



Editorial

Bronquiectasias y microorganismos multirresistentes: ¿el nicho ideal?

Bronchiectasis and Multidrug-resistant Microorganisms: The Ideal Niche?

 Raúl Méndez^a, Isabel Amara^a y Rosario Menéndez^{a,b,c,*}
^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Instituto de Investigación Sanitaria (IIS) La Fe, Valencia, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^c Facultad de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España

El aumento de microorganismos multirresistentes (MR) a nivel mundial ha encendido todas las alarmas e incluso ha traspasado el ámbito sanitario para constituir un problema percibido por la población. La importancia de esta situación, ampliamente reconocida y difundida por la OMS, ha llegado a ocupar parte de la agenda del presidente Obama que lanzó un mensaje de concienciación y alerta frente a los MR en una jornada sin precedentes, dirigida a la población científica y general. Así, en una publicación reciente en *The Lancet* se detallan las prioridades de la OMS en la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos¹.

La multirresistencia de los microorganismos respiratorios ya se ha hecho de notar en diferentes periodos temporales, ámbitos y circunstancias. Si bien el *Streptococcus pneumoniae* fue el protagonista en la Neumonía Adquirida en la Comunidad al final del pasado siglo, la disponibilidad de excelentes antibióticos activos, así como de vacunas antineumocócicas en población infantil y adulta, han servido para que este microorganismo (pese a continuar vigilantes), no sea el que más nos preocupe en la actualidad. Posteriormente apareció la alarma de los MR en la neumonía del paciente sociosanitario, debido a las publicaciones americanas que mostraban cifras excesivas de MR —*Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* y enterobacterias— en esta población. Los estudios en Europa, y en España concretamente, no se hicieron esperar y las cifras encontradas por nosotros no confirmaron unos porcentajes tan elevados, si bien un pequeño porcentaje de etiología causada por MR complica la toma de decisiones clínica². Con esta finalidad se han publicado diferentes *scores* que ayudan al clínico a estimar, ante los factores de riesgo del paciente, la probabilidad de patógenos resistentes. Así, tenemos *scores* desarrollados en EE.UU. y *scores* desarrollados en España, como es el denominado con el acrónimo PES (*Pseudomonas*, *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus aureus*)³. Este enfoque con *scores* es de gran utilidad, ya que individualiza el riesgo del paciente en función de sus factores de riesgo, y no tanto en función de que el paciente proceda de un ámbito sociosanitario o de su domicilio.

La preocupación por los MR se está ampliando desde la infección aguda hacia el ámbito del paciente respiratorio crónico. Las bronquiectasias han sido hasta hace relativamente pocos años una enfermedad huérfana en el ámbito de las enfermedades respiratorias crónicas. Por su propia patología, esta enfermedad con daño estructural de la vía aérea se caracteriza por cursar con infecciones crónicas y por presentar frecuentes episodios agudos de exacerbación con o sin neumonía. Si sabemos que a mayor número de exacerbaciones, y que la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* son factores pronósticos negativos en cuanto a progresión de la enfermedad, peor calidad de vida y mayor mortalidad. Conocemos menos de los estudios clínicos, lo que constituye un problema en la clínica diaria, el impacto real de la carga de multirresistencia en la indicación de tratamientos antibióticos y en la evolución de la enfermedad. Es fácil colegir que la propia alteración de la vía aérea y la necesidad de múltiples tratamientos antibióticos convierte a la vía aérea de nuestros pacientes en auténticos «nichos» de MR de difícil erradicación.

La presencia de MR en bronquiectasias, que por sus premisas ya se intuía, se ha constatado recientemente en un estudio español que encuentra que aproximadamente una de cada 4 exacerbaciones está producida por una bacteria MR⁴. Esta proporción es cercana a la existente de MR en neumonías nosocomiales, lo que centra la magnitud de esta carga de enfermedad y, además señala hacia una población cada vez más en aumento. Es en este estudio donde se determinan además los factores de riesgo de presencia de MR, si bien en el estudio no se ha podido confirmar o descartar un peor pronóstico a largo plazo, pero los augurios no son buenos. Los factores independientes para presentar exacerbación por MR fueron la existencia previa de una colonización por microorganismo MR, de hospitalización previa y la enfermedad renal crónica. Como era de esperar el porcentaje de hospitalización fue superior en estos pacientes, y la hospitalización se relaciona con un deterioro y peor pronóstico. Destaca entre las bacterias resistentes la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* MR y se ha constatado su capacidad para provocar biopelículas y eludir tanto las defensas del huésped como la acción de los antibióticos. Curiosamente aún hay muy escasas publicaciones de MR en bronquiectasias y tampoco se han descrito *scores* en esta enfermedad.

* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: rosmenend@gmail.com (R. Menéndez).

Tenemos pues una población de enfermos respiratorios crónicos cuya característica principal es la existencia de infección crónica y, además, por microorganismos patógenos potencialmente resistentes. También es cierto que es en esta población donde hay una investigación más activa en el uso de antibióticos inhalados, lo que hace prever en teoría un menor impacto en la microbiota intestinal, aunque está por determinar cuál es su efecto en la microbiota local. Los estudios iniciales sí que muestran que la aparición de exacerbaciones en las bronquiectasias se han asociado a una menor diversidad en la microbiota, con una predominancia de *Pseudomonas* y otros⁵. Es lógico suponer que, ante la presencia de MR no fácilmente eliminados por los antibióticos, la microbiota muestre una mayor predominancia de los mismos y esto condicione más exacerbaciones de difícil tratamiento. Por ello, la atención ante MR requiere conocer, cuantificar, tratar y controlar su predominancia. Es posible también que la posibilidad de modificar o suplir la microbiota, como se hace a nivel intestinal, sea en un futuro cercano una medida terapéutica eficaz para contribuir con su diversidad y evitar una disbiosis.

Las bronquiectasias, por su condición de daño estructural de la vía aérea, constituyen pues un «nicho ideal» para la infección crónica por las dificultades intrínsecas en la erradicación bacteriana⁶, por su curso clínico con exacerbaciones y por la necesidad de muy frecuentes pautas antibióticas. Nuestro reto actual es conocer los factores de riesgo para detectar la presencia de bacterias MR e indicar un tratamiento antibiótico eficaz. Lo que parece más inquietante, es que la población de pacientes con bronquiectasias

es cada vez mayor y que estamos ante una enfermedad crónica con infecciones y exacerbaciones frecuentes donde existen condiciones idóneas para los MR. Las buenas noticias son el aumento de investigación en tratamientos antibióticos inhalados locales y el mejor conocimiento de la microbiota, que posiblemente permitirá una aproximación más holística e innovadora. Falta mucho camino por recorrer.

Bibliografía

1. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al., WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: The WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:318–27.
2. Polverino E, Torres A, Menendez R, Cillóniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: A prospective, multicentre, case-control study. *Thorax.* 2013;68:1007–14.
3. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:153–60.
4. Menéndez R, Méndez R, Polverino E, Rosales-Mayor E, Amara-Elori I, Reyes S, et al. Risk factors for multidrug-resistant pathogens in bronchiectasis exacerbations. *BMC Infect Dis.* 2017;17:659.
5. Tunney MM, Einarsson GG, Wei L, Drain M, Klem ER, Cardwell C, et al. Lung microbiota and bacterial abundance in patients with bronchiectasis when clinically stable and during exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:1118–26.
6. Aliberti S, Masefield S, Polverino E, de Soya A, Loebinger MR, Menendez R, et al., EMBARC Study Group. Research priorities in bronchiectasis: A consensus statement from the EMBARC Clinical Research Collaboration. *Eur Respir J.* 2016;48:632–47.