



## MESA 2

# Patógenos emergentes en fibrosis quística: ¿hasta qué punto deben preocuparnos?

R. Cantón, A. Fernández-Olmos y E. Gómez G. de la Pedrosa

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBER de Investigación en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

## Resumen

En los últimos años se ha producido un aumento del aislamiento de nuevos patógenos en los pacientes con fibrosis quística. Este hecho se debe en parte a la aplicación de los métodos de microbiología molecular en la identificación de los microorganismos y al posible efecto de selección del tratamiento antimicrobiano. En general se produce en pacientes de mayor edad y peor función respiratoria, sin que exista una clara relación con el deterioro de la función pulmonar ya que en muchas ocasiones se aíslan de forma transitoria junto con los patógenos clásicos. Destacan los bacilos gram-negativos (*Achromobacter xylosoxidans*, *Herbaspirillum*, *Pandoraea* e *Inquilinus*), anaerobios estrictos, algunas especies de hongos como *Scedosporium prolificans* u otros de localización incierta (*Pneumocystis jiroveci*). También deben incluirse bajo este epígrafe a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina o determinadas estirpes mutirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa*.

## Introducción

Los patógenos bacterianos que tradicionalmente se han asociado al deterioro de la función pulmonar en el paciente con fibrosis quística (FQ), *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, en menor medida, *Haemophilus influenzae*, continúan teniendo esta consideración. Otros microorganismos, *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas maltophilia*, se incluyen entre los patógenos con importancia creciente, si bien su incidencia es variable y en algunos centros se mantienen constantes desde hace años<sup>1</sup>. Junto a ellos, y con el avance de las técnicas fenotípicas y, sobre todo, el desarrollo de los nuevos métodos de microbiología

molecular, el número de microorganismos identificados en las secreciones respiratorias en la FQ ha ido en aumento<sup>2,3</sup>. El presumible impacto de la introducción de técnicas de espectrofotometría de masas en los laboratorios de microbiología tendrá también una influencia en el reconocimiento de nuevos microorganismos. Todos ellos reciben la denominación de patógenos emergentes aunque su importancia clínica no está definida en todos los casos. Asimismo, bajo esta consideración se deben también agrupar a los microorganismos tradicionales que han adquirido mecanismos de resistencia relevantes que dificultan su manejo desde el punto de vista del tratamiento antimicrobiano o factores de virulencia que les hace ser más agresivos. Entre estos últimos se incluye *S. aureus* resistente a la meticilina (SARM) o determinadas estirpes de *P. aeruginosa*. También se ha señalado la relevancia creciente de las micobacterias atípicas, los microorganismos anaerobios estrictos, algunas especies de hongos filamentosos u otros de localización incierta como *Pneumocystis jiroveci*<sup>4-8</sup>.

## El proceso de colonización broncopulmonar en la fibrosis quística

Se han establecido diferentes modelos de colonización de la vía aérea en la FQ entre ellos la afectación de procesos fisiológicos que facilitan la eliminación de los microorganismos que alcanzan el tracto respiratorio inferior, la alteración de las defensinas o péptidos naturales con actividad antibiótica o la formación de receptores específicos que dificultan el aclaramiento bacteriano. También se produce una alteración de la respuesta inflamatoria y de regulación de la respuesta inmune innata y adaptativa<sup>9</sup>. La patogenia implica un círculo vicioso recurrente con liberación de mediadores

proinflamatorios y respuesta bronquial neutrofílica incontrolada, que conduce a la lesión progresiva de la vía aérea.

El crecimiento de los microorganismos en la FQ es “epimucoso” (por encima de la mucosa respiratoria). El efecto patógeno se ejerce por un aumento local de la carga bacteriana y por el efecto inflamatorio que condicionan sin que se produzca una agresión directa o invasión de tejidos adyacentes. Este proceso se denomina *colonización patogénica*. Se desarrolla en el contexto de las infecciones bacterianas crónicas y se ha estudiado esencialmente con *P. aeruginosa*<sup>10</sup>. Con los patógenos emergentes no siempre se demuestra una colonización crónica y es difícil establecer su relación con el deterioro pulmonar ya que en la mayoría de los casos acompañan a los microorganismos clásicos<sup>2,3</sup>. Asimismo, existe escasa información de los recuentos bacterianos que alcanzan en el árbol bronquial y la respuesta inflamatoria que ejercen y son pocos los estudios con un seguimiento prolongado<sup>6</sup>. Tampoco existen estudios específicos de su participación en la formación de biopelículas, estructura habitual de crecimiento en la FQ. No obstante, se ha demostrado que pueden liberar productos que dañan directamente el epitelio respiratorio por lo que podrían actuar como coadyuvantes del deterioro de la función pulmonar.

## Bacilos gramnegativos

A este grupo pertenece la mayoría de los patógenos emergentes en FQ. Algunos podrían considerarse clásicos, como *S. maltophilia* o *B. cepacia* complex. El primero se aísla con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad, peor función pulmonar y colonizados con *P. aeruginosa*. Mientras que en los adultos es difícil de erradicar debido a su desarrollo crónico, su presencia en los niños suele ser transitoria<sup>11</sup>. La incidencia de *B. cepacia* complex podría haberse estabilizado en los últimos años<sup>1</sup>. Recientemente se han sumado a este complejo otras especies, entre ellas *B. contaminans* y *B. lata*. Entre las que forman parte clásicamente del complejo des-

taca *B. cenocepacia*, caracterizada por una gran transmisibilidad y virulencia, y en menor medida *B. multivorans*<sup>12,13</sup>. Presentan un perfil de multirresistencia amplio, incluyendo la colistina. Otra especie del género *Burkholderia* no pertenecientes a este complejo pero detectadas en estos pacientes son *B. gladioli* y *B. fungorum*. La primera es un patógeno importante asociado al deterioro pulmonar y a complicaciones postrasplante. Cercanas a ellas se encuentran diferentes especies del género *Ralstonia* y *Alcaligenes* (tabla I). Su importancia clínica en la FQ es incierta ya que la mayoría son patógenos de plantas y suelen aislarse esporádicamente. En ocasiones se ha demostrado su adquisición en el hospital y el deterioro de la función pulmonar. Es de resaltar que en muchos casos su identificación se produce al aplicar los nuevos métodos moleculares en cepas previamente adscritas al género *Burkholderia*<sup>12</sup>.

Otro microorganismo habitual es *Achromobacter xylosoxidans*. Al igual que *S. maltophilia* se aísla en pacientes adultos y función pulmonar deteriorada, aunque es frecuente su persistencia en el tiempo. Recientemente se ha comunicado el aislamiento de *Herbaspirillum*, *Pandora* e *Inquilinus* sin que exista un consenso acerca de su valor patógeno<sup>3</sup>. En la tabla I se recogen otros bacilos patógenos gramnegativos encontrado ocasionalmente en estudios de colonización bronquial y faríngea en los pacientes con FQ.

## Patógenos emergentes con resistencia a los antimicrobianos

Algo más del 50% de los pacientes con FQ suelen estar colonizados por *S. aureus*, siendo en algunas series cerca del 25% resistentes a la meticilina<sup>1</sup>. En la actualidad, SARM debe considerarse como un patógeno emergente en FQ sobre todo a aquellas cepas productoras de leucocidina de Pantón Valentine (PVL) asociadas a clones comunitarios y que provocan neumonías necrotizantes. Su incidencia es por el momento escasa pero en los casos en los que se han encontrado en FQ se presentan en pacientes con infiltrados

Tabla I Patógenos emergentes en fibrosis quística

Grupo/Microorganismos	Colonización	
	Esporádica	Crónica
<b>Bacilos gramnegativos</b>		
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	+++	+++
<i>Burkholderia cepacia</i> complex	+++	+++
<i>Burkholderia</i> spp. ( <i>B. gladioli</i> , <i>B. fungorum</i> )	++	+
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	+	++
<i>Ralstonia</i> ( <i>R. picketti</i> , <i>R. solacearum</i> , <i>R. paucula</i> , <i>R. mannitolitica</i> , <i>R. gilardii</i> y <i>R. taiwanensis</i> )	++	-/+
Otros ( <i>Alcaligenes eutropha</i> , <i>Bordetella hinzii</i> , <i>Comamonas testosteroni</i> , <i>Chryseobacterium</i> spp., <i>Moraxella osloensis</i> , <i>Xanthomonas</i> spp.)	+	-
<b>Microorganismos anaerobios</b>		
<i>Prevotella</i> spp., <i>Veillonella</i> spp., <i>Propionibacterium</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp.	+	++
<b>Hongos filamentosos</b>		
<i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Penicillium emersonii</i> , <i>Acrophialophora fusispora</i>	++	-/+
<b>Levaduras</b>		
<i>Wangiella (Exophiala) dermatitidis</i>	+	+
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	+	++

pulmonares con lesiones cavitadas y con disfunción pulmonar<sup>14</sup>. Bajo este epígrafe también debe incluirse a los clones de *P. aeruginosa* hipertransmisibles o aquellos que presentan mecanismos de resistencia ya que restringen enormemente las posibilidades terapéuticas como la producción de carbapenemasas o la resistencia a colistina.

## Otros patógenos emergentes

Recientemente se ha destacado la posible importancia de los microorganismos anaerobios estrictos en la FQ, raramente buscados en las secreciones respiratorias, y su posible efecto coadyuvante del deterioro pulmonar<sup>5</sup>. No obstante este papel es difícil de asignar debido al gran número de especies encontradas y la dificultad de establecer criterios para diferenciarlas de aquellas que pertenecen a la microbiota saprofita del tracto respiratorio. Entre ellas destacan *Prevotella*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, y *Actinomyces* spp.

El aislamiento de micobacterias no tuberculosas ha aumentando en los últimos años en los pacientes con FQ, pero su impacto real en el deterioro pulmonar es aún desconocido. Las más comunes son *Mycobacterium avium complex* y *M. abscessus*. Los pacientes con cultivos positivos para estos microorganismos son generalmente de más edad, tienen mayor frecuencia de colonización por *S. aureus* y menor por *P. aeruginosa* que aquellos con cultivos negativos. También se han aislado hongos filamentosos de manera persistente en estos pacientes<sup>7,8</sup>. *P. jiroveci* se aísla de manera esporádica o persistente en las secreciones respiratorias del paciente con FQ. Su prevalencia puede llegar a suponer un 20%. Es de resaltar su presencia en los pacientes con tratamiento con azitromicina y la ausencia de neumonía como en los inmunodeprimidos o con HIV<sup>4</sup>.

## Conclusiones

En los últimos años ha aumentado el aislamiento de los denominados patógenos emergentes en los pacientes con FQ. Suelen ser multirresistentes y se aíslan en pacientes multitratados, de mayor edad y con peor función pulmonar. Aunque en algunos casos se aíslan crónicamente y se evidencia una importante respuesta inflamatoria faltan aún estudios prospectivos que establezcan su papel real en el deterioro de la función pulmonar.

## Bibliografía

1. Cystic Fibrosis Foundation. 2008. Cystic Fibrosis Foundation 2007 annual data report. Bethesda, Md.
2. Beringer PM, Appleman MD. Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiologic and clinical features. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6:545-50.
3. Davies JC, Rubin BK. Emerging and unusual gram-negative infections in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:312-21.
4. Montes-Cano MA, de la Horra C, Dapena FJ, Mateos I, Friaza V, Respaldiza N, Muñoz-Lobato F, Medrano FJ, Calderon EJ, Varela JM. Dynamic colonisation by different *Pneumocystis jirovecii* genotypes in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2007; 13:1008-11.
5. Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, Patrick S, Döring G, Muhlebach MS, et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:995-1001.
6. Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonardi S, La Rosa M. Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28:191-5.
7. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. *Br Med Bull*. 2009;89:93-110.
8. Pihet M, Carrere J, Cimon B, Chabasse D, Delhaes L, Symoens F, Bouchara JP. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis—a review. *Med Mycol*. 2009;47:387-97.
9. Elizur A, Cannon CL, Ferkol TW. Airway inflammation in cystic fibrosis. *Chest*. 2008;133:489-95.
10. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:690-703.
11. Valdezate S, Vindel A, Maiz L, Baquero F, Escobar H, Cantón R. Persistence and variability of *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis patients, Madrid, 1991-1998. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:113-22.
12. Lynch JP 3rd. *Burkholderia cepacia* complex: impact on the cystic fibrosis lung lesion. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:596-610.
13. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995-2005. *Chest*. 2009 Jun 8 [Epub ahead of print].
14. Dasenbrook EC, Merlo CA, Diener-West M, Lechtzin N, Boyle MP. Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:814-21.