

CIENCIAS CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Ciencias Médicas Finlay Albarrán
Centro Internacional de Restauración Neurológica (CIREN)

Introducción al taller de sepsis de occidente

Introduction to the sepsis worksop of the west side of the country

Miguel Ángel Blanco Aspiazú¹, Héctor Andrés Morales González²

¹Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Titular. Doctor en Ciencias Médicas. Calle 26 núm. 3714. Municipio Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2095549. aspiazu@infomed.sld.cu

² Especialista Segundo Grado. *Master* en Ciencias Médicas. Auxiliar. Avenida 23 entre 308 y 310 edificio 41 apto. 26. Reparto Barbosa. Municipio Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2722868. hector.morales@infomed.sld.cu
hmorales@neuro.ciren.cu

RESUMEN

Se presentan las palabras introductorias al Taller de Sepsis de Occidente. Evento organizado por la sección cubana de la Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos, celebrado el 12 de marzo del 2010 en el Policlínico Pedro Borrás Astorga, en Ciudad de La Habana. Se revisó la literatura disponible en la página Web APUA Cuba y se resumieron las ideas principales a transmitir en el Evento. Se destaca la importancia del neumococo, el *S. aureus*, bacilos Gram negativos y enterococo, como gérmenes problema y el papel de la lectura comentada del antibiograma en su identificación y abordaje terapéutico. El problema de la resistencia bacteriana como parte del daño ecológico y consecuencia del uso imprudente de los antibióticos.

Palabras clave: APUA, antibióticos, resistencia bacteriana.

ABSTRACT

We present the initial words for the Occident Sepsis Workshop. Event organized by the Cuban section of Prudent Alliance for the Use of Antibiotics, that took place on March 12th in 2010 in Pedro Borrás Astorga Policlinic, Havana city. The literature of the Web page of PAUA Cuba is revised and the principal concepts to communicate in the event are abstracted. : the importance of neumococcus, *S. aureus*, Gram negative rods and enterococo, as problematic germs so as the commented lecture of antibiogram for their identification and management are remarked. The problems of bacterial resistance are part of the ecologic damage and consequences of the imprudent use of antibiotics.

Key words: PAUA, antibiotics, bacterial resistance.

INTRODUCCIÓN

En esta ocasión, APUA nos reunió para compartir una selección de temas relacionados con el diagnóstico microbiológico. El objetivo en esta oportunidad es contribuir a que los asistentes ganen en claridad sobre la utilidad de la microbiología en el proceso diagnóstico de algunos gérmenes problema. Se trata de bacterias seleccionadas a partir del incremento de su resistencia a los antibióticos, fenómeno que rige la actividad de APUA (*Alliance for Prudent Use of Antibiotic*).

Se abordarán en el taller dos visiones del problema. Por un lado la visión referida por los médicos de asistencia y, por otro, los aportes de un grupo de microbiólogos. Por ello, en esta introducción al Taller expondremos algunas viñetas históricas y sin la pretensión de resumir todo lo que será abordado destacaremos algunos aspectos que deberán recibir la atención del auditorio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los autores fueron encargados de elaborar las palabras introductorias al Taller de Sepsis de Occidente. Evento organizado por la sección cubana de la Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos, celebrado el 12 de marzo del 2010 en el Policlínico Pedro Borrás Astorga, en Ciudad de La Habana. Para ello contando con los temas de las conferencias planificadas para el Evento incluyeron los artículos publicados en la página Web de APUA Cuba, relacionados con cada tema.

DESARROLLO

Galeno consideraba en relación con las causas de las enfermedades tres momentos etiológicos principales: la causa primitiva o externa: el agente que actuaba sobre el enfermo y desencadenaba el proceso morboso; la causa dispositiva o interna: la disposición constitucional o condicional para enfermar y la causa continente: alteraciones en el cuerpo enfermo subyacentes a los síntomas.

Este esquema galénico expresa una visión que, aun siendo antigua, encerraba componentes esenciales de lo que en la actualidad denominamos Etiología, Etiopatogenia y Fisiopatología.

Fue el Siglo XIX muy rico en la introducción de conocimientos sobre estos aspectos. En 1826, escribía Laennec: «Las causas de las enfermedades están casi siempre, por desgracia, más allá de nuestro alcance; pero la experiencia nos muestra a diario que aquellas establecen diferencias mayores que las determinadas por la naturaleza misma y la especie de las lesiones orgánicas locales, al menos desde el punto de vista de la terapéutica.»¹

Expresaba así este genio de la clínica el desconocimiento que para aquella época existía sobre la etiología y el valor de la misma para orientar el tratamiento. En la actualidad, a pesar de existir mucho más conocimientos sobre bacterias causales de las enfermedades infecciosas, que serán el objeto de estudio abordado en este taller, la situación tiene un sentido parecido a lo referido por Laennec. Existen ahora otros problemas a resolver en muchas enfermedades infecciosas en relación con su tratamiento. APUA surge precisamente inspirada en la solución de uno de los problemas más importantes en este campo: el uso imprudente de los antibióticos como causa de la resistencia bacteriana.

Los gérmenes seleccionados para tratar en este Taller son, sin dudas, importantes.

El *Neumococo* coloniza la orofaringe antes de producir infecciones a otros niveles del aparato respiratorio o fuera del mismo, en pacientes con factores de riesgo. Es el germen que con más frecuencia se aísla de secreciones respiratorias y viene mostrando incremento de su resistencia a la penicilina en América Latina, aunque en menor proporción que en Norte América y Europa.² Nuestros países deben estar alertas ante la creciente frecuencia de asilamientos de cepas resistentes también a cefalosporinas de tercera generación, las cuales suelen tener asociada resistencia a otras familias de antibióticos como los macrólidos.³ La resistencia a las denominadas quinolonas respiratorias muy utilizadas y recomendadas en guías prácticas de los Estados Unidos^{4,5} es un elemento de conocimiento necesario para el país, que quizás cuente con la introducción de estos fármacos y ello exigirá establecer normativas para su utilización.

Temas como su papel etiológico en las neumonías, las formas de enfermedad invasiva, el valor de la vacunación y el replanteamiento del punto de corte para resistencia, la penicilina en cepas no meníngeas son importantes para el trabajo multidisciplinario del médico de asistencia y el microbiólogo.

El *S. aureus* es un germen que suele colonizar fosas nasales y de gran ubicuidad ambiental. Causa diversidad de infecciones piógenas, muchas de ellas graves, en especial, por el impacto epidemiológico que han tenido las cepas resistentes a la meticilina, las cuales ya dejaron de ser un problema solo de hospitales para adquirir relevancia en la comunidad.⁶⁻¹² Las cepas hospitalarias del estafilococo *meticillin* resistente fueron detectadas primero en el Reino Unido muy poco después de introducida la meticilina en la década del 60 del pasado siglo. Las cepas comunitarias son más recientes de inicios de los 80 en los Estados Unidos. Un elemento práctico importante es la necesidad de destacar la posibilidad de efecto inóculo al analizar el antibiograma cuando se trata de lesiones abscedadas de procedencia comunitaria productoras de leucocidina de Pantón Valentine, la cual conduce a lisis de neutrófilos y concentraciones de colonias muy superiores a las empleadas en los antibiogramas. Este efecto conduce a falsos resultados de resistencia.

Para mayor preocupación, con el estafilococo se detectaron cepas con resistencia intermedia a la vancomicina en la última década del pasado siglo¹³ y cepas completamente resistentes en la primera del actual,¹⁴ las denominadas VISA o GISA.

La progresiva resistencia de este germen ha exigido el desarrollo de una línea de antibióticos que hoy parece agotarse. La lucha contra este tipo de resistencia antibiótica se encamina tanto en el campo de la higiene, en particular de las manos, como en la del uso prudente de los antibióticos antiestafilocócicos. Estos últimos tienen una secuencia de introducción que puede variar según el sitio y severidad de la infección, la comorbilidad del paciente y el resultado del antibiograma si ya se dispone del mismo.^{13, 15-16}

Junto a la actualización y alerta sobre este germen, el profesor Morejón destacará las opciones más apropiadas en el país con argumentos farmacológicos, microbiológicos y clínico epidemiológicos.

Los **Bacilos Gram negativos no fermentadores** son, con creciente frecuencia, multiresistentes y su prevalencia se incrementa en especial en las salas de cuidados intensivos. Mencionemos la *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, y *Stenotrophomonas maltophilia*.

En algunos estudios, se ha demostrado 16 % de cepas de *Pseudomona* resistentes al menos a tres de los antibióticos clásicos contra este germen, dígase ceftazidima, piperacilina, imipenem, gentamicina, ampicacina y ciprofloxacino.¹⁷

El **Acinetobacter**, por su parte, ha mostrado resistencia a ceftazidima, tobramicina, ciprofloxacina, cefepime, piperacilina con tazobactam, por encima de 50% y en 16% al imipenem en otras investigaciones.^{18,19} Tienen importante papel en estos incrementos de resistencia, la presencia de betalactamasas de espectro extendido y de carbapenemasas transmitidas por plásmidos.

La **S. maltophilia** es un patógeno oportunista que con frecuencia produce neumonías en pacientes con fibrosis quística, pero también otros procesos infecciosos nosocomiales. Este germen tiene varios mecanismos de resistencia a aminoglucósidos, quinolonas y betalactámicos; sin embargo, suele ser sensible a sulfaprim por lo que se requiere su identificación microbiológica. Un aspecto que, como se verá, requiere de precisiones técnicas del laboratorio, es el cultivo y análisis de sensibilidad y resistencia de este grupo de gérmenes.²⁰

Si bien estos Bacilos Gram negativos no fermentadores son importantes como agentes aislados en pacientes atendidos en unidades de atención al grave, otros acilos Gram negativos, pero que sí fermentan azúcares como la glucosa, deben ser más conocidos fuera de estas áreas.

Vale mencionar la **Escherichia coli**. Fue en este germen donde primero se identificaron betalactamasas, en 1940, cuando las primeras penicilinas salían al enfrentamiento de las bacterias.²¹ Sin embargo, al igual que fue creciendo el espectro antibacteriano de betalactámicos al surgir la piperacilina, la cefotaxima, la ceftazidima y el aztreonam, se extendió consecutivamente la variedad de betalactamasas que, por esta razón, se denominan de espectro extendido y se señalan con las siglas BLEE (Beta Lactamasas de Espectro Extendido). Estas enzimas provenientes de enterobacterias en general, se asocian a otros mecanismos de resistencia y constituyen otro problema para el médico asistencial como para el laboratorio de microbiología. La exposición relacionada con este aspecto abordará las medidas que a nivel de hospital permiten manejar esta

situación, tanto por los médicos de asistencia como por epidemiólogos y microbiólogos.

El último de los gérmenes problemáticos abordados en el evento es el **Enterococo**. Este forma parte de la flora intestinal, pero puede colonizar la orofaringe, vagina y región perineal. En este sentido, el aislamiento de cepas resistente a vancomicina de orina y heces suele indicar colonización, no infección, por lo que deben integrarse los resultados al contexto clínico en el que puede causar fundamentalmente endocarditis y sepsis urinaria. Es naturalmente resistente a diversos antibióticos como cefalosporinas, pero, al mismo tiempo, con gran capacidad para adquirir nuevos determinantes genéticos de resistencia a otros betalactámicos por lo que su tratamiento requiere de inicio preferencial la combinación de aminopenicilinas o glucopéptidos más aminoglucósido. Sin embargo, tras la última década del pasado siglo se notifican incrementos de las concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para lograr efectividad clínica de aminopenicilinas, vancomicina y aminoglucósidos.²² Papel importante en el incremento de índices de resistencia se ha adjudicado al incremento de la estadía hospitalaria, la inmunosupresión y al uso indiscriminado de cefalosporinas de tercera generación.²³ Peligro adicional es su posibilidad de transmitir material genético de resistencia a la vancomicina a estafilococo generando resistencia en estos últimos.

Finalmente, se hará referencia a la **lectura comentada del antibiograma**. Este importante recurso que el laboratorio de microbiología pone en manos de los clínicos y epidemiólogos, requiere una lectura que va más allá de la sensibilidad y resistencia que aparece escrita en el informe. Hay que incorporar los conocimientos de la farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos al igual que se integra el resultado a la evolución clínica del paciente. No siempre un informe de resistencia a determinado antibiótico implica ineffectividad clínica de este último²⁴ y no siempre la sensibilidad *in vitro* implica efectividad clínica.²⁵

CONCLUSIONES

Esperamos que la información obtenida a partir de este Evento, se convierta en semilla y pueda ser incorporada a la práctica, al mismo tiempo que sea compartida con quienes no tuvieron la oportunidad de asistir. Recordemos que el problema de la resistencia bacteriana a los antibióticos es parte del daño a la Ecología del planeta. Puede ser un desastre el uso imprudente de la tecnología médica, incluidos los antibióticos, y todavía estamos en condiciones de afrontarla.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Traite de Vasculatation mediate, II Partie, Sect. V, Chap._II. Citado en: Laín Entralgo P. la historia clínica. Historia y teoría del relato patográfico. 3ra edición. Madrid: Ed. Tricastella; 1998.
2. Gabastou JM, Agudelo CI, Brandileone MCC, Castañeda E, Lemos APS, Di Fabio JL, *et al.* Caracterización de aislamientos invasivos de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis* en América Latina y el Caribe: SIREVA II, 2000_2005. Rev Panam Salud Pública. 2008; 24(1): 1-15.

3. Johnston NJ, De Azavedo JC, Kellner JD, Low DE. Prevalence and characterization of the mechanisms of macrolide, lincosamide, and streptogramin resistance in isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998; 42: 2425-6.
4. Canton R, Morosini M, Enright MC, Morrissey I. Worldwide incidence, molecular epidemiology and mutations implicated in fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*: data from the global PROTEKT surveillance programme. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 52: 944-52.
5. Kahn JB, Wiesinger BA, Xiang J. Macrolide _Resistant *Streptococcus pneumoniae* in Community -Acquired Pneumonia: Clinical and Microbiological Outcomes for patients treated with Levofloxacin. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(suppl 1): S24-S33.
6. Treatment guide for skin and soft tissue infections. Spanish Chemotherapy Society, Spanish Internal Medicine Society, Spanish Association of Surgeons. *Rev Esp Quimioter*. 2006; 19: 378-94.
7. Broseta A, Chaves F, Rojo P and Otero JR. Emergence of a single clone of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in southern Madrid children. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24: 31-5.
8. Gabillot-Carre M, Roujeau JC. Acute bacterial skin infections and cellulitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007; 20: 118-23.
9. Cercenado E, Cuevas O, Marin M, *et al*. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Madrid, Spain: transcontinental importation and polyclonal emergence of Panton-Valentine leukocidin-positive isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008; 61: 143-9.
10. Kaplan SL. Implications of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a community acquired pathogen in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2005; 19: 747-57.
11. Gorwitz RJ. A review of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 1-7.
12. Popovich KJ, Hota B. Treatment and prevention of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Dermatol Ther*. 2008; 21: 167-79.
13. Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1997; 40: 135-6.
14. Tenover FC, Weigel LM, Appelbaum PC, *et al*. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate from a patient in Pennsylvania. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48: 275-80.
15. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7: 338-48.

16. Soriano F. Nuevos antibióticos frente a grampositivos: linezolid, tigeciclina, daptomicina, dalbavancina, telavancina, ceftobiprole. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26: 13-20.
17. Livermore DM. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Our worst nightmare? *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 634- 40.
18. Alonso R, Fernández Aranguiz A, Colom K, Herreras A, Cisterna R. Perfil de aislamientos bacterianos y sensibilidad antimicrobiana. Estudio multicéntrico mediante corte de un día. *Rev Esp Quimioterap.* 2000; 13: 384-93.
19. López-Hernández S, Alarcón T, López _Brea M. Evolución de la sensibilidad antimicrobiana en aislamientos clínicos de *Acinetobacter baumannii* (1995- 1997). *Rev Esp Quimioterap.* 2000; 13: 394-400.
20. Vila J, Marco F. Lectura interpretada del antibiograma de bacilos Gram negativos no fermentadores. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002; 20 (6): 304-12.
21. Paterson D, Bonomo R. Extended-spectrum B-lactamases: A clinical Up-date *Clin Microbiol Rev.* 2005; 18: 657-86.
22. Oteo J, Cuevas C, Navarro C, Aracil B, Campos J: On behalf of the Spanish Group of The EARSS. Trends in antimicrobial resistance in 3469 enterococci isolated from blood (EARSS experience 2001-06, Spain): increasing ampicillin resistance in *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 2007; 59: 1044 -1045.
23. Donskey CJ, Schreiber JR, Jacobs MR, *et al.* A polyclonal outbreak of predominantly VanB vancomycin-resistant enterococci in northeast Ohio. Northeast Ohio vancomycin-resistant *Enterococcus* surveillance program. *Clin Infect Dis.* 1999; 29: 573-9.
24. Viladrich PF, Cabellos C, Pallarés R, Tubau F, Martínez-Lacasa J, Liñares J, *et al.* High doses of cefotaxime in treatment of adult meningitis due to *Streptococcus pneumoniae* with decreased susceptibilities to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 218 -20.
25. Tran JQ, Ballow CH, Forrest A, Hyatt JM, Sands MF, Peloquin CA, *et al.* Comparison of the abilities of grepafloxacin and clarithromycin to eradicate potential bacterial pathogens from the sputa of patients with chronic bronchitis: influence of pharmacokinetic and pharmacodynamic variables. *J Antimicrob Chemother.* 2000; 45: 9-17.