

Editorial

Sepsis

Resistencia a los antibióticos y nuevas perspectivas terapéuticas

Guillermo Prada

La sepsis, resultante de bacteremia y endotoxemia, constituye una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados. La frecuencia de septicemia y de muertes relacionadas con sepsis tuvo un incremento de 139% entre 1979 y 1987, y en la actualidad ocurren en los Estados Unidos más de 400.000 casos anuales con una mortalidad promedio del 40% (1-3).

Por muchos años se ha tenido la visión simplista de que es el tamaño del inóculo bacteriano el factor fundamental en la infección y que sólo la administración temprana del más potente antibiótico disponible constituye la terapia adecuada. A pesar de los avances en el espectro y la actividad de los antibióticos modernos, de los progresos en el cuidado intensivo, en el diagnóstico microbiológico e imagenológico así como también en las técnicas y en el abordaje quirúrgico, la sepsis y sus secuelas (shock séptico y SDRA), son responsables de 10% a 50% de todas las muertes en las unidades de cuidado intensivo (4).

El problema con el síndrome de shock séptico es que una vez desencadenado es prácticamente imposible de tratar; a pesar de que los antimicrobianos son capaces de tratar la infección subyacente, éstos resultan insuficientes para detener el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria sistémica y sus consecuencias (5, 6). En la década pasada se trató de explicar la ineficacia de los antibióticos, atribuyéndola a la secreción de proteínas endógenas y a mediadores

fosfolipídicos secretados por el individuo infectado. El factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), fue uno de los primeros identificados como una proteína de tipo hormonal secretada por algunas células en respuesta a estímulos invasivos (7).

En la actualidad sabemos que la liberación de endotoxina (lipopolisacárido), a partir de la pared bacteriana, desencadena los signos, síntomas y las anomalías fisiológicas y bioquímicas que caracterizan al shock séptico (8). Una vez en circulación la endotoxina induce la liberación de una gran cantidad de mediadores que incluyen FNT-alfa, interleucinas (IL), factor activador plaquetario, interferón gama, leucotrienos y tromboxano A₂ (9, 10). Las cascadas de la coagulación y del complemento posiblemente se activan a través del FNT-alfa (11) o de la misma endotoxina (12). Esta secuencia de eventos conduce a la activación de los neutrófilos y a la liberación de radicales libres (13). La liberación de estos mediadores produce depresión y dilatación miocárdica, así como también anomalías del sistema circulatorio caracterizadas por una severa disminución de la resistencia vascular sistémica, depresión del gasto cardíaco, síndrome de falla orgánica múltiple, hipotensión y muerte.

Si bien el descubrimiento de estos mediadores ha planteado un número significativo de estudios con sustancias que pretenden bloquearlos, el uso apropiado y temprano de los antibióticos continúa siendo en la actualidad una de las piedras angulares en el manejo de la sepsis. Sin embargo, a pesar de que la última década ha provisto al clínico de un grupo amplio y variado de nuevos antibióticos, en los noventa ha aparecido una situación potencialmente desastrosa de resistencia a los anti-

Dr. Guillermo Prada: Jefe de Enfermedades Infecciosas de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Vicepresidente de la Asociación Panamericana de Infectología.

Solicitud de separatas al Dr. Prada

bióticos (14-16). Un factor importante en este fenómeno es la adquisición de genes de resistencia a los antibióticos por parte de prácticamente todos los patógenos bacterianos mayores. El trastorno de los ecosistemas, el tremendo incremento en el tamaño de las poblaciones en riesgo de inmunocompromiso, el alto número de procedimientos invasivos así como el aumento en la supervivencia de muchos pacientes con enfermedades debilitantes crónicas ha amplificado el problema hasta adquirir dimensiones globales. Recientemente, se han encontrado cepas bacterianas resistentes a todos los antibióticos conocidos. La diseminación de estas cepas multirresistentes se ha hecho mucho más rápida en la última década gracias a la gran movilidad de los grupos humanos (17). En los Estados Unidos hay cada año más de 40 millones de hospitalizaciones, de las cuales cerca de 2 millones adquieren infecciones nosocomiales; de estas últimas, 50 a 60 por ciento son causadas por microorganismos resistentes. En algunas unidades de cuidado intensivo, hay pacientes que tienen un riesgo de 25 a 70% de adquirir una infección nosocomial, usualmente asociada con una bacteria resistente. En ese país se estima que mueren entre 60.000 y 70.000 pacientes debido a infección nosocomial (18, 19). La resistencia a los antibióticos no sólo aumenta de manera dramática la morbimortalidad, sino que dispara los costos de la atención hospitalaria; algunos hospitales norteamericanos, por ejemplo, gastan de 10 a 15% del presupuesto de farmacia en una sola droga, vancomicina, con el fin de tratar *S. aureus* resistente a meticilina. La infección nosocomial le cuesta al sistema de salud de los Estados Unidos un mínimo estimado de US\$4.500 millones al año (20, 21). En Colombia no nos hemos preocupado por establecer el costo de la infección nosocomial y mucho menos por saber el costo añadido del uso incontrolado de los antimicrobianos.

En la última década los microorganismos gram positivos han aparecido poco a poco como una de las causas más frecuentes de enfermedad nosocomial. En la actualidad, entre 60 y 90 por ciento de las cepas aisladas de los estafilococos coagulasa negativos son resistentes a meticilina y

son justamente estos microorganismos la causa más frecuente de infecciones relacionadas con catéteres y elementos de prótesis. (22, 23). La cifra de *S. aureus* resistente a la meticilina ha aumentado en los Estados Unidos de 8% en 1986 a 40% en 1992 (24). Hay que tener en cuenta que la resistencia de *S. aureus* a la meticilina se extiende a otros antibióticos y su tratamiento se restringe al uso de vancomicina (25).

Los enterococos son ahora una de las causas frecuentes de infección nosocomial, particularmente de bacteremias, infecciones urinarias y de heridas (24, 26); estos microorganismos son usualmente sensibles a la combinación de penicilina o ampicilina con estreptomina o gentamicina, sin embargo, han adquirido resistencia no sólo a estos antibióticos, sino también a vancomicina, quinolonas, tetraciclina, cloranfenicol y aun a la nueva teicoplanina (26). Recientemente se han detectado cepas de *Klebsiella* y de *P. aeruginosa* productoras de beta-lactamasas de espectro extendido, originadas en plásmidos, que van dirigidas contra bacilos gram negativos productores de beta-lactamasas y que pueden inactivar antibióticos como ceftazidima o imipenem (27). Hay también descripciones de epidemias nosocomiales por *Acinetobacter* sensible únicamente a sulbactam y resistente a todos los demás antibióticos conocidos (28). Se conoce bien, además, la resistencia que se ha venido gestando en los últimos años con gérmenes extrahospitalarios como *N. gonorrhoeae*, *Salmonella* y *Shigella*; sin embargo, a esta lista se añaden informes preocupantes sobre la aparición de neumococos resistentes a la penicilina y de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* (29).

En la Fundación Santa Fe de Bogotá 30% de las cepas de *E. cloacae* son resistentes a aztreonam, 50% a cefoperazona, 25% a ceftriaxona y al rededor de 30% a piperacilina; así mismo, cerca de 30% de las cepas de *E. aerogenes* no responde a aztreonam y 40% no lo hacen a piperacilina; el 60% de las *S. marcescens* y 30% de los *A. baumannii* son resistentes a gentamicina. De 30% a 40% de las cepas de *E. coli*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *A. baumannii* y *E. aerogenes* son resistentes a

piperacilina solamente. 19% de las cepas de *E. faecalis* no responden a gentamicina, 12% de los *S. aureus* son meticilino-resistentes y existe ya un 7% de estos microorganismos resistentes a Vancomicina (N. de Merino, comunicación personal). Esta crisis actual de resistencia a los antibióticos difiere de las que se han visto en el pasado porque involucra varios microorganismos y porque no se vislumbran soluciones en el inmediato futuro. Hay pocos antibióticos nuevos, listos para ser lanzados al mercado y los agentes más promisorios se encuentran aún en etapas tempranas de desarrollo (30). Las consecuencias de la resistencia implican una mayor morbilidad de los pacientes sépticos y por supuesto una alta mortalidad y un aumento notable en los costos de la atención médica (31). Los hospitales que usan medidas estrictas para el control de infección nosocomial pueden definitivamente reducir la incidencia de infecciones causadas por microorganismos resistentes. Aunque estas medidas son costosas y consumen tiempo, de la misma manera lo son la diseminación de bacterias progresivamente más resistentes. Estas medidas no tendrían sentido mientras no se implementen severos programas de control sobre el uso inapropiado de los antibióticos. Estos programas deben necesariamente contemplar la restricción del uso de antibióticos de espectro ampliado, mediante interconsulta obligatoria, a los expertos en el área (32). Ante la evidencia de que el uso de antibióticos específicos contra el germen causal de la sepsis, combinado con las múltiples estrategias que configuran el cuidado intensivo tiene una efectividad cuestionable, y sabedores de que múltiples mediadores están involucrados en el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica, se han establecido nuevas líneas de investigación que buscan bloquear la liberación de estos mediadores. Diversas estrategias antiendotoxina han sido ensayadas recientemente. En ellas se demostró que el uso de anticuerpos monoclonales (HA-1A y E5), diseñados para unirse a los epítopes centrales de la molécula de endotoxina, eran de muy poca o ninguna eficacia en el tratamiento de la sepsis por gram negativos (33-36).

Estos hallazgos no han invalidado la hipótesis de que la endotoxina sea un objetivo válido en el tratamiento del shock séptico, ya que no se ha demostrado que este tipo de anticuerpos neutralice la endotoxina o evite la producción de citoquinas mediadas por la misma endotoxina (37, 38). Ultimamente se ha sugerido que el uso de una proteína recombinante que incrementa la permeabilidad y la actividad bactericida de los neutrófilos podría usarse con éxito como una potente neutralizadora de endotoxina (40).

La inmunoterapia contra citoquinas se encuentra en etapas más iniciales; en el momento se están realizando estudios en Europa con anticuerpos monoclonales contra FNT en shock séptico; asimismo, se comienzan a hacer ensayos con receptores solubles de FNT (41). Recientemente se ha purificado y clonado una proteína que se obtiene de pacientes con leucemia monocítica; ésta tiene la propiedad de bloquear IL-1 beta y ha probado que en animales reduce la mortalidad del shock endotóxico (42). La pentoxifilina en altas dosis ha demostrado que suprime la transcripción genética del FNT-alfa en respuesta a lipopolisacáridos (43).

Se sabe además que citoquinas como FNT promueven tanto la adhesión de granulocitos como la endotelial, y que este proceso se lleva a cabo por medio de integrinas y selectinas que se podrían regular o bloquear (44). También se ha encontrado recientemente que los eicosanoides y los radicales libres de oxígeno juegan un papel preponderante en la disrupción de las células endoteliales, en la exposición de los componentes de la membrana basal, en el síndrome de pérdida capilar y en la trombosis vascular (45, 46).

¿Podríamos decir que existen nuevos tratamientos para la sepsis en el horizonte? Lo mejor que podemos decir es que tan sólo se ha comenzado a desvelar el complejo sistema de interacciones que configuran la cascada de la sepsis. Debido al gran número de mediadores involucrados, es poco probable que bloquear uno solo de ellos vaya a convertirse en panacea; los estudios con HA-1A así lo demuestran. Pero es posible que el uso combinado, de manera escalonada y selec-

tiva pueda producir mejores resultados (47). Entre tanto debemos continuar usando las armas con las que contamos para combatirla en la actualidad. Estas se ven amenazadas por la creciente y preocupante crisis de la resistencia a los antibióticos. El uso indiscriminado de los antibióticos, aunado a la enorme cantidad de estos medicamentos que se usan en la agricultura y en la alimentación de animales, podrían conducirnos a una calamidad de proporciones insospechadas. Los microorganismos resistentes no reconocen barreras geográficas y por tanto el uso inapropiado o excesivo de antimicrobianos por parte de un solo médico, puede afectar todo el sistema ecológico. Por tanto se requieren decisiones urgentes a nivel de los gobiernos y necesariamente en cada hospital, particularmente en nuestros países del tercer mundo, que restrinjan la aprobación de productos de dudosa efectividad y seguridad y que a su vez establezcan regulaciones dirigidas a racionalizar el uso de estas drogas por parte de los médicos y de los pacientes.

REFERENCIAS

- Center of Disease Control: Increase in national hospital discharge survey cases for septicemia. *MMWR* 1990; **39**: 31-34.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989; **17**: 389-393.
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1989; **17**: 389-393.
- Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; **115**: 457-469.
- Fromm RE, Suffredini AF, Kovacs JA, et al. Circulating tumor necrosis factor in normal volunteers receiving endotoxin. *Crit Care Med* 1988; **16**: 397-102.
- Petrak RA, Balk RA, Bone RC. Prostaglandin, ciclooxigenase inhibitors, and thromboxane synthetase inhibitors in the pathogenesis of multiple systems organ failure. In: Multiple systems organ failure. Pinsky MR, Matuschak GM (Ed). *Crit Care Clin* 1989; **5**: 303-313.
- Beutler B. Cachectin in tissue injury, shock, and related states. In: Multiple Organ Failure. Pinsky MR, Matuschak GM (Eds). *Crit Care Clin* 1989; **5**: 353-361.
- Morrison DC, Ryan JL. Endotoxins and disease mechanism. *Annu Rev Med* 1987; **38**: 417-423.
- Tracey KJ, Vlassara H, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor. *Lancet* 1989; **1**: 1122-1126
- Wolff SM. Biological effects of bacterial endotoxin in man. *J Infect Dis* 1973; **123** (Suppl 1): 259-264.
- Shalaby MR, Aggarwal BB, Riderknecht E, et al. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon gamma and tumor necrosis factors. *J Immunol* 1985; **135**: 2069-2073.
- Harris RL, Musher RM, Bloom K, et al. Manifestations of sepsis. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 1985-1906.
- Gallin JI. Degranulating stimuli decrease the negative surface charge and increase the adhesiveness of human neutrophils. *J Clin Invest* 1980; **65**: 298-306.
- Tomasz A. Multiple-antibiotic-resistant pathogenic bacteria: a report on the Rockefeller University workshop. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1247-51.
- Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The affect of directly observed therapy on the rates of drug resistance and relapse in tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; **330**: 1179-84.
- Commetta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. Escherichia coli resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia 1994; **330**: 1240-1.
- Special Report. Multiple Antibiotic Resistant Bacteria. *N Engl J Med* 1994; **330**(17): 1247-1251.
- Wenzel RP. The mortality of hospital-acquired bloodstream infections: need for a new vital statistic? *Int J Epidemiol* 1988; **17**: 225-27.
- Leu H-S, Kaiser DL, Mori M, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired pneumonia: attributable mortality and morbidity. *Am J Epidemiol* 1988; **129**: 1258-67.
- Public health focus. Surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR* 1992; **41**: 783-7.
- Phelps CE. Bug/Drug resistance: sometimes less more. *Med Care* 1989; **27**: 194-196.
- Tenover FC. Novel and emerging mechanisms of antimicrobial organisms in nosocomial pathogens. *Am J Med* 1991; **91**: Suppl 3B: 3B-76S-3B-81S.
- Wenzel RP, Jones RN, Pfaller MA. Methicillin resistant S. aureus implications for the 1990's and effective control measures. *Am J Med* 1991; Suppl 3B: 3B-221S-3B-227S.
- Emori TG, Gaynes RP. An overview of nosocomial infections, including the role of the microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev* 1993; **6**: 428-42.
- Col MF, O'Connor RW. Estimating worldwide current antibiotic usage: report of task force 1. *Rev Inf Dis* 1987; **9**: Suppl 3: S232-S243.
- Handwegwer S, Raucher B, Altarac D, et al. Nosocomial outbreak due to Enterococcus faecium highly to vancomycin, penicillin and gentamicin. *Clin Inf Dis* 1993; **16**: 750-5.
- Jacoby GA, Medeiros AA. More extended spectrum beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; **35**: 1697-704.
- Urban C, Go E, Mariano N, et al. Effect of sulbactam on infections caused by imipenem-resistant Acinetobacter calcoaceticus biotype anitratus. *J Inf Dis* 1993; **167**: 448-51.
- Bloom BR, Murray CJL. Tuberculosis: commentary on a reemerging killer. *Science* 1992; **257**: 1055-64.
- Shlaes D, Levy S, Archer G. Antimicrobial resistance: new directions. *ASM News* 1991; **57**: 455-8.
- Holmberg SD, Solomon SL, Blake PA. Health and economic impact of antimicrobial resistance. *Rev Inf Dis* 1987; **9**: 1065-78.
- Murray BE. Can antibiotic resistance be controlled? *N Engl J Med* 1994; **330**(17): 1229-30.
- Ziegler EJ, Fischer CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. The HA-1A sepsis study group. *N Engl J Med* 1991; **324**: 429-36.
- Greenman RL, Schein RM, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XOMA-sepsis study group. *JAMA* 1991; **266**: 1097-1102.
- Transcript of open meeting of the Vaccines and Related Products Advisory Committee. Rockville, Md. Food and Drug Administration. Sept. 4, 1991: 1-270.
- Warren HS, Danner RL, Munford RS. Sounding board: Antiendotoxin monoclonal antibodies. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1153-56.
- Baumgartner JD, Heumann D, Gerain J, et al. Association between protective efficacy of antilipopolysaccharide (LPS) antibodies and suppression of LPS-induced tumor necrosis factor alpha and interleukin 6. Comparison of O-side chain-specific antibodies with core LPS antibodies. *J Exp Med* 1990; **171**: 889-896.
- Chia JKS, Pollak M, Guelde G, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-reactive monoclonal antibodies.

39. **Warren HS, Amato SF, Fitting C, et al.** Assessment of ability of murine and human anti-lipid A monoclonal antibodies to bind and neutralize lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1993; **177**: 89-97.
40. **Fischer CJ, Marra MN, Palardy, et al.** Human neutrophil bactericidal/permeability-increasing protein reduces mortality rate from endotoxin challenge: a placebo controlled study. *Crit Care Med* 1994; **22** (4): 553-558.
41. **Girardin E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al.** Imbalance between tumor necrosis factor alpha and soluble TNF receptor concentrations in severe meningococemia. *Immunology* 1992; **76**: 20-23.
42. **Ohlsson K, Björk P, Bergenfeldt M et al.** Interleukin-1 receptor antagonist reduces mortality from endotoxin shock. *Nature* 1992; **348**: 550-552.
43. **Doherty GM, Jensen JC, Alexander R.** Pentoxifyline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; **110**: 192-8.
44. **Springer TA.** Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; **346**: 425-434.
45. **Bernard GR, Reines HD, Halushka PV, et al.** Prostacycline and thromboxane A2 formation is increased in human septic syndrome. Effects of cyclooxygenase inhibition. *Am Rev Resp Dis* 1991; **144**: 1095-1101.
46. **Princemail J, Deby-Dupont G, Lamy M.** Biochemical alterations in ischemia and reperfusion. In: Yearbook of intensive Care and Emergency Medicine. Vincent JL. (Ed). Berlin, Springer-Verlag, 1992: 104-114.
47. **Mercier JC.** New treatments for sepsis. *Crit Care Med* 1993; **21**(9): S310-S314.