Contaminación microbiana de dispositivos de nebulización de anfotericina B liposomal en pacientes trasplantados pulmonares

Microbial contamination of liposomal amphotericin B nebuliser devices in lung transplant patients

El Procedimiento Microbiológico número 61 de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) titulado «Métodos microbiológicos para la monitorización de la limpieza, desinfección y esterilización de dispositivos médicos» se centra en los dispositivos médicos reutilizables calificados de semicríticos o de riesgo medio; aquellos que entran en contacto con las mucosas sin penetrar en tejidos estériles y que precisan de, al menos, una desinfección de alto nivel. En este sentido, nos gustaría mostrar un estudio relativo a la contaminación microbiana de aparatos de nebulización de anfotericina B liposomal en trasplantados pulmonares.

Los nebulizadores son dispositivos para la administración de un fármaco a través de la vía respiratoria mediante aerosoles. En el contexto del trasplante pulmonar, la profilaxis con anfotericina B nebulizada, de administración domiciliaria, es eficazmente utilizada para la prevención de la infección por *Aspergillus* spp.[1]. Estos equipos son una fuente potencial de infecciones en caso de contaminación microbiana[2]. Existen pocos estudios que evalúen la incidencia de contaminación microbiana en nebulizadores y su repercusión clínica[3], especialmente en el trasplante pulmonar[4]. También, falta consenso en la estandarización de los procedimientos de limpieza y desinfección; así como de los controles microbiológicos de estos dispositivos[5]. El objetivo del estudio es estimar la prevalencia de contaminación microbiana en sistemas de nebulización de anfotericina B utilizados por trasplantados pulmonares, y evaluar su impacto en la microbiología del paciente.

Todos los pacientes al inicio de la profilaxis eran instruidos en una apropiada limpieza y desinfección del nebulizador (lavado con cepillo, agua y jabón e inmersión en solución de hipoclorito sódico al 1%). Tras el trasplante, los pacientes se visitaban cada mes durante el primer año, cada 2 meses el segundo y cada 3-4 meses posteriormente. En estas visitas se les realizaba cultivo de esputo si el paciente expectoraba y, además, ocasionalmente, fibrobroncoscopia.

Durante los años 2012, 2013 y 2014 se muestrearon los equipos de nebulización de una cohorte de trasplantados pulmonares. Se estudiaron 75 cultivos de 71 pacientes; 42 varones, con una edad media de 49 años (rango: 5-64 años), y 29 mujeres, con una edad media de 51 años (22-66 años). Se recogieron muestras de la pipeta, el reservorio y la tubuladura del dispositivo. La mediana del tiempo entre el trasplante y la recogida de la muestra es de 666 días (rango: 68-1.470 días). Adicionalmente, se revisaron los resultados de los cultivos de muestras respiratorias recogidas los 3 meses anteriores y posteriores al muestreo del nebulizador.

Se detectó contaminación microbiana en el 53,3% de los nebulizadores (tabla 1). La tasa de contaminación fue significativamente mayor en la pipeta y el reservorio (50,7%) en comparación con la tubuladura del dispositivo (11,5%) ($p < 0{,}005$). No se aisló *Pseudomonas aeruginosa* en ningún nebulizador.

A pesar de los hallazgos microbianos, solo en uno de los 71 pacientes a estudio (1,4%) existió correspondencia entre el microorganismo aislado en el nebulizador y el aislado en muestras respiratorias. En este caso, *Proteus mirabilis* se aisló en 2 esputos 14 y 24 días después de su correspondiente hallazgo en el nebulizador.

Tabla 1
Microorganismos aislados en los nebulizadores

Dispositivos de nebulización estudiados (75)	Número	Porcentaje (IC 95%)
Negativos	35	46,7% (35,1-58,6%)
Positivos[a]	40	53,3% (41,4-64,9%)
Bacilo gram-negativo no fermentador	33	50,8%
Pseudomonas spp. (no *P. aeruginosa*)	19	–
Acinetobacter baumannii	2	–
Acinetobacter spp.	4	–
S. maltophilia	2	–
Otros[b]	6	
Enterobacteria	14	21,5%
Enterobacter spp.	7	–
K. pneumoniae	1	–
P. mirabilis	1	–
S. marcescens	1	–
Otros[c]	4	–
Flora gram-positiva	11	16,9%
Estafilococo plasmo-coagulasa	4	–
negativo	1	–
Streptococcus spp.	2	–
S. aureus	4	–
Bacillus spp.		
Hongo filamentoso (Penicillium)	2	3,1%
Levadura	4	6,2%
Candida spp.	3	–
Rhodotorula	1	–
Micobacteria atípica (M. mucogenicum)	1	1,5%
Total microorganismos aislados	65	–

[a] En 16 dispositivos el cultivo resultó polimicrobiano.
[b] *Roseomonas* spp., *Shewanella* spp., *Sphingomonas* spp., *Ochrobactrum* spp.
[c] *Aeromonas* spp., *Pantoea* spp.

Existen pocos trabajos similares al que presentamos aquí, donde estimamos la prevalencia de contaminación microbiana en sistemas de nebulización de anfotericina B utilizados por trasplantados pulmonares. En un estudio previo de 2005[4], la adhesión de los pacientes al protocolo de limpieza y desinfección fue bajo, del 39%. Tras estos hallazgos se intensificó la educación del paciente en relación al cuidado del dispositivo de nebulización.

El Procedimiento Microbiológico mencionado, destaca la magnitud del problema de la infección nosocomial asociada a dispositivos semicríticos y la insuficiente vigilancia a la que están sometidos. También, recomienda encarecidamente la realización de cultivos microbiológicos periódicos como parte del control de calidad del proceso de limpieza y desinfección. No obstante, este documento no revisa los dispositivos de terapia nebulizada, de administración domiciliaria en algunos contextos clínicos como la fibrosis quística o el trasplante pulmonar, que requieren también las mismas consideraciones.

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, creemos que este trabajo evidencia la necesidad de estandarizar unos mecanismos apropiados para la desinfección de los aparatos de nebulización. En esta línea, consideramos también necesario la protocolización de controles microbiológicos exhaustivos en estos dispositivos para evaluar este proceso; especialmente en trasplantados pulmonares y otros pacientes inmunológicamente comprometidos.

Bibliografía

1. Peghin M, Monforte V, Martin-Gomez MT, Ruiz-Camps I, Berasategui C, Saez B, et al. 10 years of prophylaxis with nebulized liposomal amphotericin B and the changing epidemiology of *Aspergillus* spp. infection in lung transplantation. Transpl Int. 2016;29:51–62.
2. Koss JA, Conine TA, Eitzen HE, LoSasso AM. Bacterial contamination potential of sterile, prefilled humidifiers and nebulizer reservoirs. Heart Lung. 1979;8:1117–21.
3. Blau H, Mussaffi H, Mei Zahav M, Prais D, Livne M, Czitron BM, et al. Microbial contamination of nebulizers in the home treatment of cystic fibrosis. Child Care Health Dev. 2007;33:491–5.
4. Monforte V, Román A, Gavaldà J, Bravo C, Rodriguez V, Ferrer A, et al. Contamination of the nebulization systems used in the prophylaxis with amphotericin B nebulized in lung transplantation. Transplant Proc. 2005;37:4056–8.
5. OMalley CA. Device cleaning and infection control in aerosol therapy. Respir Care. 2015;60:917–27.

Miguel Fernández-Huerta[a,*], Roser Escobar[b], Victor Monforte[b] y Virginia Rodriguez[a]

[a] *Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*
[b] *Servicio de Pneumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: miguel.fernandez@vhebron.net
(M. Fernández-Huerta).

https://doi.org/10.1016/j.eimc.2018.04.004
0213-005X/

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Discrepancia en la resistencia genotípica versus fenotípica a rifampicina en *Mycobacterium tuberculosis*. A propósito de un caso

Discrepancy in the genotypic versus phenotypic testing for resistance to rifampicin in Mycobacterium tuberculosis. *A case report*

La tuberculosis (TB) continúa siendo hoy en día un grave problema de salud pública a nivel mundial. Según los últimos datos globales proporcionados por la OMS, en 2016 se produjeron aproximadamente 10,4 millones de casos nuevos y 1,7 millones de muertes debidas a esta enfermedad de transmisión respiratoria. Desde el descubrimiento de los primeros fármacos surgieron cepas resistentes, lo que hizo necesario tratar la enfermedad con una combinación de tuberculostáticos. Se consideran cepas multirresistentes (MR) cuando al menos se detecta resistencia a isoniazida (H) y rifampicina (R). Si estas no se identifican antes del inicio del tratamiento, los pacientes infectados con cepas monorresistentes tienen alto riesgo de desarrollar resistencias adicionales si reciben la terapia estándar[1].

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos permiten la identificación rápida del complejo *M. tuberculosis* (MTBc) a partir de muestras clínicas. Xpert® MTB/RIF (Cepheid®) es un sistema capaz de detectar MTBc y resistencia a R en un plazo de 2 h, con una sensibilidad del 98% en muestras con microscopía positiva y del 67% con microscopía negativa, siendo en ambos casos la especificidad del 99%[2]. La OMS recomendó en 2011 este test molecular como primer paso diagnóstico en países con alta incidencia de TB-MR[3].

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de TB pulmonar resistente a R según Xpert® MTB/RIF (Cepheid®) pero sensible mediante el método fenotípico BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE.

Varón de 50 años de edad, con antecedentes de uso de drogas por vía parenteral, fumador activo, enolismo crónico y hepatitis C crónica.

Desde hace 8 meses refería tos, inicialmente seca y en los últimos días con esputos purulentos, no hemoptoicos. No presentaba fiebre, síndrome constitucional ni contacto aparente con personas con enfermedad respiratoria. En la radiografía de tórax se apreciaba un infiltrado apical derecho (fig. 1) y la baciloscopia de esputo resultó positiva.

Se realizó detección molecular de MTBc mediante Xpert® MTB/RIF (Cepheid®), resultando positiva y se identificó resistencia a R, así como cultivo en medio líquido BD BACTEC™ MGIT™ 960, que detectó crecimiento a los 19 días de incubación. El antibiograma realizado mediante BD BACTEC™ MGIT™ 960 SIRE reveló sensibilidad a H, R, estreptomicina (S) y etambutol (E). Ante la discrepancia se envió la cepa al Grupo de Genética de Micobacterias de la Universidad de Zaragoza para secuenciación de la región determinante de resistencia del gen *rpoB*, detectando la mutación L511P, que explicaría dicha discordancia.

El paciente fue diagnosticado inicialmente de TB pulmonar resistente a R, por lo que se decidió instaurar tratamiento con el siguiente esquema: 2 meses de cuádruple tratamiento (H + Z + E + levofloxacino) y finalizar hasta 12 meses con los 3 primeros. Aunque posteriormente se informó que la mutación que confería resistencia genotípica pero no fenotípica a R era L511P, se mantuvo la misma pauta de tratamiento, evolucionando favorablemente y con cultivo de control negativo al 2.º mes de tratamiento.

El tratamiento de la TB consta de 2 fases: intensiva y de continuación. Esta última persigue evitar recaídas una vez completado el mismo. En esta fase desempeña un papel clave la R, ya que es el fármaco más efectivo por su efecto esterilizante capaz de eliminar los bacilos persistentes responsables de recurrencias. La resistencia aislada a R condiciona, por tanto, el pronóstico de la TB-MR[4].

Según las guías de terapéutica antimicrobiana Mensa y Sanford 2016, en caso de resistencia a R se recomienda tratamiento con H, Z

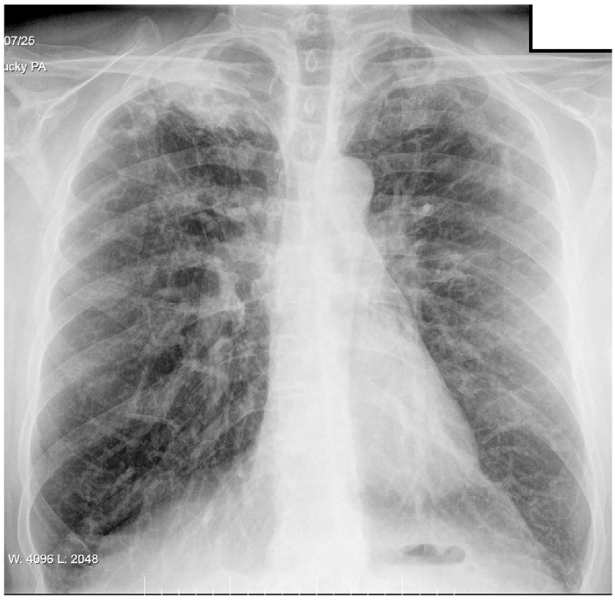

Figura 1. Radiografía posteroanterior de tórax al ingreso: infiltrado apical derecho.