



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Editorial

El papel de los anaerobios en patología infecciosa

The role of anaerobes in infectious diseases

Carmen Betriu y Juan J. Picazo *

Servicio de Microbiología Clínica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Los microorganismos anaerobios constituyen un grupo importante de patógenos bacterianos implicados en la etiología de procesos infecciosos muy diversos. Las especies del género *Clostridium* ocasionan en el hombre cuadros específicos asociados a la producción de toxinas, como el tétanos, el botulismo, la gangrena gaseosa, etc., mientras que el resto de las bacterias anaerobias y a veces también algunas especies de *Clostridium*, causan cuadros inespecíficos. Estas bacterias se encuentran formando parte de la flora microbiana normal del cuerpo humano, especialmente en las membranas mucosas de la cavidad oral, del tracto gastrointestinal y del tracto genitourinario. Las infecciones por anaerobios son en su mayoría de origen endógeno, suelen ser polimicrobianas y mixtas, y se asocian a tasas significativas de morbilidad y mortalidad. El impacto de una terapia empírica adecuada en la evolución de las infecciones por anaerobios, como las bacteriemias, ha sido puesto de manifiesto por diversos autores^{1,2}. Por otra parte, las resistencias de las bacterias anaerobias a los antimicrobianos se han incrementado a lo largo de los últimos años y, además, han aparecido nuevas resistencias a antibióticos considerados como universalmente activos frente a este tipo de bacterias³. Es importante, por lo tanto, conocer los patrones de sensibilidad de estas bacterias para evitar el uso inapropiado de los antibióticos administrados empíricamente. Dado que las bacterias anaerobias son oportunistas, es difícil muchas veces demostrar su patogenicidad, ya que forman parte de la flora habitual del cuerpo humano y se aíslan generalmente junto con otras bacterias. Los avances en los medios diagnósticos conseguidos en los últimos años, especialmente de las técnicas microbiológicas, nos han permitido esclarecer y conocer mejor el papel que estas bacterias desempeñan en la patología infecciosa. De esta forma, la aplicación de técnicas de biología molecular, como la PCR y la secuenciación del gen del RNA ribosómico *16S*, ha permitido la realización de un diagnóstico correcto en cierto tipos de infecciones en las que habitualmente no se realizaba el cultivo en anaerobiosis, como es el caso de las infecciones osteoarticulares. Un ejemplo de ello, es el estudio recientemente publicado por Levy et al⁴, en el que se evidencia el papel que

desempeña *Finegoldia magna* como agente causal de la infección protésica articular. La aplicación de técnicas moleculares ha hecho posible ampliar el conocimiento de la acción patógena de otras bacterias como *Bacteroides fragilis*. Las cepas de *B. fragilis* productoras de una enterotoxina recientemente reconocida, la «fragilisina», se han asociado a casos de diarrea inflamatoria en niños y en adultos^{5,6}. También se ha comunicado una asociación entre la producción de esta toxina y el cáncer colorrectal⁷.

La utilización de los métodos fenotípicos clásicos no permite, en muchas ocasiones, llegar a una correcta identificación bacteriana a nivel de especie. Los métodos moleculares desarrollados a lo largo de la última década nos han proporcionado un mejor conocimiento de la composición bacteriana y como consecuencia, la posibilidad de realizar una identificación correcta a nivel de especie de determinadas bacterias anaerobias, así como de caracterizar nuevos géneros y especies implicadas en la patología infecciosa humana⁸. En este número de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, García-Sánchez et al⁹ presentan una revisión exhaustiva y actualizada sobre las reclasificaciones y los cambios taxonómicos recientemente introducidos en la flora bacteriana anaerobia, así como una información detallada de las nuevas descripciones de especies anaerobias implicadas en diferentes cuadros clínicos. Este artículo supone una aportación interesante y de gran utilidad en la práctica diaria del laboratorio de Microbiología.

La mayoría de los cuadros infecciosos ocasionados por las bacterias anaerobias son muy comunes en la práctica clínica, como las infecciones intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de piel y tejidos blandos y las infecciones ginecológicas. Sin embargo, hay otros procesos en los que raramente se hallan implicadas estas bacterias y que debemos también considerar, como meningitis, endocarditis y artritis séptica. La infección intraabdominal engloba diversas patologías que se asocian a tasas de mortalidad variables dependiendo de diversos factores entre los que se incluye: la enfermedad de base del paciente, su situación clínica, la localización de la infección, las bacterias implicadas en el proceso, el intervalo transcurrido entre el inicio del cuadro y el tratamiento y, por último, el tratamiento adecuado. Las infecciones intraabdominales están producidas por la flora habitual del tracto intestinal, siendo *B. fragilis* la bacteria anaerobia predominante. En el caso del absceso de pulmón las bacterias anaerobias de la flora

Véase contenido relacionado en DOI: 10.1016/j.eimc.2009.03.012, 10.1016/j.eimc.2008.09.015

* Autor para correspondencia.

orofaríngea, junto con los estreptococos microaerófilos, son los patógenos más frecuentemente implicados, causando entre el 85–93% de los casos publicados. Las infecciones necrotizantes de tejidos blandos son polimicrobianas y en general, las bacterias encontradas en este tipo de infecciones reflejan la flora comensal de la región adyacente. Así por ejemplo, en la etiología de la infección por mordedura interviene la flora oral como especies de *Prevotella*, *Fusobacterium* y *Peptostreptococcus*. La flora que coloniza el tracto genital es la responsable de las diferentes infecciones ginecológicas como endometritis postparto, enfermedad inflamatoria pélvica, infección postquirúrgica, salpingitis, etc.

Entre los cuadros infecciosos que raramente están ocasionados por bacterias anaerobias se encuentra la meningitis. Se han comunicado como factores predisponentes de la meningitis por anaerobios la otitis media crónica, mastoiditis, enfermedades malignas localizadas en cabeza o cuello, traumatismos craneales, cirugía previa del cerebro y derivaciones del LCR. *Propionibacterium* spp. es la bacteria más comúnmente aislada, aunque tampoco debemos olvidar la presencia de bacilos gramnegativos anaerobios. Recientemente, se ha descrito un caso de meningitis por *Bacteroides thetaiotaomicron* en un paciente con colesteatoma¹⁰. La endocarditis por anaerobios es también un proceso muy poco frecuente. En general, presenta complicaciones serias como destrucción valvular y tromboembolismo, y se asocia a tasas de mortalidad elevadas, del 21–46%¹¹. Entre las fuentes de infección descritas como causantes de endocarditis por bacilos gramnegativos anaerobios se incluyen enfermedad maligna del tracto gastrointestinal, absceso hepático y rotura de apéndice¹². La endocarditis sobre válvula protésica por *Propionibacterium acnes* suele ser de origen quirúrgico o por bacteriemias secundarias tras manipulación de piel o mucosas. Por último, otro cuadro infeccioso que también aparece raramente descrito en la literatura es la artritis séptica ocasionada por bacterias anaerobias, como *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *B. fragilis* y especies de *Veillonella*^{13,14}.

Las bacterias anaerobias que se aíslan más frecuentemente como agentes causales de bacteriemia son especies de *Bacteroides*, seguidas de especies de *Clostridium* y de *Peptostreptococcus*. En algunos estudios recientemente publicados, se refleja un incremento en la proporción de especies de *Peptostreptococcus* como causantes de bacteriemia, citando como principales factores predisponentes enfermedades malignas, inmunosupresión y cirugía reciente gastrointestinal o ginecológica^{15,16}. Sobre la incidencia de la bacteriemia por anaerobios se han comunicado cifras muy variables dependiendo del centro hospitalario, de la localización geográfica, de la política de antibióticos de cada centro, de la población estudiada, etc. La publicación en este número de *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* de un estudio sobre bacteriemia por anaerobios¹⁷, nos ofrece una información actualizada acerca de la incidencia, etiología, presentación clínica y evolución de este cuadro infeccioso en un hospital de nuestro país. Tal como comentan los autores del artículo, en España se han publicado pocos estudios sobre la bacteriemia por anaerobios. Bassa et al¹⁷ encuentran una incidencia de este tipo de bacteriemias del orden de 0,89 episodios/1.000 ingresos, citan como la puerta de entrada más común el tracto gastrointestinal y respecto a la etiología, *B. fragilis* ha sido la especie más frecuentemente aislada.

Al revisar la literatura reciente, se observan resultados discrepantes en cuanto a las variaciones en la incidencia de la bacteriemia por anaerobios observadas a lo largo del tiempo. Diversos estudios publicados en los años ochenta y a principios de la década de los noventa, reflejaban una tendencia a la disminución de esta incidencia^{18,19}. Este descenso se atribuía a una serie de factores, como la utilización más racional de los

antimicrobianos y la mejoría en las técnicas quirúrgicas abdominales y medidas de profilaxis. En publicaciones más recientes, se ha comunicado un aumento de la frecuencia de bacteriemia por anaerobios en algunos hospitales¹⁶, mientras que en otros centros no se han registrado variaciones²⁰ o bien se ha detectado una tendencia a la disminución¹⁵. Bassa et al¹⁷ no han encontrado cambios significativos a lo largo del periodo estudiado (2003–08). En la Clínica Mayo, en el periodo 2001–04 se registraron 91 casos por año, lo que supone un incremento del 74% comparado con los 53 casos por año registrados en el periodo 1993–96¹⁶. Los autores de este estudio consideran que las causas responsables de este aumento parecen ser multifactoriales, como el envejecimiento de la población y el mayor número de pacientes inmunocomprometidos con enfermedades de base complejas. En el estudio de Bassa et al¹⁷, la mortalidad relacionada con la bacteriemia es elevada y, a diferencia de lo publicado por Nguyen et al¹, no se observa relación entre la tasa de mortalidad y el tratamiento empírico adecuado.

En los últimos 15 años se ha cuestionado, por parte de algunos autores, la necesidad de la realización rutinaria de los hemocultivos en medios anaerobios, aconsejando su realización solamente cuando exista sospecha clínica de infección por anaerobios o el paciente presente factores de riesgo^{21,22}. Sin embargo, otros autores recomiendan la utilización de los hemocultivos anaerobios de forma sistemática, debido a la aparición de bacteriemias por anaerobios no predecibles clínicamente, especialmente en pacientes con enfermedades malignas o inmunosuprimidos en los que la fuente de infección no siempre es evidente^{2,16}. También Basa et al¹⁷ aconsejan la realización habitual de hemocultivos anaerobios. La quimioterapia produce alteraciones en la barrera de la mucosa del tracto gastrointestinal que pueden constituir la puerta de entrada a las bacterias anaerobias en el torrente circulatorio. El hecho de que la inmunosupresión suponga un factor de riesgo de bacteriemia por anaerobios se evidencia también en el estudio de Bassa et al¹⁷, donde se comprueba una mayor incidencia de bacteriemia por anaerobios entre los pacientes con enfermedades subyacentes neoplásicas o en los receptores de trasplante de médula ósea.

Bibliografía

1. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ, McDermott L, Wagener MW, Harrell L, et al. Antimicrobial resistance and clinical outcome of *Bacteroides* bacteremia: findings of a multicenter prospective observational trial. *Clin Infect Dis.* 2000;30:870–6.
2. Salonen JH, Eerola E, Meurman O. Clinical significance and outcome of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1413–7.
3. Betriu C, Culebras E, Gómez M, López F, Rodríguez-Avial I, Picazo JJ. Resistance trends of the *Bacteroides fragilis* group over a 10-year period, 1997 to 2006, in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:2686–90.
4. Levy PY, Fenollar F, Stein A, Borrión F, Raoult D. *Finnegoldia magna*: a forgotten pathogen in prosthetic joint infection rediscovered by molecular biology. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1244–7.
5. Basset C, Holton J, Bazeos A, Vaira D, Bloom S. Are *Helicobacter* species and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci.* 2004;49:1425–32.
6. Sears CL, Islam S, Saha A, Arjumand M, Alam NH, Faruque AS, et al. Association of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* infection with inflammatory diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2008;47:797–803.
7. Toprak NU, Yagci A, Gulluoglu BM, Akin ML, Demirkalem P, Celenk T, et al. A possible role of *Bacteroides fragilis* enterotoxin in the aetiology of colorectal cancer. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:782–6.
8. Drancourt M, Raoult D. Sequence-based identification of new bacteria: a proposition for creation of an orphan bacterium repository. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4311–5.
9. García-Sánchez JE, Fresnadillo MJ, García-Sánchez E. Nuevas bacterias anaerobias implicadas en enfermedades infecciosas humanas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009, doi:10.1016/j.eimc.2008.09.015.
10. Feuillet L, Carvajal J, Sudre I, Pelletier J, Thomassin JM, Drancourt M, et al. First isolation of *Bacteroides thetaiotaomicron* from a patient with a cholesteatoma and experiencing meningitis. *J Clin Microbiol.* 2005;43:1467–9.
11. Brook I. Endocarditis due to anaerobic bacteria. *Cardiology.* 2002;98:1–5.

12. Bisharat N, Goldstein L, Raz R, Elias M. Gram-Negative anaerobic endocarditis: two case reports and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20:651–4.
13. Marculescu CE, Berbari EF, Cockerill 3rd FR, Osmon DR. Unusual aerobic and anaerobic bacteria associated with prosthetic joint infections. *Clinical Orthop Relat Res.* 2006;451:55–63.
14. Senneville E, Savage C, Nallet I, Yazdanpanah Y, Giraud F, Migaud H, et al. Improved aero-anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected intraoperatively in Rosenow's broth. *Acta Orthop.* 2006;77:120–4.
15. Fenner L, Widmer AF, Straub C, Frei R. Is the incidence of anaerobic bacteremia decreasing? Analysis of 114,000 blood cultures over a ten-year period. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2432–4.
16. Lassmann B, Gustafson DR, Wood CM, Rosenblatt JE. Reemergence of anaerobic bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2007;44:895–900.
17. Bassa A, García-Gasalla M, Losada IA, Payeras A, Pareja A, Garau M, et al. Bacteriemia por anaerobios estrictos: estudio de 68 pacientes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009, doi:10.1016/j.eimc.2008.03.012.
18. Dorsher CW, Rosenblatt JE, Wilson WR, Ilstrup DM. Anaerobic bacteremia: decreasing rate over a 15-year period. *Rev Infect Dis.* 1991;13:633–6.
19. Lombardi DP, Engleberg NC. Anaerobic bacteremia: incidence, patient characteristics, and clinical significance. *Am J Med.* 1992;92:53–60.
20. Bengualid V, Singh H, Singh V, Berger J. An increase in the incidence of anaerobic bacteremia: true for tertiary care referral centers but not for community hospitals? *Clin Infect Dis.* 2008;46:323–4.
21. Morris AJ, Wilson ML, Mirrett S, Reller LB. Rationale for selective use of anaerobic blood cultures. *J Clin Microbiol.* 1993;31:2110–3.
22. Ortiz E, Sande MA. Routine use of anaerobic blood cultures: are they still indicated? *Am J Med.* 2000;108:445–7.