

Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*

Immunotherapy employment in patient with infection produced by *Staphylococcus aureus*

AUTORES

Dra. Sandra Adela Naranjo Rodríguez (1)
Dr. Rodobaldo García Menéndez (2)
Ing. Lisandra Naranjo Rodríguez (3)
Lic. Marisel Negret Hernández (4)

- 1) Especialista de II Grado en Inmunología. Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesora Auxiliar. Investigadora Agregada. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas.
- 2) Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Comandante Faustino Pérez. Matanzas.
- 3) Ingeniera Industrial. Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología. Matanzas.
- 4) Licenciada en Farmacia. Profesora Instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas.

RESUMEN

La infección cutánea por *Staphylococcus aureus* constituye en estos momentos un problema de salud en nuestra población, por su elevada frecuencia, resistencia a la terapia antibiótica y por sus complicaciones. Se realizó un ensayo clínico, fase II, controlado, abierto y aleatorizado, con el objetivo de demostrar el efecto terapéutico y seguridad de la autovacuna como tratamiento de la estafilococia. Se incluyeron 457 pacientes con diagnóstico de *Staphylococcus aureus* en lesiones de piel, y se dividieron en dos grupos. El grupo A (237 pacientes), recibió la aplicación de la autovacuna obtenida a partir del microorganismo aislado en cada sujeto, y el grupo B (220 pacientes), recibió tratamiento antibiótico según resultados del antibiograma. Con la aplicación de la autovacuna, se obtuvo un 82 % de curación, y sólo el 10 % de los pacientes tuvo reaparición de forúnculos en el intervalo de 6 meses posterior a la terminación del tratamiento. Sin embargo, con la aplicación de la antibioticoterapia se observó un 12 % de curación y un 75 % de reaparición de forúnculos en ese intervalo de tiempo. La autovacuna resultó ser más eficaz en el tratamiento de la infección bacteriana por *Staphylococcus aureus* que los antimicrobianos, además de ser una inmunoterapia bien tolerada por la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: enfermedades cutáneas infecciosas, *Staphylococcus aureus*, inmunoterapia, autovacunas, ensayo clínico fase II, resultado del tratamiento.

SUMMARY

The skin infection by *Staphylococcus aureus* is currently a health problem in our population, because of its high frequency, resistance to the antibiotic therapy and its complications. We carried out a randomized, open, controlled, phase II clinical trial, with the objective of demonstrating the therapeutic effect and safety of the autovaccine as a treatment of the Staphylococcus infections. 457 patients with a diagnosis of *Staphylococcus aureus* in skin lesions were included, and they were divided in two groups. Group A (237 patients), received the autovaccine obtained from the microorganism isolated in each subject, and group B (220 patients), received antibiotic treatment according to the antibiogram results. With the application of the autovaccine, we obtained 82 % of healing, and only 10 % of the patients had the reappearance of

furuncles in an interval of 6 months after finishing the treatment. However, with the application of the antibiotic therapy there was 12 % of healing and 75 % of reappearance of the furuncles in the mentioned time interval. The autovaccine was more effective in the treatment of the bacterial infection by *Staphylococcus aureus* that the antimicrobial agents besides being a good tolerated immunotherapy for most of the patients.

Key words: skin diseases infectious, *Staphylococcus aureus*, immunotherapy, autovaccines, clinical trial phase II, treatment outcome.

INTRODUCCIÓN

Los estafilococos son células esféricas, gram positivas, generalmente en racimos irregulares, crecen con facilidad en diversos medios de cultivo y son metabólicamente muy activos (1). Los patógenos son hemolíticos, coagulan el plasma y provocan supuraciones, formación de abscesos, diversas supuraciones y aún septicemias mortales (1,2). Estos microorganismos desarrollan rápidamente cepas resistentes hacia muchos de los agentes antimicrobianos y plantean por esta causa problemas de tratamiento de difícil solución (3).

Actualmente se reportan con mucha frecuencia estudios sobre la resistencia a los antibióticos que desarrollan los estafilococos, sobre todo en los hospitales (2,4). Algunos autores han realizado estudios en los que han demostrado la resistencia del *Staphylococcus aureus* contra 13 antibióticos antiestafilocócicos (3). Hoy día los mayores problemas a escala global son los causados por el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (EARM), enterococo resistente a la vancomicina y las enterobacterias con betalactamasa (5-7); además, existen reportes de la resistencia del *Staphylococcus aureus* a la penicilina, tetraciclina, eritromicina y sulfaprim (8,9) todos los cuales por lo general son los de más fácil acceso a la población.

En otro reciente e interesante estudio (10) se plantea que a pesar de los reportes aislados de éxitos, el incremento de la prevalencia del EARM demuestra que los intentos de limitar su exposición no han sido efectivos, e incluso han resultado contraproducentes (11,12). Dicho estafilococo (EARM) ha llegado a considerarse como una enfermedad emergente, por constituir un agente epidémico con alto grado de patogenicidad y resistencia a la terapia antimicrobiana (13). Se sugiere que los esfuerzos se encaminen hacia la prevención del surgimiento de la resistencia bacteriana (14,15).

En nuestro medio (Matanzas, Cuba), se ha incrementado considerablemente el número de casos con infecciones por *Staphylococcus aureus*, fundamentalmente a nivel de piel, lo cual constituye un verdadero problema de salud en nuestra población.

En los últimos años, diversos autores plantean el uso de vacunas heterólogas en pacientes con infección por *Staphylococcus aureus* (16). Sin embargo, estas no han reportado los resultados esperados, debido a la gran mutabilidad de las cepas de estafilococos.

En la actualidad, teniendo en cuenta la gran incidencia en la población de este agente que se ha hecho altamente resistente a todo tipo de antibióticos, incluso hasta a los de última generación, así como sus complicaciones que pueden llegar a la muerte del paciente, y considerando también las ventajas de la autovacuna, se decidió estudiar el efecto terapéutico de la misma como una opción alternativa y a la vez curativa en el tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus*. Los autores del presente trabajo se propusieron, teniendo en cuenta la raza, el sexo y la edad en la muestra estudiada, evaluar la respuesta en cuanto a la desaparición de forúnculos al aplicar esta inmunoterapia, así como la reaparición de los mismos y el registro de los posibles eventos adversos que pudieran aparecer con la administración de la autovacuna.

MÉTODOS

Este estudio fue un ensayo clínico fase II, controlado, aleatorizado, abierto, en grupos paralelos. El universo de estudio quedó constituido por pacientes con el diagnóstico de *Staphylococcus aureus*, aislados en un exudado de las lesiones de piel, al que se le realizó examen bacteriológico, los cuales acudieron a la consulta de Inmunología del Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Comandante Faustino Pérez.

Se incluyeron 457 pacientes, que se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos de tratamiento. Un grupo de estudio (A) de 237 pacientes, a los que se aplicó la autovacuna obtenida a partir del microorganismo

aislado en cada sujeto, y un grupo control (B), de 220 pacientes, que recibió tratamiento con antibióticos según resultados del antibiograma.

Selección de los sujetos

Criterios de diagnóstico

Diagnóstico realizado a partir del aislamiento del *S. aureus* de las lesiones de piel de los pacientes a través de examen bacteriológico.

Criterios de inclusión

- Voluntariedad del individuo mediante la firma del consentimiento escrito.
- Pacientes con edad comprendida entre 15 y 60 años.

Criterios de exclusión

- Paciente con historia de reacciones anafilácticas.
- Pacientes que hayan recibido terapia antibiótica en los 3 meses previos al estudio.
- Embarazo, lactancia o puerperio.
- Pacientes que manifiestan no tener condiciones para llevar a cabo el tratamiento, o no tengan posibilidad de asistir regularmente a las consultas para su seguimiento.

Criterios de salida

- Abandono voluntario del paciente
- Mala inclusión del paciente
- Muerte del paciente por causa ajena a la enfermedad de estudio.

Criterio de interrupción del tratamiento

- Aparición de un evento adverso severo o grave.
- Empeoramiento de las lesiones de piel.

Evaluación de la eficacia y seguridad

Variables de eficacia utilizadas para medir los efectos y periodicidad de las mediciones

Desaparición de los forúnculos. Evaluación semanal las 3 primeras semanas de comienzo del tratamiento, al mes de concluido el tratamiento, y a los 6 meses después de concluido el tratamiento con autovacuna.

Una semana después de concluido el tratamiento, al mes y 6 meses de concluido el tratamiento antibiótico.

Variable explicativa: Tratamientos recibidos (autovacuna y antibiótico).

Variables de control: Edad, sexo y raza.

Métodos estadísticos utilizados

Se testó la homogeneidad de los grupos de la investigación con respecto a las variables ya descritas, y se compararon los dos grupos de tratamiento en cuanto a las variables generales y de eficacia.

Para cada una de las variables generales, se construyó una tabla de contingencia y se aplicó X^2 . La variable principal fue la desaparición de forúnculos, y para su evaluación se utilizaron y testaron indicadores como: el coeficiente de contingencia, el estadígrafo Phi y el coeficiente de Martel-Haenszel. También se analizaron los residuos para cada celda de la tabla de contingencia. Se consideraron resultados estadísticamente significativos cuando p fue menor de 0,05.

RESULTADOS

En el grupo control (B), el 46 % de los pacientes fue de la raza blanca, hubo un 57 % de varones y el mayor por ciento de los mismos fueron jóvenes (edad promedio 30 años), como se aprecia en las tablas Nos. 1, 2 y 3. En este grupo solo 27 pacientes curaron (12 %), el 14 % mejoró, un 24 % se mantuvo estable, y un 50 % empeoró. (Tabla No. 4)

En el grupo de estudio (A), el 53 % de pacientes fue de la raza blanca, hubo un 54 % de varones, y el mayor por ciento de varones fueron jóvenes (edad promedio 31 años), lo cual evidencia la homogeneidad entre ambos grupos. En el grupo A, 196 pacientes demostraron regresión completa de las lesiones, para un 82 %, de ellos 36 pacientes (15 %) curaron al concluir la 7ma dosis de autovacuna, 116 (49 %), curaron a los 7 días después de terminado el tratamiento y 85 (36 %) lo hicieron a los 15 días después de terminado el tratamiento. (Tabla No. 5)

En el grupo tratado con autovacuna sólo hubo un 10 % de pacientes con reaparición de forúnculos 6 meses después del tratamiento, sin embargo el grupo tratado con antimicrobianos tuvo un 75 % de reaparición de forúnculos. (Tabla No. 6)

Con la aplicación de autovacuna sólo 14 pacientes (6 %) presentaron unos minutos después de su administración eritema ligero y 37 pacientes ardor ligero en el sitio de inyección (16 %), ambos eventos adversos desaparecieron espontáneamente sin necesidad de medicación y no constituyeron causa de interrupción del tratamiento. (Tabla No. 7)

Tabla No. 1. Tratamientos recibidos según color de la piel

Color de la piel	Autovacuna		Antibiótico		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Blanca	127	53	101	46	228	50
Mestiza	64	28	74	34	138	30
Negra	46	19	45	20	91	20
Total	237	100	220	100	457	100

$p > 0,05$. No existieron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

Tabla No. 2. Tratamientos recibidos según sexo

Sexo	Autovacuna		Antibiótico		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Femenino	110	46	94	43	204	45
Masculino	127	54	126	57	253	55
Total	237	100	220	100	457	100

$p > 0,05$

Tabla No. 3. Media y desviación estándar de la edad de los pacientes

Variable	No. de pacientes analizados	Medición de muestra $X \pm DE$	Extremos	$X \pm DE$	
				Grupo autovacuna	Grupo antibiótico
Edad	457	31 ± 10	15 y 60	31 ± 10	30 ± 10

$p > 0,05$. No existieron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos.

Tabla No. 4. Resultados de los tratamientos recibidos

Resultados del tratamiento	Autovacuna		Antibiótico	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Curado	196	82	27	12
Mejorado	25	10	32	14
Estable	16	8	51	24
Empeorado	0	0	110	50
Total	237	100	220	100

$p < 0,001$. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al tratamiento.

Tabla No. 5. Tiempo de curación con autovacuna

Tiempo de curación con autovacuna	Frecuencia	%
Pacientes curados a la 7ma dosis de tratamiento	36	15
Pacientes curados a la semana después de terminado el tratamiento	116	49
Pacientes curados a los 15 días después de terminado el tratamiento	85	36
Total	237	100

$p < 0,001$. Existió un predominio de los pacientes curados una semana después de terminado el tratamiento con autovacuna.

Tabla No. 6. Reparación de forúnculos

	Autovacuna		Antibiótico	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Reparación de forúnculos 6 meses después de terminado el tratamiento	25	10	165	75
Total	237	100	220	100

$p < 0,001$. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento.

Tabla No. 7. Aparición de eventos adversos

Aparición de eventos adversos	Grupo de autovacuna	
	Frecuencia	%
Eritema ligero en sitio de inyección	14	6
Ardor ligero en sitio de inyección	37	16
Total	237	100

DISCUSIÓN

Muchos medicamentos antimicrobianos tienen algún efecto contra los estafilococos in vitro; sin embargo, el rápido desarrollo de cepas resistentes a la mayoría de los quimioterápicos, así como la incapacidad de los medicamentos para actuar en la parte necrótica central de la lesión, hace difícil erradicar a los estafilococos patógenos de personas infectadas (1), efecto sí logrado con la autovacuna, la cual permite la completa curación de la lesión al estimular los mecanismos de respuesta inmune del huésped (14).

Con la administración de la autovacuna, se logra desarrollar por parte del paciente la síntesis de anticuerpos neutralizantes que permiten atenuar y finalmente eliminar el agente causal de su enfermedad en este caso el *Staphylococcus aureus* (17), también puede estimular la producción de anticuerpos contra la leucocidina (toxina estafilocócica), los cuales desempeñan un importante papel con relación a la resistencia a las infecciones estafilococcicas recurrentes (18).

A través de esta inmunoterapia también se logra estimular la fagocitosis, mecanismo de defensa natural por medio del cual pueden destruirse grandes cantidades de cocos piógenos y dentro de ellos, los *Staphylococcus aureus* (17).

Internacionalmente se reconoce la necesidad de recurrir a mecanismos de defensa que intervengan de forma más eficiente sobre el proceso sensibilizante inducido por la infección bacteriana, la misma puede tratarse con la administración de antimicrobianos, acción que, a su vez retarda —como se conoce— la reacción normal defensiva del organismo, es decir, la creación de la respectiva inmunidad por parte del huésped y no evita la repetición de futuros cuadros infecciosos similares que motivan consultas médicas y son causa importante de ausentismo al trabajo y a la escuela (17,19).

Por otro lado, si se tiene en cuenta la evolución que puede tener esta enfermedad altamente invasiva, la cual a partir de abscesos en la piel puede complicarse hasta llegar a septicemia y muerte (19), en los casos en los que no se administran los antibióticos necesarios o en los que el microorganismo continúe desarrollando resistencia a los antimicrobianos disponibles actualmente en el mercado, entonces se puede concluir que una alternativa de tratamiento como la autovacuna está completamente justificada en estos casos, demostrando ser más eficaz en el tratamiento de la infección cutánea producida por *Staphylococcus aureus* que los antimicrobianos, con la administración de esta inmunoterapia sólo en el 10 % de los pacientes tratados se produjeron infecciones estafilocócicas recurrentes en un período de 6 meses posterior a la terminación del tratamiento, siendo bien tolerada por la mayoría de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg E, Joseph M, Edward A. Enfermedad por estafilococos. Manual de Microbiología Médica. La Habana: Ediciones Revolucionaria; 1981. p. 182.
2. Reis AG, Eisenkraft A, Ejzenberg B, Baldacci ER. *Staphylococcus aureus* in children: Bacterial tolerance to vancomycin and serum bactericidal test. Rev Assoc Med Bras. 2003;41(1):47-52.
3. Laverdiere M, Weiss K, Rivest R, Delorme J. Trends in antibiotic resistance between coagulase positive and coagulase negative staphylococci. Microb-Drug-Resist Summer. 1998;4(2):119-22.
4. Schiller R, Chiorazzi N, Farber BF. Methicillin resistant staphylococcal enterocolitis. Am J Med. 2005; 105(2):164-6.
5. Mehta A, Rodríguez C, Kumar R, Rattan A, Sridar H. A pilot programme of MRSA surveillance in India. J Postgrad Med. 1996;42(1)1-3.
6. Willians JV, Vowels BR, Leyden JJ. *Staphylococcus aureus* isolation from the lesions, the hands and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. Pediatric Dermatol. 2010;15(3):194-8.
7. Moreau JM, Green LC, Engel LS. Effectiveness of vacune in a staphylococcus keratitis model. Curr-Eye-Res. 2006;17(8):808-12.
8. Dennesen PS. Multiresistant bacteria as a hospital epidemic problem. Ann Med. 2007;30(2):176-85.
9. Alnawas B, Shah PM. Intracellular activity of vancomycin. A new semisynthetic glycopeptide againsts methicillin resistant staphylococcus aureus. Infection. 2004;26(3):165-7.

10. Silfverdal SA, Harin LA. Economic evaluation of general childhood vaccination against bacterial diseases. *Scand J Infect Dis*. 2010;30(1):5-10.
11. Walduck AK, Opdebeeck JP, Benson NE. Biodegradable implants for the diluent of veterinary vaccines. *J Controlled Release*. 2006;51(2):269-80.
12. Castillo C, Feng Z. Global stability of an age structure model for TB and its application to optimal vaccination strategies. *Math Biosci*. 2004;15(2):135-54.
13. Caron J. Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps. *Vaccine*. 2007;16(8):818-22.
14. Esteban V, Núñez JA. Hipersensibilidad a vancomicina en pacientes infectados por estafilococo meticillin resistentes. *Alergia Inmunol Clin*. 2006;26(3):201-4.
15. Tan ML, Tan CE. Survey of aerobic bacterial infection in pediatric surgical intensive care unit patients. *Ann Med Singapore*. 2005;27(2):223-6.
16. Barret SP, Mummery RV. Trying to control MRSA causes more problems than it solves. *J Hosp Infect*. 2006;39(2):85-93.
17. Bassler WG, Heinevetter L. Bacterial cell wall components as inmunomodulators. *Immunofarmacol*. 2005;19(9):547-50.
18. Reddin KM, Easterbrook TJ, Eley SM. Comparison of the immunological and protective responses elicited by microencapsulated formulations. *Vaccine*. 2007;16(8):761-7.
19. Pena A, Meyer J, Ramos L. Clinical experience with polimicrobial autogenous vaccine in chronic otitis media in children. *Rev Otorrino-Laringol*. 2008;42(2):31-7.

Agradecimientos a: Alexei Álvarez Sánchez, estudiante de cuarto año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Naranjo Rodríguez SA, García Menéndez R, Naranjo Rodríguez L, Negret Hernández M. Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*. *Rev méd electrón* [Seriada en línea] 2011;33(2). Disponible en URL: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema10.htm>[consulta: fecha de acceso]