,7)
Bronquiolitis	3 (8,8)
Atrapamiento aéreo	3 (8,8)
Condensación	3 (8,8)
Cavitación	5 (14,7)

Tabla 4. Características de muestras y tipo de micobacterias aisladas de 34 pacientes sin VIH con micobacteriosis atípicas pulmonar

VARIABLES	PACIENTES (%) n = 34
Tipo de muestra	
Expectoración	16 (47,1)
Espujo inducido	2 (5,9)
Lavado bronquial	5 (14,7)
Lavado bronquioalveolar	9 (26,5)
Tejido pulmonar	2 (5,9)
Tipo de micobacteria	
<i>M. intracellulare</i>	13 (38,2)
<i>M. avium</i>	10 (29,4)
Coaislamiento	
<i>M. intracellulare</i> - <i>M. avium</i>	4 (11,8)
<i>M. kansasii</i>	2 (5,9)
<i>M. xenopi</i>	1 (2,9)
<i>M. chelonae</i>	1 (2,9)
<i>M. abscessus</i>	1 (2,9)
<i>M. scrofulaceum</i>	1 (2,9)
<i>M. fortuitum</i>	1 (2,9)

las imágenes (que incluía a aquellos con antecedente previo de bronquiectasias como a los con diagnóstico *de novo*), se aisló con mayor frecuencia *M. intracellulare* (44%) y *M. avium* (32%).

Tratamiento y evolución

En nuestra serie, en 21 pacientes (61,8%) se optó como medida inicial un manejo conservador consistente en el manejo adecuado de la patología de base sin terapia antibiótica. De este grupo, el 90,4% presentó una evolución favorable. 12 pacientes (35,3%), recibieron manejo inicial con terapia antibiótica, de los cuales un 91,7% presentó evolución favorable. De estos 12 pacientes tratados, 5 casos correspondían a infección por *M. avium* y 3 de ellos a *M. intracellulare*. En un paciente no se encontró información clínica respecto al tratamiento y evolución. Ningún paciente requirió manejo quirúrgico.

Discusión

Aproximadamente el 80% de los pacientes con infección por MNT presentan enfermedad pulmonar¹⁸. Sin embargo, el diagnóstico de EP-MNT puede ser un reto. A diferencia de la tuberculosis pulmonar, en la que un único cultivo positivo

establece el diagnóstico (salvo contaminación del laboratorio), la confirmación del diagnóstico de EP-MNT suele requerir el aislamiento repetido de la micobacteria. Las guías internacionales consideran criterios clínicos, radiográficos y microbiológicos para diagnosticar EP-MNT (Tabla 1) y son claras en señalar que la significancia clínica del aislamiento de MNT en cultivos de expectoración que cumplen criterios clínicos y radiológicos deben interpretarse en el contexto del número de cultivos positivos y las especies específicas aisladas¹. Por ejemplo, en un estudio realizado en Japón, el 98% de los pacientes con dos o más cultivos de esputo positivos para *M. avium complex* (MAC) tenían signos de enfermedad progresiva durante el seguimiento¹⁹. La patogenicidad de las MNT varía significativamente desde microorganismos como *M. gordonae*, que raramente causa enfermedad en humanos, a *M. kansasii*, que generalmente debería considerarse patógeno²⁰. Las MNT de crecimiento lento que más frecuentemente causan enfermedad pulmonar son *M. avium*, *M. intracellulare* y *M. chimaera*. Otras agentes importantes que causan EP-MNT son *M. kansasii* y *M. xenopi*. Por su parte, dentro de las MNT de crecimiento rápido, *M. abscessus* y sus subespecies *abscessus*, *bolletii*, y *massiliense* son por lejos los que más frecuentemente causan EP-MNT¹. Estos datos, coinciden en líneas generales con la microbiología reportada en nuestro estudio.

Es importante tener en cuenta que, dada esta variedad en la patogenicidad de las numerosas especies de MNT, no hay un único enfoque diagnóstico que funcione para todos los casos. Entre todos los aspectos clínicos de la EP-MNT, saber cuándo iniciar la terapia antimicobacteriana sigue siendo difícil²¹. Afortunadamente, la EP-MNT suele ser lo suficientemente indolente como para que haya tiempo suficiente para una valoración cuidadosa del paciente que permita determinar con seguridad la presencia o ausencia de enfermedad significativa y, por lo general, nunca hay urgencia de tratar¹⁷.

Basándose en los criterios diagnósticos, la evaluación mínima de un paciente sospechoso para EP-MNT debería incluir: I) Radiografía de tórax o tomografía computada de alta resolución, II) tres o más muestras de esputo (espontáneas o inducidas) y III) exclusión de otras enfermedades como tuberculosis y neoplasia^{1,21,22}. En nuestra serie, todos los pacientes incluidos cumplían criterios de EP-MNT. Cabe destacar que en la mayoría de los pacientes se puede realizar un diagnóstico sin fibrobroncoscopia o biopsia pulmonar^{1,22}, lo que coincide con nuestros da-

tos. El criterio de que un único cultivo positivo de lavado bronquioalveolar es diagnóstico, no significa que la fibrobroncoscopia tenga un mejor rendimiento diagnóstico para MNT, y sería inapropiado someter a un paciente a numerosos procedimientos broncoscópicos simplemente para obtener múltiples muestras¹⁷.

Tal como se evidencia en nuestra serie, los síntomas de EP-MNT son variables e inespecíficos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes presentan tos crónica o recurrente, con o sin expectoración. Otros síntomas incluyen fatiga, malestar general, disnea, fiebre, hemoptisis, dolor torácico y pérdida de peso. A veces, los síntomas constitucionales son predominantes, especialmente la fatiga²¹. Una pista útil es el antecedente de bronquiectasias (la segunda comorbilidad más frecuente en nuestra serie) con episodios de infecciones repetidas y uso frecuente de antibióticos. Cabe destacar que en la literatura se reportan a *M. avium* y *M. intracellulare* como las MNT más frecuentemente aisladas en pacientes con bronquiectasias^{7,23,24}, lo cual concuerda con nuestros resultados.

Otro potencial factor de riesgo reportado corresponde a la terapia con corticosteroides, la cual se ha asociado con un mayor riesgo de infección pulmonar por MNT, predominando *M. avium* y *M. intracellulare*. Este riesgo estaría relacionado con el uso de dosis más altas y a un mayor tiempo de exposición^{25,26}. En nuestra serie, 5 pacientes eran usuarios de terapia corticoidal sistémica, aislándose *M. intracellulare* en 2 de ellos. Por otro lado, 8 pacientes eran usuarios de corticoterapia inhalatoria, en los cuales se aislaron 3 tipos de micobacterias: *M. intracellulare* en 5 pacientes, *M. avium* en 2 pacientes y *M. scrofulaceum* en un paciente.

Los hallazgos imagenológicos son variables, pero generalmente pueden dividirse en fibrocavitaria (FC) versus nodular/bronquiectásica (NB). Las lesiones FC predominan en lóbulos superiores y se observa aproximadamente en el 90% de los pacientes con *M. kansasii* y 50% en aquellos con infección por MAC. Las cavidades tienden a tener paredes más delgadas y menos opacidad parenquimatosa circundante que las causadas por *M. tuberculosis*^{21,27,28}. Por su parte, los nódulos y bronquiectasias (NB) suelen estar presentes dentro del mismo lóbulo, más frecuentemente en lóbulo medio y llingula^{21,29}. Esencialmente, cualquier patógeno respiratorio de MNT puede estar asociado con esta apariencia radiográfica, pero *M. avium* y *M. intracellulare* son los más comunes asociados con este patrón^{1,21,22}. Finalmente, se ha descrito que el porcentaje de pacientes con infec-

ción por MNT que tienen enfermedad FC vs NB pudiese variar de acuerdo al origen geográfico del paciente. Por ejemplo, en Europa parecen tener más probabilidades de tener enfermedad FC en comparación con América del Norte³⁰. Las razones de esta disparidad son inciertas. En nuestra cohorte, casi un 90% se presentó con bronquiectasias y/o nódulos; y un 14% con cavitaciones. En este último grupo, conformado por 5 pacientes, se aisló *M. intracellulare* en 2 de ellos y en los otros 3, se aislaron separadamente *M. avium*, *M. xenopi* y *M. kansasii*.

El diagnóstico de EP-MNT no conlleva necesariamente *per se* la instauración de un tratamiento, que es una decisión basada en los posibles riesgos y beneficios de la terapia para cada paciente individual^{1,22}. Algunos factores que pueden influir en la decisión son la virulencia del patógeno, la velocidad de progresión de la enfermedad, la gravedad de los síntomas, los hallazgos radiográficos, la presencia de una enfermedad indolente, la edad avanzada, las comorbilidades, esperanza de vida y la incapacidad para tolerar un tratamiento antibiótico prolongado. En la guía de práctica clínica de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA del año 2020, se hace una recomendación *condicional* de iniciar tratamiento antibiótico por sobre observación (“*watchful waiting*”), especialmente en contexto de baciloscopia positiva y/o enfermedad FC, pero con un nivel de certeza muy bajo, dado la falta de ensayos clínicos randomizados que evalúen el impacto de una u otra estrategia en la sobrevida o en la calidad de vida¹. En nuestra serie, en un 61,8% de los casos se optó por la observación sin uso de antibióticos, lo cual no se asoció a desenlaces desfavorables. No todos los pacientes con EP-MNT desarrollarán una enfermedad progresiva¹. Por ejemplo, en un estudio en el que se optó por observación en 488 pacientes con enfermedad pulmonar por MAC, sólo un 62,5% demostró progresión de la enfermedad durante al menos 1 año de seguimiento³¹. En la Tabla 5, se resume el tratamiento para MAC, grupo al que pertenecen los microorganismos más frecuentemente aislados en nuestra serie y en el mundo³². Se recomienda una duración de al menos 12 meses posterior a la negativización de los cultivos^{1,22}. De todas formas, se ha reportado que la respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar causada por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* sigue siendo incierta, debido a la importante heterogeneidad en las características clínicas y tipos de presentaciones de la patología pulmonar. El uso de los regímenes recomendados por la ATS/IDSA se asoció con mejores resultados, con aumento de

Tabla 5. Tratamiento de la enfermedad pulmonar por *Mycobacterium avium* complex : MAC^{a,b}

Tipo de enfermedad	Número de fármacos	Régimen preferido	Frecuencia
Nodular/bronquiectásica	3	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol	Trisemanal
Cavitaria	≥ 3	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol Amikacina IV (estreptomina)	Diario (aminoglucósidos pueden usarse trisemanal)
Refractaria ^c	≥ 4	Azitromicina (claritromicina) Rifampicina (rifabutina) Etambutol Amikacina liposomal en suspensión para inhalación o amikacina IV (estreptomina)	Diario (aminoglucósidos pueden usarse trisemanal)

^aAdaptado de la Guía de Práctica Clínica de la ATS/ERS/ESCMID/IDSA (2020)¹. ^bMAC incluye las especies *M. avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium colombiense*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium bochedurhonense*, *Mycobacterium vulneris*, y *Mycobacterium yongonense*. ^cCultivo que persiste positivo después de 6 meses de tratamiento.

las tasas de éxito en este grupo de pacientes³³; sin embargo, se han detectado recaídas entre 10 a 40% de los casos tratados, presentándose más frecuentemente en pacientes con resistencia a macrólidos y con negativización microbiológica más tardía (mayor a 6 meses)^{34,35}.

En cuanto al tratamiento antibiótico para otras MNT distintas a MAC, la guía clínica de tratamiento publicada por ATS/ERS/ESCMID/IDSA en el año 2020 propone algunos esquemas de tratamiento. Para *M. kansasii* la recomendación incluye triterapia con azitromicina o isoniazida, rifampicina y etambutol. Para *M. Xenopi* la recomendación incluye un régimen de 4 fármacos, compuesto por azitromicina, rifampicina, etambutol y amikacina o estreptomina. En el caso de *M. abscessus*, el tratamiento varía entre esquemas de al menos 3 o 4 antibióticos, dependiendo de los patrones de susceptibilidad. En todos los casos, la duración mínima recomendada suele ser 12 meses¹. Para profundizar sobre los distintos esquemas de tratamiento se recomienda consultar las guías clínicas disponibles en la literatura internacional^{1,6,36}.

Finalmente, una herramienta útil y recomendada para guiar y ajustar la terapia antibiótica en infecciones por MNT es el test de susceptibilidad antimicrobiana. En la enfermedad pulmonar por MAC se sugiere un tratamiento basado en la susceptibilidad a macrólidos y amikacina. En el caso de infecciones por *M. kansasii*, se recomienda basar el tratamiento en la susceptibilidad a rifampicina. Para *M. abscessus*, se sugiere un tratamiento basado en la susceptibilidad a macrólidos

y amikacina en lugar de una terapia empírica. En el caso de *M. xenopi*, se considera que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso³⁶.

En conclusión, en nuestra serie de casos de pacientes sin infección por VIH con enfermedad pulmonar por micobacterias no tuberculosas, la mayoría de los pacientes se presentaron con clínica respiratoria y sistémica inespecífica. Las especies más frecuentes fueron el *M. avium* y *M. intracellulare*, lo que coincide con publicaciones internacionales. En nuestro centro, se decidió realizar observación en la mayoría de los casos, no asociándose a desenlaces desfavorables.

Referencias bibliográficas

- 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(4):e1-36.
- NAMKOONG H, HOLLAND SM. Host Susceptibility to Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2023;44(4):723-30.
- SUBCOMMITTEE OF THE JOINT TUBERCULOSIS COMMITTEE OF THE BRITISH THORACIC SOCIETY. Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax*. 2000;55(3):210-8.
- WU UI, HOLLAND SM. Host susceptibility to nontuberculous mycobacterial infections. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(8):968-80.

5. HOEFSLOOT W, VAN INGEN J, ANDREJAK C, ÅNGEBY K, BAURIAUD R, BEMER P, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *European Respiratory Journal*. 2013;42(6):1604-13.
6. HAWORTH CS, BANKS J, CAPSTICK T, FISHER AJ, GORSUCH T, LAURENSEN IF, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *Thorax*. 2017;72(Suppl 2):ii1-64.
7. KUMAR K, LOEBINGER MR. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: Clinical Epidemiologic Features, Risk Factors, and Diagnosis. *Chest*. 2022;161(3):637-46.
8. FAVERIO P, STAINER A, BONAITI G, ZUCCHETTI S, SIMONETTA E, LAPADULA G, et al. Characterizing Non-Tuberculous Mycobacteria Infection in Bronchiectasis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11):1913.
9. BAI X, BAI A, HONDA JR, EICHSTAEDT C, MUSHEYEV A, FENG Z, et al. Alpha-1-Antitrypsin Enhances Primary Human Macrophage Immunity Against Non-tuberculous Mycobacteria. *Front Immunol*. 2019;10.
10. BECKER KL, ARTS P, JAEGER M, PLANTINGA TS, GILISSEN C, VAN LAARHOVEN A, et al. *MSTIR* mutation as a genetic cause of Lady Windermere syndrome. *European Respiratory Journal*. 2017;49(1):1601478.
11. HORSBURGH CR, SELIK RM. The Epidemiology of Disseminated Nontuberculous Mycobacterial Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *American Review of Respiratory Disease*. 1989;139(1):4-7.
12. VARLEY CD, STREIFEL AC, BAIR AM, WINTHROP KL. Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease in the Immunocompromised Host. *Clin Chest Med*. 2023;44(4):829-38.
13. SCAPPATICCIO B A, VELASCO R M, LEIVA C T, RODRÍGUEZ D JC. Frecuencia de micobacterias ambientales en Chile en el año 2008. *Rev.Chil.Enferm Respir*. 2011;27(3):214-22.
14. INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE. Boletín de Micobacterias No Tuberculosas. Chile, 2015-2020. Instituto de Salud Pública de Chile. 2022;Vol. 12(Nº. 10).
15. GRIFFITH DE, editor. Nontuberculous Mycobacterial Disease: A Comprehensive Approach to Diagnosis and Management. Humana Press, Cham, Switzerland, 2019.
16. SCHILDKRAUT JA, COOLEN JPM, SEVERIN H, KOENRAAD E, AALDERS N, MELCHERS WJG, et al. MGIT Enriched Shotgun Metagenomics for Routine Identification of Nontuberculous Mycobacteria: a Route to Personalized Health Care. *J Clin Microbiol*. 2023;61(3).
17. DALEY CL, WINTHROP KL, GRIFFITH DE. Nontuberculous mycobacterial infections. In: V. Courtney Broaddus, Joel D. Ernst, Talmadge E. King Jr, Stephen C. Lazarus, Kathleen F. Sarmiento, Lynn M. Schnapp, et al., editors. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2022. p. 725-47.
18. DALEY CL, WINTHROP KL. *Mycobacterium avium* Complex: Addressing Gaps in Diagnosis and Management. *J Infect Dis*. 2020;222(Supplement 4):S199-211.
19. TSUKAMURA M. Diagnosis of Disease Caused by *Mycobacterium avium* Complex. *Chest*. 1991;99(3):667-9.
20. VAN INGEN J, BENDIEN SA, DE LANGE WCM, HOEFSLOOT W, DEKHUIJZEN PNR, BOEREE MJ, et al. Clinical relevance of non-tuberculous mycobacteria isolated in the Nijmegen-Arnhem region, The Netherlands. *Thorax*. 2009;64(6):502-6.
21. GRIFFITH DE, AKSAMIT TR. Diagnostic Criteria and the Decision to Treat Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2023;44(4):757-69.
22. 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.
23. KWAK N, LEE JH, KIM HJ, KIM SA, YIM JJ. New-onset nontuberculous mycobacterial pulmonary disease in bronchiectasis: tracking the clinical and radiographic changes. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):293.
24. YIN H, GU X, WANG Y, FAN G, LU B, LIU M, et al. Clinical characteristics of patients with bronchiectasis with nontuberculous mycobacterial disease in Mainland China: a single center cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1216.
25. HOJO M, IIKURA M, HIRANO S, SUGIYAMA H, KOBAYASHI N, KUDO K. Increased risk of nontuberculous mycobacterial infection in asthmatic patients using long-term inhaled corticosteroid therapy. *Respirology*. 2012;17(1):185-90.
26. LIU VX, WINTHROP KL, LU Y, SHARIFI H, NASIRI HU, RUOSS SJ. Association between Inhaled Corticosteroid Use and Pulmonary Nontuberculous Mycobacterial Infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(10):1169-76.
27. WOODRING JH, VANDIVIERE HM. Pulmonary disease caused by nontuberculous mycobacteria. *J Thorac Imaging*. 1990;5(2):64-76.
28. CHRISTENSEN EE, DIETZ GW, AHN CH, CHAPMAN JS, MURRY RC, ANDERSON J, et al. Initial roentgenographic manifestations of pulmonary *Mycobacterium tuberculosis*, *M kansasii*, and *M intracellulare* infections. *Chest*. 1981;80(2):132-6.
29. LEVIN DL. Radiology of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* complex. *Clin Chest Med*. 2002;23(3):603-12.

30. WASSILEW N, HOFFMANN H, ANDREJAK C, LANGE C. Pulmonary Disease Caused by Non-Tuberculous Mycobacteria. *Respiration*. 2016;91(5):386-402.
31. HWANG JA, KIM S, JO KW, SHIM TS. Natural history of *Mycobacterium avium* complex lung disease in untreated patients with stable course. *European Respiratory Journal*. 2017;49(3):1600537.
32. NGUYEN MVH, DALEY CL. Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease: When Should I Treat and What Therapy Should I Start? *Clin Chest Med*. 2023;44(4):771-83.
33. KWON YS, KOH WJ, DALEY CL. Treatment of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019;82(1):15.
34. BOYLE DP, ZEMBOWER TR, QI C. Relapse versus Reinfection of *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease. Patient Characteristics and Macrolide Susceptibility. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(11):1956-61.
35. CHANG CL, YU CJ, HSUEH PR, CHIEN JY. Treatment outcomes and relapse in patients with *Mycobacterium avium*-intracellulare complex pulmonary disease. *Microbiol Spectr*. 2023;11(5).
36. KURZ SG, ZHA BS, HERMAN DD, HOLT MR, DALEY CL, RUMINJO JK, et al. Summary for Clinicians: 2020 Clinical Practice Guideline Summary for the Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(9):1033-9.

Correspondencia a:

Dr. Daniel Ramos Soto
Instituto Nacional del Tórax
Avda. José M. Infante 717, Providencia.
Santiago, Chile.
Email: diramoss@gmail.com