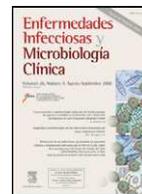


Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

Colonización-infección bronquial por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes con fibrosis quística

Bronchial colonization-infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis patients

Fernando Baquero* y Rosa Del Campo

FIBio-RYC, Servicio de Microbiología y Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, CIBERESP, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 10 de febrero de 2009

En el presente número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA coinciden dos trabajos^{1,2} relacionados con la infección bronquial (rara vez del parénquima pulmonar) en pacientes con fibrosis quística, que probablemente constituye el evento con mayor significación pronóstica en estos enfermos. Sin duda, los avances en el diagnóstico microbiológico de la colonización-infección y las nuevas posibilidades en antibioterapia, tanto en cuanto a nuevos fármacos como, sobre todo, por las nuevas formas galénicas que permiten una dosificación por vía aerosolterapia han contribuido decisivamente a mejorar la calidad y la expectativa de vida de estos enfermos. El concepto de colonización-infección es crítico para comprender el proceso patogénico de esta enfermedad. Pese a las altísimas concentraciones de microorganismos en las vías aéreas, rara vez los enfermos de fibrosis quística desarrollan infección parenquimatosa. Se puede producir bronquiolitis, inflamación intersticial y fibrosis, pero es rara una neumonía intraalveolar organizada³ y, por supuesto, la bacteriemia es excepcional. Ésta es la paradoja de la infección en el fibrótico quístico: estos enfermos son extraordinariamente resistentes a la infección y, sin embargo, la colonización-infección crónica acaba por producir reacciones inflamatorias de tal naturaleza que la función pulmonar acaba por reducirse a límites críticos. Como se ha comentado, la invasividad tisular o bacteriemia causada por las bacterias más comunes en la colonización bronquial, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*, son totalmente excepcionales^{4,5}. Hay algunos casos descritos de bacteriemia por organismos infrecuentes del género *Burholderia*^{6,7} o *Pandorea*⁸. La escasa invasividad de estos microorganismos está relacionada con la propia causa de la enfermedad: la mutación del gen *CFTR* impide la internalización de las bacterias en el epitelio y, al quedarse fuera, el sistema inmunitario no puede eliminarlas. De

hecho, la relativa alta incidencia de enfermos con fibrosis quística en la población humana no podría explicarse sin el concurso de alguna selección positiva para la mutación *CFTR* (¿incluso para heterocigotos?) en nuestros ancestros, que estarían quizá más protegidos frente a infecciones invasivas. El resultado en nuestros días es la facilitación de una colonización-infección crónica, pero sin invasión del parénquima pulmonar. La reducción en la probabilidad invasiva también debe relacionarse con un proceso de atenuación microbiana, típica de la infección crónica, y de la organización en *biofilms*, estructuras poco invasivas pero muy inmunogénicas. Se podría inducir de esta hipótesis que la infección invasiva por *S. aureus* en el fibrótico quístico podría ocurrir en presencia de un fallo inmunitario y, de hecho, se ha dado en uno de los escasísimos casos referidos en la literatura, en el contexto de corticoterapia agresiva durante el intento de control de aspergilosis pulmonar alérgica⁹. Podría presumirse que el riesgo también podría darse en el curso de la terapia inmunosupresora que rodea al trasplante pulmonar. En el mismo sentido, una de las limitaciones teóricas de las terapias *antibiofilm* es, además, la posibilidad de estimular el desarrollo de células planctónicas sobre células sésiles y, por lo tanto, incrementar la patogenicidad invasiva. En conclusión, fuera de algunas situaciones excepcionales, las enfermedades relacionadas con *S. aureus* en la fibrosis quística son las consecuencias, esencialmente proinflamatorias, de la colonización-infección bronquial. En consecuencia, la acción de la terapia antibiótica tiene como objetivo principal reducir la densidad estafilocócica, con el objeto de disminuir la inmunogenicidad patogénica; se asume implícitamente que siempre la terapia será suficientemente ineficaz para asegurar la inmunogenicidad protectora.

En las anteriores condiciones, ¿cuál es la significación de las cepas de *S. aureus* con resistencia a meticilina (SARM)?; ¿cuál es su diferencia respecto a cepas no resistentes (SASM)? Por supuesto, la adquisición de SARM como estafilococo primocolonizador dependerá de su prevalencia en el entorno del niño con

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: baquero@bitmailer.net (F. Baquero).

fibrosis quística. Girón et al¹ muestran que los pacientes colonizados por SARM tenían mayor edad, peor función pulmonar y puntuaciones radiológicas y clínicas, así como mayor número de exacerbaciones, que los enfermos con SASM. La cuestión es hasta qué punto esa asociación es debida a una mayor actividad patogénica de SARM, o bien a que SARM se adquiere tardíamente, en enfermos ya muy tratados, enfermos que por la patocronia del proceso se encuentran con valores funcionales respiratorios más deteriorados. Es incluso posible que la adquisición de SARM pueda deberse a una situación de previa debilitación, eventualmente debida a otros microorganismos, como *P. aeruginosa*. Dasenbrook et al¹⁰ encuentran que el deterioro de la función pulmonar (FEV₁) es ligeramente más rápido con cepas SARM en pacientes de 8-21 años, aunque no clínicamente significativo. Recientemente se ha puesto de manifiesto que la presencia de SARM parece relacionarse con una enfermedad pulmonar más severa que la observada en pacientes con SASM, lo que conlleva hospitalizaciones más prolongadas¹¹. En todo caso, si realmente hay una mayor virulencia de SARM con respecto a SASM en la fibrosis quística, los mecanismos son escasamente conocidos. Se ha indicado una mayor persistencia de SARM respecto a SASM¹⁰ y un posible efecto de la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV), con incremento de la actividad inflamatoria peribronquial¹². Sin embargo, al menos en nuestro medio (Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Ramón y Cajal de Madrid) y también en hospitales de Estados Unidos, ninguna de las cepas SARM aisladas de fibróticos quísticos portan los genes *PLV*^{13,14}. Además, la localización de la mayor parte de las células de *S. aureus* en el árbol bronquial del fibrótico quístico no es en la superficie epitelial, sino que más bien el organismo está relacionado con el conjunto particulado de moco endobronquial con restos de células descamadas e inflamatorias¹⁵. Por otra parte, las posibilidades de comparación de la situación clínica en enfermos de fibrosis quística con SARM y SASM son más que dudosas en la mayor parte de los casos, ya que, si se sigue durante suficiente tiempo a los pacientes, se podrá constatar que la mayor parte de los enfermos con SARM también tienen SASM. De hecho, la primoinfección por SARM es muy infrecuente; lo habitual es la adquisición de SASM que posteriormente evoluciona o es remplazado por SARM. En la serie de pacientes analizados en nuestro hospital, se ha observado que el 75% de los colonizados-infectados por SARM (13 de 18) tuvieron en algún momento de su evolución, de forma simultánea, SARM y SASM¹⁶. Considerando las limitaciones del muestreo, la presencia de ambos tipos de organismos debe ser, de hecho, muy frecuente. En conclusión, no son evidentes las razones por las cuales SARM debería ser más virulento que SASM en la infección pulmonar de la fibrosis quística.

Los mecanismos de adquisición de SARM en el fibrótico quístico es un tema de interés. La percepción inmediata es que las cepas de SARM deberían poseer ventajas selectivas sobre las de SASM, a causa de su frecuente resistencia múltiple a antibióticos y, en particular, a betalactámicos (como ceftazidima, aztreonam, carbapenemes, cefalexina o flucloxacilina), fluoroquinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino) y macrólidos (eritromicina y claritromicina), frecuentemente utilizados en la terapia de la fibrosis quística. Además, los SARM aislados de pacientes con fibrosis quística son significativamente más resistentes a clindamicina que los de otros orígenes¹⁴. En ésta hipótesis selectiva, los SARM deberían reemplazar a los SASM. Como hemos visto anteriormente, este reemplazamiento no parece ocurrir en muchos casos; no sólo SARM y SASM frecuentemente coexisten en el mismo enfermo, sino que enfermos con SARM pasan a poseer SASM en una frecuencia similar que los enfermos con SASM adquieren SARM¹⁶. Estas observaciones indican que la antibioterapia que seleccionaría SARM no es suficientemente efectiva para la erradicación de SASM. Por supuesto, la falta de

erradicación por antibióticos de poblaciones bacterianas sensibles no es la excepción, sino la regla en la terapia de la infección bronquial en la mucoviscidosis.

Una cuestión importante es si la adquisición de SARM en fibróticos quísticos ocurre con una frecuencia mayor que la que correspondería a la situación epidemiológica de SARM en su entorno, en cuyo caso se podría deducir una mayor capacidad de SARM (o de algunos clones específicos dentro de SARM) para la colonización. En los últimos años, se ha evidenciado un aumento de la prevalencia de SARM en todo tipo de pacientes de diferentes países y continentes. Estudios epidemiológicos han permitido conocer que la causa principal de este aumento es un tipo de SARM característico de sujetos de la comunidad sin contacto hospitalario (CA-SARM), muy diferente del clásico SARM adquirido en el hospital mediante una infección nosocomial (HA-SARM). CA-SARM es un microorganismo muy agresivo e invasivo y se caracteriza por contener elementos *SCCmec* tipo IV o V, frecuentemente portan los genes *LPV* e incluso otros factores de virulencia¹⁷⁻¹⁹. Generalmente CA-SARM se asocia al pulstipo denominado USA300, diseminado por todo el mundo, y que se corresponde con el complejo clonal CC8.

No todos los SASM son capaces de transformarse en SARM, ya que aunque se han descrito varios tipos de *SCCmec* (I, Ia, II, III, IV, IVa, V), éstos sólo se introducen (o se introdujeron) en determinados clones de SASM que posteriormente se han descrito por todo el mundo²⁰. Varios de estos clones se denominaron epidémicos (ESARM) o pandémicos y se asociaron a brotes de infecciones hospitalarias. Entre ellos se encuentran los clones EMRSA-15 (ST22), EMRSA-16 (ST36), clon pediátrico (ST5, CC5) y, por supuesto, el clon ibérico (ST247). En España, la mayoría de los brotes de SARM detectados entre los años 1989 y 1995 fueron producidos por el denominado clon Ibérico²¹, pero después su prevalencia ha ido disminuyendo, y en la actualidad fue sustituido por otros clones²².

Respecto de los clones de SARM que colonizan-infectan a los pacientes con fibrosis quística, varios estudios han reflejado un origen de tipo hospitalario (HA-SARM)¹³⁻¹⁴, aunque también se han descrito CA-SARM en estos pacientes¹². En una publicación reciente de nuestro grupo, se analizaron 93 aislados de SARM procedentes de 18 enfermos con fibrosis quística a lo largo de varios años (1994–2006), y ha demostrado, mediante MLST, que el 67% de las cepas corresponden al clon internacional HA-SARM-ST228-CC5-*SCCmecI*, que compartían 12 de los 18 pacientes estudiados. Las cepas aisladas de dicho clon ST228 poseen una gran capacidad para la formación in vitro de *biofilms*¹⁶. La capacidad de crecimiento en *biofilm* se ha detectado en varios clones de SARM²³.

Curiosamente, en otra importante publicación sobre SARM en fibrosis quística de Estados Unidos¹⁴, el 64% de los aislados también pertenecía a HA-SARM-CC5, aunque en este caso el tipo de *SCCmec* era el II. Se podría apuntar a que el complejo clonal CC5, formado a partir del clon pediátrico (ST5-IV), estaría particularmente adaptado a la colonización bronquial o bien se trataría de una diseminación por contacto entre pacientes o a partir de una fuente común, como podría ser el propio hospital donde los enfermos de fibrosis quística pasan consulta. En todo caso, es importante que el complejo clonal CC5 probablemente sea el grupo de SARM más extendido en España, según el estudio GEIH/GEMARA (Rodríguez-Baño, sometido para publicación); Vindel et al²² han detectado el ST228-*SCCmecI* (del complejo CC5) en el 11,5% de los aislamientos. En cualquier caso, nuestras cepas de SARM no pueden considerarse CA-SARM-LPV, que típicamente poseen *SCCmecIV* y han sido recientemente descritos en España²⁴.

Uno de los problemas que presenta la detección de SARM en el fibrótico quístico es que pueden presentar formas de crecimiento

anómalas como las denominadas *small colony variants* (SCV), con un crecimiento mucho más lento de lo esperado y morfologías atípicas. Generalmente, SARM con fenotipo SCV conlleva infecciones persistentes con gran resistencia antibiótica y con tratamientos previos con cotrimoxazol. La prevalencia de SCV publicada por Vergison et al²⁶ fue del 4,2% y del 17% en el trabajo realizado por Besier et al²⁷. Las SCV representan subpoblaciones de crecimiento lento (requieren unas 48-72 h de incubación) que en los medios convencionales, como agar sangre o agar chocolate, crecen en forma de colonias puntiformes, no hemolíticas ni pigmentadas. El medio selectivo de manitol agar sal permite su crecimiento y es de gran utilidad en fibrosis quística para el aislamiento de estos morfotipos en muestras respiratorias. Son formas auxótrofas para distintos factores de crecimiento como tiamina, timidina, menadiona o hemina, precursores todos ellos de los componentes de la cadena de transporte de electrones, con lo cual ésta se interrumpe y, como consecuencia, no se puede realizar el transporte de aminoglucósidos dentro de la célula, con lo que aparece resistencia²⁸. Además, presentan la habilidad de revertir a su fenotipo normal y la de permanecer intracelularmente protegiéndose de las defensas del huésped y de la terapia antimicrobiana. Por todo ello, siempre hay que sospechar la existencia de SCV en infecciones persistentes que no responden a un tratamiento antibiótico adecuado.

Es muy posible que la adquisición de SARM se produzca más frecuentemente en fibróticos quísticos bajo tratamiento antibiótico selectivo, con frecuente hospitalización, particularmente en cuidados intensivos (uso de líneas intravenosas), contacto con otros enfermos portadores y en las primeras tres décadas de la vida²⁵, según indica el gráfico de Oliver et al². Probablemente la única peculiaridad de la colonización-infección por SARM en enfermos de fibrosis quística sea una mayor dificultad para la reducción de su número absoluto de células en el árbol bronquial mediante el uso de antibióticos y, por lo tanto, de la reducción de su capacidad inmunogénica-patogénica. En este sentido, la contribución de los laboratorios de microbiología, mediante una metodología adaptada a las necesidades de esta enfermedad², es crítica para la detección y la prevención de este nuevo problema que complica el pronóstico de la enfermedad mucoviscidótica.

Agradecimientos

Los autores quieren agradecer muy especialmente a los Dres. Auxiliadora Molina, Luis Máiz y Adelaida Lamas su contribución científica y colaboración. Rosa del Campo posee un contrato de Investigador Miguel Servet del Instituto de Salud Carlos III (FIS 05/137). El Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Ramón y Cajal pertenece al CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Bibliografía

- Girón RM, Buendía B, Pinedo C, Casanova A, Hoyos N, Ancochea J. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en pacientes adultos con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009.
- Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009.
- Mark EJ, Ruangchira-Urai R. Bronchiolitis interstitial pneumonitis: a pathologic study of 31 lung biopsies with features intermediate between bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and usual interstitial pneumonitis, with clinical correlation. *Ann Diagn Pathol.* 2008;12:171-80.
- Fahy JV, Keoghlan MT, Crummy EJ, FitzGerald MX. Bacteraemia and fungaemia in adults with cystic fibrosis. *J Infect.* 1991;22:241-5.
- McCarthy MM, Rourke MH, Spock A. Bacteremia in patients with cystic fibrosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1980;19:746-8.
- Kazachkov M, Lager J, LiPuma J, Barker PM. Survival following *Burkholderia cepacia* sepsis in a patient with cystic fibrosis treated with corticosteroids. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:338-40.
- Ratnalingham RA, Peckham D, Denton M, Kerr K, Conway S. *Stenotrophomonas maltophilia* bacteraemia in two patients with cystic fibrosis associated with totally implantable venous access devices. *J Infect.* 2002;44:53-5.
- Johnson LN, Han JY, Moskowitz SM, Burns JL, Qin X, Englund JA. *Pandoraea* bacteremia in a cystic fibrosis patient with associated systemic illness. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:881-2.
- Aebischer CC, Schöni MH. Cystic fibrosis: current therapy. Allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). *Schweiz Med Wochenschr Suppl.* 2000;122: S53-4.
- 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 [en prensa].
- Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA, et al. Presence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lower lung function. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:513-8.
- Elizur A, Orscheln RC, Ferkol TW, Atkinson JJ, Dunne Jr. WM, Buller RS, et al. Pantón-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* lung infection in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 2007;131: 1718-25.
- Molina A, Del Campo R, Máiz L, Morosini MI, Lamas A, Baquero F, et al. High prevalence in cystic fibrosis patients of multiresistant hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST228-SCCmecI capable of biofilm formation. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:961-7.
- Glikman D, Siegel JD, David MZ, Okoro NM, Boyle-Vavra S, Dowell ML, et al. Complex molecular epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates from children with cystic fibrosis in the era of epidemic community-associated methicillin-resistant *S. aureus*. *Chest.* 2008;133: 1381-7.
- Ulrich M, Herbert S, Berger J, Bellon G, Louis D, Múnker G, et al. Localization of *Staphylococcus aureus* in infected airways of patients with cystic fibrosis and in a cell culture model of *S. aureus* adherence. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1998; 19:83-91.
- Molina A. Epidemiología y estructura poblacional de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en pacientes con fibrosis quística [tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2008.
- Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2008;16:361-9.
- Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, Borchardt SM, Boxrud DJ, Etienne J, et al. Comparison of community- and health care associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *JAMA.* 2003;290:2976-84.
- Baba T, Takeuchi F, Kuroda M, Yuzawa H, Aoki K, Oguchi A, et al. Genome and virulence determinants of high virulence community-acquired MRSA. *Lancet.* 2002;359:1819-27.
- Crisóstomo MI, Westh H, Tomasz A, Chung M, Oliveira DC, De Lencastre H. The evolution of methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*: similarity of genetic backgrounds in historically early methicillin-susceptible and -resistant isolates and contemporary epidemic clones. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:9865-70.
- Dominguez MA, De Lencastre H, Linares J, Tomasz A. Spread and maintenance of a dominant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) clone during an outbreak of MRSA disease in a Spanish hospital. *J Clin Microbiol.* 1994; 32:2081-7.
- Vindel A, Trincado P, Gomez E, Cabrera R, Boquete T, Sola C, et al. Prevalence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Spanish hospitals between 1996 and 2002. *J Clin Microbiol.* 2006;44:266-70.
- O'Neill E, Pozzi C, Houston P, Smyth D, Humphreys H, Robinson DA, et al. Association between methicillin susceptibility and biofilm regulation in *Staphylococcus aureus* isolates from device-related infections. *Clin Microbiol.* 2007;45:1379-88.
- Cercenado E, Cuevas O, Marín M, Bouza E, Trincado P, Boquete T, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Pantón-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008;61: 143-9.
- Nadesalingam K, Conway SP, Denton M. Risk factors for acquisition of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005;4:49-52.
- Vergison A, Denis O, Deplano A, Casimir G, Claeys G, DeBaets F, et al. National survey of molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in Belgian cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:893-9.
- Besier S, Smaczny C, Von Mallinckrodt C, Krahl A, Ackermann H, Brade V, et al. Prevalence and clinical significance of *Staphylococcus aureus* small-colony variants in cystic fibrosis lung disease. *J Clin Microbiol.* 2007; 45:168-72.
- Proctor RA, Peters G. Small colony variants in staphylococcal infections: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Infect Dis.* 1998;27:419-22.