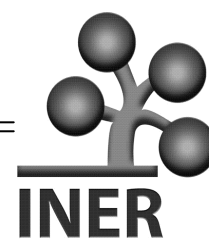




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

“Caracterización clínica y pronóstica de la neumonía adquirida en la comunidad
por *Staphylococcus aureus*”

T É S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN

NEUMOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. LILIANA LÓPEZ ALVAREZ

TUTOR: DR. FRANCISCO QUIÑONES FALCONI



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO CONACYT EN NEUMOLOGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

ASESOR DE TESIS
DR. FRANCISCO QUIÑONES FALCONI
JEFE DEL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“Caracterización clínica y pronóstica de la neumonía adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus*”

AUTORES

DRA. LILIANA LÓPEZ ALVAREZ
Residente de Tercer Año de Neumología Adultos
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

TUTOR: DR. FRANCISCO QUIÑONES
Jefe del laboratorio de Microbiología
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
“Ismael Cosío Villegas”

DEDICATORIAS

A Elsa Alvarez Toquero, mi madre

A Carlos Lozada Pérez, mi esposo

A Spicy

RESUMEN

La neumonía es una lesión inflamatoria pulmonar que se produce en respuesta a la llegada de microorganismos a la vía aérea distal y al parénquima. El diagnóstico descansa en la presentación clínica y en la demostración de un infiltrado radiológico. De acuerdo al lugar de adquisición, las neumonías se clasifican en neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) y asociadas a cuidados de la salud. A nivel mundial, la incidencia anual de la NAC oscila entre el 5 y el 11% de la población adulta y la mortalidad varía del 1 al 5% en los pacientes ambulatorios, del 5 al 14% en los pacientes hospitalizados y del 34 al 50% en aquellos ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En México, la mayor incidencia de NAC se observa en pacientes de la 8ª y 9ª décadas de la vida (34%) y la mortalidad global es del 26%.

Los hallazgos etiológicos más frecuentes son diferentes para el paciente ambulatorio que para el hospitalizado. El hallazgo más común en todas las series y en todos los ámbitos es el *Streptococcus pneumoniae*.

Staphylococcus aureus también ocupa un lugar importante como agente etiológico de NAC; en algunas series de casos de E.U, se ha encontrado que *S. aureus* origina >25% de los casos de neumonía comunitaria (Haessler et al.). En México, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) ha publicado información acerca de *S. aureus*, la cual reporta que en el periodo de 1998-2003, *S. aureus* ocupó el tercer lugar en morbilidad y cuarto lugar en mortalidad relacionada con infecciones nosocomiales (Díaz Ramos et al.); sin embargo, no existe información específica acerca de neumonía comunitaria ocasionada por *S. aureus*.

La importancia de *S. aureus* como agente etiológico de NAC, radica en su habilidad de producir cuadros que amenazan la vida y en su notable potencial de desarrollar resistencia antimicrobiana. Desde su aparición hace 50 años, el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) ha proliferado. La

epidemiología del SARM en Europa es diferente a la de Estados Unidos y varía ampliamente según el país, que va desde 0,6% en Suecia hasta un 59% en E.U. En México existe un número limitado de estudios sobre la prevalencia de cepas SARM. En un informe realizado por la Red Nacional de Resistencia Bacteriana en México en 2004, se reporta una resistencia a la meticilina del 32.4% en las cepas aisladas de infecciones adquiridas en la comunidad.

Históricamente, la adquisición de SARM era limitado a los pacientes con exposición a los hospitales (SARM nosocomial); sin embargo, los pacientes infectados con SARM sin ningún tipo de contacto con el sistema de salud son cada vez más identificados. Estas cepas resistentes a la meticilina adquiridas en la comunidad (SARM-AC) se han designado como "superbacterias", ya que expresan una mayor resistencia a los antibióticos y se asocian a una mayor mortalidad en comparación con las cepas de *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) (Marin et al.). La neumonía por SARM se ha asociado con un mayor riesgo de muerte en comparación con la neumonía producida por SASM (Marin et al.).

Además de su capacidad de producir resistencia, *S. aureus* expresa otra gama de factores de virulencia, los cuales incluyen la capacidad de secretar productos que participan en la patogénesis de la infección, la habilidad para formar una biopelícula y la capacidad de secretar toxinas que forman poros en las membranas celulares. *S. aureus* secreta numerosas toxinas citolíticas, entre las cuales destacan la alfa-hemolisina, beta-hemolisina, gamma-hemolisina, leucocidina y leucocidina de Panton-Valentine (PVL) (Kaneko y Kamio, 2004).

En los últimos años se ha propuesto la existencia de una estrecha y específica relación entre las cepas de SARM extrahospitalario y la expresión de PVL. La PVL es expresada por la mayoría de las cepas de *S. aureus* resistentes a la meticilina. Las neumonías comunitarias originadas por cepas de *S. aureus* PVL (+) se relacionan con mayor mortalidad que las causadas por cepas PVL (-). Cuando se comparan las NAC producidas por SARM PVL negativas con las NAC por SASM

PVL positivas se observa que las NAC por SARM se asocian con síntomas gastrointestinales y neumonía unilobar; mientras que la NAC SASM se asocia con hemorragia de la vía aérea, infiltrados multilobares y SIRA.

En México no hay estudios que hayan descrito la prevalencia de *S. aureus* en las neumonías comunitarias o nosocomiales, ni las manifestaciones clínicas y el pronóstico asociados, o bien, su posible relación con la resistencia a la meticilina.

ÍNDICE

- I. INTRODUCCIÓN
- II. NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR STAPHYLOCOCCUS AUEREUS
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN
- IV. OBJETIVOS
- V. MÉTODO
- VI. RESULTADOS
- VII. DISCUSIÓN
- VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
- IX. ANEXOS

INTRODUCCIÓN

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD

Definición

La definición de Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) es clínica. Ha variado ampliamente, pero generalmente incluye un complejo de síntomas y signos del tracto respiratorio que repercuten en la salud general del paciente. Es frecuente encontrar fiebre, dolor tipo pleurítico, disnea, taquipnea y signos en la exploración física que son útiles para realizar el diagnóstico.

De acuerdo a las guías BTS 2009 para el manejo de NAC, ésta se puede definir como:

- a) Sintomatología de afección aguda del tracto respiratorio bajo (tos y al menos otro síntoma de afección baja del tracto respiratorio)
- b) Nuevos signos focales en el examen físico.
- c) Al menos una característica de afección sistémica (diaforesis, fiebre, escalofríos, dolor y fiebre $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$)
- d) Sin otra posibilidad diagnóstica que explique las manifestaciones.

El gold standard para realizar el diagnóstico es la radiografía torácica. Si se cuenta con radiografía del tórax, la definición de NAC debe considerarse como una enfermedad aguda con demostración de una imagen radiográfica con afección de al menos un segmento o más de un lóbulo, previamente desconocida y que no pueda ser explicada por otras causas (p. ej., edema pulmonar o infarto).

Previamente, se realizaba la distinción con neumonía atípica; sin embargo, de acuerdo a las guías BTS, no se recomienda utilizar este término para referirse a patrones clínicos alternos.

Incidencia y mortalidad

Las admisiones por NAC constituyen un 34% del total de los ingresos hospitalarios, de acuerdo a los registros realizados en el Reino Unido entre 1998 y 2005.

Estudios epidemiológicos prospectivos del Reino Unido, Finlandia y América del Norte, han reportado una incidencia anual de NAC de 5 a 11 casos por cada 1000 adultos de la población en general.

La incidencia varía marcadamente con la edad, es mucho mayor en los pacientes muy jóvenes y en los adultos mayores. Ocurre en 6 de cada 1000 pacientes mayores de 60 años y 34 de cada 1000 de más de 75 años de edad.

De las NAC que requieren hospitalización, se ha reportado una incidencia de 1.1 a 4 por cada 1000 adultos de la población. El porcentaje de pacientes con NAC que requieren hospitalización varía del 22 al 44%. La proporción de pacientes con NAC que requieren de manejo en una terapia intensiva varía del 1.2 al 10%. Se ha registrado un aumento de NAC que requieren internamiento en la UCI del 12.8 por unidad en 1996 a un 29.2 por unidad en el 2004. Esto representa un aumento del 128%.

La mortalidad de las NAC que recibieron manejo extrahospitalario es menor del 1%. En el Reino Unido, las muertes por NAC son raras, con una incidencia reportada de 1 muerte por cada 100 000 personas.

La mortalidad reportada en adultos hospitalizados por NAC ha variado ampliamente. El estudio multicéntrico de la BTS reportó una mortalidad del 5.7%; sin embargo, este estudio no incluyó pacientes mayores de 75 años. Otros estudios del Reino Unido han reportado una mortalidad hospitalaria del 8 al 14%.

La mortalidad a largo plazo de la NAC es alta, reflejando la fragilidad de los pacientes que desarrollan NAC. En E.U.A, la mortalidad a los 90 días es del 8.7% y a los 5.9 años es del 39.1%.

La mortalidad de los pacientes con NAC severa que requieren admisión a la UCI es alta. La mortalidad en las terapias intensivas del Reino Unido por NAC es mayor del 50%. La mayoría de estos pacientes requirieron de ventilación mecánica.

Etiología y epidemiología

No se han encontrado 2 estudios que describan la etiología de las NAC que sean similares. Estas aparentes diferencias observadas en las frecuencias de patógenos etiológicos s deben a una gran diversidad de factores.

En general, se identifica un solo patógeno en el 85% de los casos (en los que algún patógeno es encontrado). La verdadera frecuencia de la NAC polimicrobiana se desconoce y es dependiente de la intensidad con la que se investigue su etiología. En todas las series, *S. pneumoniae* es el patógeno más frecuentemente identificado. Las especies de Legionella y *S. aureus* se identifican con mayor frecuencia en los pacientes manejados en la UCI. Los bacilos gram negativos entéricos, *Chlamydophyla psittaci* y *Coxiella burnetti* son causas poco comunes de NAC.

La etiología puede ser diferente de acuerdo a los grupos de edad en específico. En los pacientes mayores de 65 años, las infecciones por *M. pneumoniae* y Legionella son menos frecuentes. *M. pneumoniae* y otros patógenos atípicos ocurren con más frecuencia en pacientes menores de 60 años; en cambio, las infecciones por *H. influenzae* son más comúnmente identificadas en los pacientes mayores.

Características clínicas

Clínicamente, es difícil distinguir una NAC de una infección del tracto respiratorio bajo aguda no-neumónica. El reto es particularmente mayor en la presencia de comórbidos como falla ventricular izquierda y/o EPOC. No existe ningún síntoma o signos que pueda discriminar una NAC de otra infección del tracto respiratorio bajo.

Los hallazgos clínicos más sugestivos de NAC son historia típica de tos, fiebre, disnea, dolor torácico y estertores; los cuales tienen valores predictivos bajos. Si la duración de la sintomatología es menor de 24 hrs, los valores predictivos son significativos.

Se han publicado varias reglas clínicas predictoras de NAC, sin embargo, generalmente es necesaria la confirmación diagnóstica con una radiografía de tórax. La presencia de signos vitales anormales (fiebre >38 °C, taquicardia >100 lpm, taquipnea >20 rpm) o una exploración física torácica anormal (estertores, disminución de los ruidos respiratorios, matidez a la percusión y sibilancias) identifican a los pacientes con una NAC confirmada radiológicamente con una sensibilidad del 95%, especificidad del 56% y valor predictivo negativo del 92%.

Manifestaciones radiológicas

La radiografía de tórax es la piedra angular para confirmar el diagnóstico de NAC. No hay características clínicas en la radiografía de tórax que puedan predecir con certeza el microorganismo etiológico. En general, los lóbulos inferiores se afectan más comúnmente, independientemente de la etiología.

El involucro multilobar al momento de la presentación y el derrame pleural, son presentaciones comunes de la neumonía neumocócica bacterémica, en comparación con la no bacterémica. Si la zona de consolidación es homogénea,

el diagnóstico etiológico menos probable es mycoplasma. Se ha reportado que *Klebsiella pneumoniae* tiene una predilección por lóbulos superiores.

La resolución radiológica ocurre a las 2 semanas en el 51% de los casos, en 4 semanas en el 64% y en 6 semanas en el 73% de los casos. La resolución radiológica es menor en los pacientes mayores, aquellos con involucro de más de un lóbulo, fumadores y pacientes hospitalizados. La edad es el factor que más influye en la resolución radiológica. Los niveles de proteína C reactiva >200 mg/l se relacionan con una resolución radiográfica más lenta.

Investigaciones microbiológicas

El establecer la causa microbiológica de la NAC es útil por diferentes razones. La identificación de los patógenos y la sensibilidad antimicrobiana permite la selección de un régimen antibiótico apropiado y también permite desescalar el esquema antimicrobiano a la brevedad posible.

En la mayoría de las series, la etiología únicamente se encuentra en el 40-75% de los casos. Los métodos de diagnóstico microbiológico con PCR de tiempo real, pueden aumentar el rendimiento diagnóstico de un 49% a un 76%. Los hemocultivos y los cultivos de esputo tienen baja sensibilidad, particularmente en pacientes con NAC no grave y sin comorbilidades, así como en aquellos que recibieron antibioticoterapia previa a la admisión.

De acuerdo a la BTS, es importante obtener hemocultivos de los pacientes con NAC, ya que son altamente específicos para obtener la etiología microbiológica. La bacteremia es un marcador de severidad; sin embargo, la mayoría de los pacientes con NAC no tiene bacteremia. Las causas microbiológicas de NAC que se pueden asociar a bacteremia incluyen *S. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y *k. pneumoniae*. Sin embargo, la sensibilidad de los hemocultivos es del 25% y

es incluso menor en los pacientes con tratamiento antimicrobiano antes de la admisión.

Determinación de la gravedad

Se debe de reconocer a los pacientes con bajo riesgo de complicaciones (quienes pueden ser tratados como externos), para minimizar la posibilidad de una hospitalización innecesaria, con la morbilidad y costos consecuentes.

Existen diversos factores asociados con mal pronóstico. Se han realizado numerosos análisis univariados para identificar los factores de riesgo asociados con un mal pronóstico. La mortalidad intrahospitalaria ha sido la variable pronóstica más comúnmente utilizada. Otros estudios han descrito la admisión a la UCI como factor de riesgo. Incluso, en otros estudios, se han sugerido alrededor de 40 parámetros diferentes asociados con mortalidad.

Los factores que han demostrado asociación con mortalidad consistentemente en varios estudios son edad (adultos mayores), la presencia de comorbilidades, taquipnea, confusión mental, hipotensión, hipoxemia, insuficiencia respiratoria, leucocitosis o leucopenia, cambios radiográficos bilaterales o progresivos y hemocultivo positivo.

Se han descrito otros biomarcadores como factores pronósticos, los cuales incluyen CD14, pro-adrenomedulina, CRP, péptido natriurético, pro-vasopresina, PCR y dímeros-D.

No existe ningún factor pronóstico de mortalidad que tenga la suficiente sensibilidad y especificidad, por lo que se han desarrollado varios sistemas de puntajes de severidad y modelos predictivos que han intentado identificar a los pacientes con neumonía y mal pronóstico. Sin embargo, estos modelos

predictivos tienen sus limitantes. Ningún modelo predictivo permite una categorización inequívoca de los pacientes en un grupo de riesgo.

Tratamiento empírico inicial

El tratamiento antimicrobiano es esencial en el manejo de la NAC. Pocos casos pueden ser definidos microbiológicamente, por lo que se debe de prescribir un tratamiento empírico inicial.

Para aquellos pacientes tratados en la comunidad, la amoxicilina continúa siendo el agente antibiótico de preferencia. También puede utilizarse doxiciclina o claritromicina como una alternativa apropiada en aquellos pacientes que son alérgicos a la penicilina.

En los pacientes que se han hospitalizado, se puede iniciar terapia oral con amoxicilina. Si la vía oral no es posible, se deberán iniciar antibióticos intravenosos. Las alternativas parenterales incluyen levofloxacino como monoterapia o una cefalosporina de segunda generación (cefuroxima) o de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) en combinación con un macrólido (claritromicina).

Las fluoroquinolonas, las cuales tienen mayor actividad contra microorganismos gram positivos (llamadas quinolonas respiratorias, como levofloxacino y moxifloxacino) han sido ampliamente utilizadas en los últimos años. Su actividad contra la mayoría de los patógenos respiratorios ha dado lugar a su amplio uso en las infecciones del tracto respiratorio incluyendo NAC. Sin embargo, recientemente estos antibióticos se han asociado con infecciones por *S. aureus* meticilina-resistente y *C. difficile*. Este hecho ha promovido un incremento en la presión para limitar el uso de estos antibióticos a favor de otras clases de antibióticos.

La resistencia antimicrobiana del *Streptococcus pneumoniae* fue documentada desde los años 90s. Afortunadamente, una reversión de esta tendencia se ha observado en los últimos 5 años, con tasas de resistencia a la penicilina del *S. pneumoniae* en el Reino Unido por debajo del 4%.

NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD POR STAPHYLOCOCCUS AUREUS

La infección pulmonar por *S. aureus* en el adulto, tiene presentaciones variables, con un curso clínico que va de lo subagudo a lo fulminante. La primera y más grande serie de casos de neumonía por *S. aureus* fue publicada por Chickering y Park en 1919 ², al final de la epidemia de influenza. En el campo Jackson, en Carolina del Sur, EUA; 8,100 soldados se contagiaron de influenza, de los cuales 1,409 se complicaron con neumonía y 385 murieron. *S. aureus* fue aislado en 153 de los cultivos postmortem obtenidos de 312 soldados. Los autores de aquella época, notaron que el cuadro clínico se caracterizaba por una peculiar cianosis descrita como cereza-rojo-índigo-azul, un curso fulminante, la ausencia de consolidación pulmonar, el esputo purulento asalmonado y usualmente leucopenia.

A partir de entonces, se publicaron algunas series de casos de neumonía por *S. aureus* de origen comunitaria; Reimann, 1933; Hausmann, 1956; Fisher 1958; Gold, 1959; Wiita, 1961; Bentley, 1980 y Musher en 1981. En 1987 Woodhead et al ³; realizó un estudio retrospectivo que incluyó el análisis de 61 casos en un periodo de 10 años; de los cuales remarcaba una presentación radiográfica “sin patrón característico” y un mal pronóstico. También se describió la tendencia a presentarse en pacientes mayores de edad y con comorbilidades, por lo que se consideró que *S. aureus* raramente causaba enfermedad pulmonar en jóvenes y sanos (excepto durante la epidemia de influenza).

Posteriormente, la infección pulmonar comenzó a reportarse como “típicamente nosocomial”, afirmación que se consolidó con el trabajo de Emson et al ⁴; en el cual describe una correlación entre la positividad de cultivos de aspirados bronquiales y el tiempo de estancia intrahospitalaria; por lo que a partir de esta publicación, los reportes de casos de NAC por *S. aureus* disminuyeron abruptamente.

La última serie de casos de NAC por *S. aureus* se publicó por Kaye et al, en 1990⁵, quienes analizaron retrospectivamente 31 casos de infección pulmonar por *S. aureus* y concluyeron que este microorganismo en cuestión, es causa poco frecuente pero muy importante de infección pulmonar, el cual debe de ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier adulto mayor con comorbilidades que presente algún proceso neumónico agudo. Kaye, notificó que la presentación radiográfica es típicamente bilateral (50%), multilobar y con predominio de los lóbulos inferiores, lo cual fue acorde con reportes previos; comúnmente complicado con enfermedad pleural (48% de los casos en comparación al 5 a 40% de otras series) e infrecuentemente formación de abscesos (16% vs 23-70%). Los cultivos son positivos solo en un tercio de los casos, lo cual también fue consistente; con una mortalidad del 32%.

En dicho estudio realizado por Kaye et al; aún no se describe la susceptibilidad antimicrobiana de las cepas de *S. aureus*; sin embargo, los posteriores y numerosos reportes acerca de neumonía producida por *S. aureus*, se limitan a la descripción de las neumonías producidas por cepas meticilin resistentes, cuyo principal escenario es el intrahospitalario, siendo considerado como el agente causal del 20% de las neumonías nosocomiales y 40% de las neumonías asociadas al ventilador, dejando de lado a las infecciones por *S. aureus* producidas en el ámbito extrahospitalario. No obstante, a partir de los reportes de neumonía comunitaria grave producida por *S. aureus* meticilin- resistente que afectaban a pacientes jóvenes, saludables y sin exposición a centros relacionados con el cuidado de la salud, ha obligado a reconsiderar a este patógeno como productor de cuadros infecciosos pulmonares graves.

Lo anteriormente citado es de suma importancia, ya que se infiere que las características clínicas poco específicas y relativamente variables de las NAC por *S. aureus* correlacionan con los factores de virulencia también variables de este microorganismo, por lo cual es necesario conocer a detalle las características microbiológicas de este agente en un intento de esclarecer las diferentes gamas

de manifestaciones y gravedad de las infecciones producidas por esta actualmente considerada “superbacteria”.

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Características microbiológicas

El nombre de estafilococo fue designado por Sir Alexander Ogston después de utilizar la expresión griega *staphyle* (racimo de uvas) para describir las características del crecimiento de las bacterias en grupos semejantes a uvas.

Los estafilococos son cocos Gram positivos que miden cerca de 1 μm de diámetro, no móviles, aerobios facultativos y fermentadores de glucosa. Los estafilococos crecen en medios químicamente definidos, los cuales contienen glucosa, sales, aminoácidos, tiamina y ácido nicotínico. En medios suplementados, los estafilococos crecen en rangos de pH de 4.8 a 9.4 y a temperaturas de 25 a 43 °C. El color amarillo clásico de las colonias de *S. aureus* se debe a la producción de carotenoides; sin embargo, se presentan frecuentemente variantes no pigmentadas en muchas cepas.

El género *Staphylococcus* contiene más de 30 especies diferentes; muchas de éstas son habitantes naturales de la piel y las membranas mucosas y no tienen otros hábitats importantes, excepto cuando están involucradas en infecciones.

Los niños y adultos pueden ser colonizados por *S. aureus* y portar el microorganismo generalmente en fosas nasales y en ocasiones, en la piel. Desde estos sitios, *S. aureus* puede transmitirse a otras regiones en la piel o a las membranas mucosas; si estas barreras son interrumpidas por un trauma o una cirugía.

S. aureus es un patógeno oportunista. Debido a su amplia versatilidad, esta bacteria es capaz de causar enfermedades de amplio espectro, desde infecciones menores de la piel hasta infecciones invasoras serias como bacteriemia, infecciones del sistema nervioso central, osteomielitis, infecciones del tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario y síndrome de choque tóxico.⁶

Importancia epidemiológica

En Estados Unidos de América (EUA), *S. aureus* ocupa el segundo lugar después de los estafilococos coagulasa negativa como causa de bacteriemia adquirida en el hospital.^{7,8} En la comunidad, también ha cobrado importancia como causa de graves infecciones en la piel y tejidos blandos, neumonía necrosante y septicemia.

En México, la Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) notificó que los porcentajes de mortalidad entre pacientes infectados con *S. aureus* varía entre 5 y 70% y que los porcentajes de mortalidad atribuibles pueden ser elevados (50%).⁹ Con datos provenientes de hospitales generales, pediátricos, universitarios y de especialidades, esta misma red reportó que en el periodo de 1997-2003, *S. aureus* ocupó el tercer lugar en morbilidad y el cuarto lugar en mortalidad.

En México, diversos estudios de vigilancia de las infecciones nosocomiales indicaron que de 8.3 a 36% de esas infecciones fueron atribuibles a *S. aureus*.¹⁰⁻¹⁵

Un hospital pediátrico de tercer nivel en México, registró un franco predominio de *S. aureus* relacionado con bacteriemias nosocomiales.¹⁰ Una revisión retrospectiva de 23 años, sobre las infecciones intrahospitalarias en un hospital pediátrico en Guadalajara-México, reconoce que actualmente el género *Staphylococcus* tiene una prevalencia de 36% en esas infecciones.¹¹

Factores de virulencia

El éxito de la colonización y la posterior producción de enfermedades por *S. aureus* se debe a la expresión de factores de virulencia que participan en adhesión, adquisición de nutrientes y evasión de la respuesta inmune del huésped.¹⁶

La elevada virulencia de *S. aureus* fue notificada por primera vez en un estudio publicado en 1941, en donde se identificó una mortalidad del 82% asociada a pacientes con bacteremias ocasionadas por este microorganismo en un hospital de la ciudad de Boston.¹⁷

S. aureus produce una gran variedad de proteínas que contribuyen a su capacidad para colonizar y causar enfermedades en el ser humano. Casi todas las cepas de *S. aureus* producen un grupo de enzimas y citotoxinas. Dentro de estas hay cuatro hemolisinas (alfa, beta, gamma y delta), nucleasas, proteasas, lipasas, hialuronidasas y colagenasas. La función principal de estas proteínas puede ser la de ayudar a degradar los tejidos locales del huésped para convertirlos en nutrientes para las bacterias.

Los factores de virulencia se clasifican en tres categorías:¹⁹

- 1) Factores involucrados en la adherencia de la célula huésped o matriz extracelular: proteínas de unión a fibrinogeno, fibronectina, colágeno y coagulasa.
- 2) Factores involucrados en la evasión de las defensas del huésped: enterotoxinas estafilocócicas (SEs: SEA-SEE, SEG-J, SEK, SEL, SEP, SEM y SEO), toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST), proteína A, lipasas y polisacáridos capsulares, tipos 1, 5 y 8.
- 3) Factores involucrados en la invasión de la célula huésped y penetración de los tejidos, α toxina, β , γ y δ hemolisinas.8-10

Los factores de virulencia de *S. aureus* participan en la adhesión y adquisición de nutrientes para el microorganismo y sirven también para evadir la respuesta inmune del huésped.

A continuación se analizan los factores de virulencia más importantes:

La coagulasa producida por *S. aureus* existe en dos formas, una forma unida (llamada también factor de aglomeración) y una forma libre. La coagulasa unida a la pared celular del estafilococo se une a la protrombina, este complejo transforma el fibrinógeno en fibrina insoluble y esto provoca la aglomeración de los estafilococos. La coagulasa se utiliza como marcador de la virulencia y permite diferenciar a *S. aureus* (coagulasa positivo) de otras especies estafilocócicas (coagulasa negativas). La importancia de la coagulasa en la patogenia de la enfermedad radica en que esta enzima causa la formación de una capa de fibrina alrededor del absceso estafilocócico, localizando la infección y protegiendo a la bacteria de la fagocitosis.

Las enterotoxinas estafilocócicas, forman parte del grupo de toxinas conocidas como superantígenos toxina pirogénicos (PTSAgs), ya que tienen actividad biológica de pirogenicidad y superantigenicidad. Se conoce una gran variedad de estas toxinas: en secuencia alfabética de SEA a SEE, de SEG a J, SEK, SEL, SEP, SEM y SEO. Cuando se consumen alimentos contaminados con *S. aureus*, las SE causan gastroenteritis, estimulan el peristaltismo intestinal y ejercen un efecto sobre el sistema nervioso central, que se manifiesta por vómitos, los cuales acompañan a la enfermedad gastrointestinal.¹⁹

La toxina 1 del síndrome del shock tóxico de *S. aureus* suprime la quimiotaxis de neutrófilos, induce la función supresora de los linfocitos T y bloquea el sistema reticuloendotelial. La toxina actúa como superantígeno estimulando la liberación de varias citocinas, prostaglandinas y leucotrienos, los cuales producen los signos y síntomas del síndrome. Los síntomas típicos del síndrome del shock tóxico son: fiebre alta, dolor de cabeza, vómito, diarrea, mialgias y rash eritematoso. En

adultos puede producir síndrome de dificultad respiratoria, coagulación intravascular y falla renal.

La toxina α o hemolisina α , es considerada como el prototipo de las citotoxinas formadoras de poros, es citolítica para un gran número de células, entre las que se encuentran los monocitos, linfocitos, eritrocitos, plaquetas y células endoteliales. La toxina α es secretada por *S. aureus* y se integra en la membrana de las células blanco, formando heptámeros cilíndricos que son capaces de lisar las células eucariontes. Los poros que produce permiten la entrada y salida de iones y moléculas pequeñas que eventualmente producen la muerte de las células nucleadas y la lisis osmótica de los eritrocitos. El efecto final en el hospedero es el edema pulmonar o síndrome de dificultad respiratoria. La toxina α es dermonecrótica y neurotóxica y puede ser letal para ciertos animales.¹⁹

La hemolisina β tiene actividad de fosfolipasa c, la cual es específica para la esfingomielina y liso-fosfatidilcolina. La diferencia en la susceptibilidad de los eritrocitos a la hemolisina β se debe al diferente contenido de esfingomielina en los eritrocitos. Su función durante la enfermedad no está determinada claramente. Sin embargo, se ha visto que le produce una ventaja selectiva a la bacteria.¹⁹

La hemolisina γ afecta a neutrófilos, macrófagos y a una gran variedad de eritrocitos de mamíferos. No se sabe si induce la liberación de mediadores de la inflamación.

La hemolisina δ es capaz de causar daño en la membrana de un gran número de células de mamíferos. El 97% de las cepas de *S. aureus* produce hemolisina δ . Esta toxina es capaz de hidrolizar eritrocitos y otras células. Tiene actividad dermonecrótica y puede ser letal en animales de laboratorio a concentraciones elevadas.¹⁹

La leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) ocurre en menos del 5% de las cepas de *S. aureus*. La leucocidina es citotóxica para los monocitos, macrófagos y

leucocitos polimorfonucleares del humano. La leucocidina es una proteína que forma poros en la membrana plasmática de los leucocitos, lo cual provoca un aumento en la permeabilidad y eventualmente produce la lisis de la célula. La lisis de los leucocitos produce la liberación de mediadores de la inflamación, con una consecuente respuesta inflamatoria grave.¹⁹

Los genes que codifican factores de virulencia como las enterotoxinas A a I, TSST-1, las toxinas exfoliativas A y B, y las proteínas asociadas a la superficie, como la proteína de unión al colágeno, se encuentran localizados en elementos genéticos móviles llamados islas de patogenicidad (SaPIs), los cuales se transfieren horizontalmente entre las cepas. Otros genes como los de la PVL, se localizan en bacteriofagos lisogénicos. Los genes de algunos factores asociados con la supresión de la inmunidad innata como las proteínas inhibitoras de quimiotaxis y la estafilocinasa se encuentran integrados en el cromosoma bacteriano.

La expresión de los genes de virulencia en *S. aureus* está controlada por genes reguladores como el *agr* ("accessory gene regulator"). El movimiento horizontal de los elementos genéticos que codifican los factores de virulencia ocurre posiblemente *in vivo*, por lo que la presencia de estos elementos genéticos accesorios en una cepa puede influir en la adquisición o pérdida de otros elementos que codifican factores de virulencia.

Resistencia antimicrobiana

La introducción de la penicilina a principios de los años 40 como tratamiento en las infecciones causadas por *S. aureus* abatió de manera importante las enfermedades ocasionadas por este microorganismo. Sin embargo, un año después de su utilización ya se habían presentado cepas de *S. aureus* resistentes a la penicilina.

Para 1946, en Inglaterra se observó que aproximadamente un 60% de los aislamientos de estafilococos fueron resistentes a la penicilina y para mediados de 1950, los aislamientos de *S. aureus* mostraron niveles aún más elevados de resistencia. Los primeros aislamientos de *S. aureus* multirresistentes fueron reportados en 1957.

Debido a la resistencia a la penicilina de las cepas de *S. aureus*, a finales de los años 50 se introdujeron cefalosporinas estables a penicilinasas y penicilinas semisintéticas. Entre éstas, se encuentra la meticilina, la cual es un derivado semisintético de la penicilina y se ha utilizado como antibiótico de elección en el tratamiento de *S. aureus*.

La meticilina fue introducida en Europa en 1959 y un año después se detectó la primera cepa *S. aureus* meticilina resistente ("methicillin resistant *S. aureus*", SARM). Más tarde, en 1963, se reportó el primer brote nosocomial causado por cepas SARM. Desde entonces se han notificado cepas de *S. aureus* multiresistentes en todo el mundo.²⁰⁻²²

El Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (National Nosocomial Infectious Surveillance System, NNIS) de E.U.A, determinó que en pacientes hospitalizados la prevalencia de cepas SARM se incrementó del 4% en 1980 a 31.9% en 1996. En 2001 se tenía un 55% de prevalencia y para el 2004, llegó al 60.7%. En algunos hospitales se han reportado incidencias hasta del 80%.²³

La prevalencia actual de cepas SARM está sujeta a variaciones geográficas. Por ejemplo, en Europa se tienen porcentajes elevados, como un 58% en Italia y 54% en Portugal, mientras que en Japón se tiene un 70%. Por otro lado, los países escandinavos tienen un porcentaje muy bajo de cepas SARM, alrededor del 1%.²²

En la actualidad las cepas de *S. aureus* tienen un amplio rango de resistencia a los antibióticos y se pueden encontrar cepas resistentes y multirresistentes. La

adquisición de esta resistencia se debe principalmente al intercambio de manera horizontal de genes que son transportados por elementos genéticos móviles como plásmidos, transposones (Tn) y secuencias de inserción (IS).

El elemento central de la resistencia a la meticilina en *S. aureus* es la adquisición horizontal del gen *mecA*, el cual se encuentra en un elemento genético móvil grande, conocido como casete cromosomal estafilocócico *mec* ("staphylococcal cassette chromosome *mec*", SCC*mec*). Este casete no es endógeno de esta bacteria y se encuentra integrado en el cromosoma.

El gen *mecA* codifica para una proteína de unión a la penicilina (PBP) de 78 kDa, llamada PBP2a, la cual presenta baja afinidad para la meticilina y todos los antibióticos β -lactámicos que se han desarrollado, incluyendo las isoxazoil penicilinas (por ejemplo, la oxacilina). La proteína PBP2a continúa sintetizando peptidoglicano para la pared celular aun cuando las PBP normales estén inhibidas por los antibióticos.²⁴

SCC*mec* es una isla genómica (Gisland), que se inserta al final del extremo 3' de un marco de lectura abierta ("open reading frame", ORF), denominado *orfX*, en un sitio único (*attB_{scc}*), cerca del origen de replicación de *S. aureus*. SCC*mec* contiene el conjunto de genes *mec* (el gen *mecA* y sus reguladores) y el conjunto de genes *ccr*, los cuales codifican recombinasas sitio específicas responsables de la movilidad de SCC*mec*.²⁴⁻²⁵

Existen cuatro clases genéticas del complejo del gene *mec* (A-D). En *S. aureus* sólo se han encontrado las clases A y B. La C se encuentra en *S. haemolyticus* y la D en *S. hominis*.

SCC*mec* recuerda una isla de patogenicidad, sin embargo, no contiene genes de virulencia. En este sentido se le conoce como una isla de resistencia a los antibióticos, ya que aparte de conferir resistencia a todos los antibióticos β -lactámicos, contiene genes de resistencia adicionales como consecuencia de la

integración de plásmidos y transposones en el casete cromosomal. SCC*mec* también confiere resistencia a eritromicina, espectinomicina, tetraciclina, kanamicina y otros.

Actualmente *S. aureus* meticilinorresistente (SARM) es reconocido como uno de los más importantes patógenos causantes de infecciones nosocomiales en todo el mundo; han surgido y se han diseminado cepas cada vez más virulentas y multirresistentes.

En México existe un número limitado de estudios sobre la susceptibilidad antimicrobiana en SARM. En 1993, en el Hospital General de León, Guanajuato, se identificó una resistencia global a meticilina de 24.1 %. Asimismo, en el Hospital Civil de Guadalajara, se obtuvieron resultados que indicaron un incremento en la resistencia a oxacilina en *S. aureus* de 7%, en 1989, a 20%, en 1998.³¹ Un estudio llevado a cabo entre 1998 y 1999 en un hospital de tercer nivel en México registró una frecuencia de resistencia de *S. aureus* de 14.2%.²⁶

Estudios recientes indican que los tipos II y IV se encuentran circulando en cepas del SARM en México.²⁶

En la actualidad la tipificación molecular ha aportado nuevos datos que han dado origen a la epidemiología molecular. En el caso de *S. aureus*, se ha encontrado que las cepas SARM tienen una estructura clonal conservada y que se cuenta con un número reducido de clonas con la capacidad de diseminación global. Éstas se conocen como clonas SARM pandémicas.

Se han identificado cinco clonas pandémicas: Ibérica, Brasileña, Húngara, Nueva York/Japón y Pediátrica (2 América Latina es reciente y se encontró que la clona Brasileña es la que predomina y persiste en Brasil (97%), Argentina (86%), Uruguay (100%) y Chile (56%).

Sin embargo, en México se encontró una clona diferente denominada M. La clona M, detectada en 1997, en un hospital pediátrico de la Ciudad de México, logró desplazar completamente en 2002 a la cepa Nueva York/Japón, que se introdujo en el hospital en 2001.²⁶

En otro estudio realizado con cepas aisladas en un hospital de Guadalajara se encontró el predominio de una clona que apareció en 1997 y que se ha diseminado de tal manera que actualmente está presente en la mayoría de las unidades y espacios del hospital.²⁶

S. AUREUS RESISTENTE A LA METICILINA ADQUIRIDO EN LA COMUNIDAD

Epidemiología

Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) es el mayor causante de infecciones adquiridas en los hospitales; esta cepa causa más de 60% de las infecciones por *S. aureus* en los hospitales y en unidades de cuidados intensivos.

Hasta hace pocos años las infecciones por *S. aureus* meticilina resistentes generalmente se adquirían dentro de los hospitales. Sin embargo, a finales de los años 90, emergieron cepas SARM en adultos y niños sanos en las comunidades, y estas cepas originaron infecciones en la comunidad graves, como fascitis necrosante, piomiositis, tromboflebitis séptica y neumonía rápidamente progresiva.

La importancia epidemiológica del SARM extrahospitalario se basa en que posee características moleculares propias y diferentes a las de cepas hospitalarias, como la presencia de genes que codifican para factores de virulencia, como el elemento móvil catabólico de arginina tipo I, modulinas solubles en fenol tipo α , α -hemolisina y la leucocidina Pantón-Valentine (PVL), toxina de importancia

controversial en la actualidad distribuida en los clones descritos como SARM extrahospitalario en el mundo.²⁷⁻²⁹

La prevalencia de estas infecciones ha aumentado significativamente en los últimos años. La adquisición de estas cepas se realiza fuera de los tradicionales factores de riesgo de las cepas SARM hospitalarias, son susceptibles a pocos antibióticos y presentan la inclusión de factores de virulencia específicos. Las cepas de *S. aureus* que causan estas infecciones se han denominado cepas SARM adquiridas en la comunidad ("community-acquired MRSA", SARM-AC).

Para clasificar una cepa de *S. aureus* como SARM-AC se debe cumplir con la condición de que sea una cepa aislada en la comunidad en pacientes que no tienen los factores de riesgo de una infección nosocomial SARM. Estos factores son: hospitalizaciones frecuentes y recientes, vivir por largos periodos en salas de cuidados especiales, estar expuesto a medios invasivos como sondas o catéteres, haber tenido cirugías recientes o diálisis, emplear drogas intravenosas o una prolongada exposición a los antibióticos.³⁰

Las cepas SARM-AC representan un problema potencialmente muy serio, y los primeros reportes que llamaron la atención sobre ellas fueron las muertes por neumonía necrosante de cuatro niños sanos en EUA entre 1997 y 1999.³⁰

Existe un aumento progresivo de los casos descritos de infecciones por SARM extrahospitalario en los Estados Unidos; de hecho, en algunas áreas geográficas específicas como Texas, es la causa de 59% de las infecciones de piel y tejidos blandos en niños.

También se han producido varios brotes epidémicos de SARM-AC en los últimos 6 u 8 años. Algunos de estos brotes se han registrado en: cárceles, equipos de fútbol americano; militares, homosexuales, y nativos americanos de Alaska y de las Islas del Pacífico. En todos estos casos la población afectada no tenía los factores de riesgo establecidos para adquirir infecciones por SARM.

La prevalencia de las cepas SARM-AC en personas sin factores de riesgo nosocomial que viven en la comunidad está en aumento. En el Hospital General de San Francisco y clínicas asociadas, el porcentaje de SARM-AC aumentó de 7% en 1993 a 29% en 1999. En otras poblaciones como Atlanta, Baltimore y Minnesota, entre 2001 y 2002 se tuvo un aumento del 8% al 20%.

Un estudio en niños realizado en Texas reporta un aumento de 14 veces en las infecciones causadas por SARM-AC en 2002, en comparación con años anteriores. En Los Ángeles, se han encontrado infecciones en la piel de recién nacidos con cepas SARM-AC. En los adultos, la incidencia de infecciones SARM-AC ha variado del 29% en 1997 al 74% en 2002.

Hageman y colaboradores,³¹ describieron 17 casos de neumonía por *S. aureus* que ocurrieron en la temporada de influenza del 2002 al 2004: 15 fueron causados por SARM, todos con SCCmecIVa y 11 (85%) con PVL, pertenecientes al clon USA300.

De igual manera, recientemente se han reportado infecciones con SARM-AC en España, Japón, Grecia, Canadá y Suiza, entre otros países. En 2005 se tiene el primer reporte de una infección por SARM-AC en Sudamérica, específicamente en Brasil.

En Latinoamérica el primer caso de aislamiento de SARM extrahospitalario lo describieron Ribeiro y colaboradores en el 2005,³² y más recientemente, Reyes y colaboradores documentaron hasta 30% de frecuencia de aislamientos con patrón de SARM extrahospitalario en un seguimiento de 1.570 aislamientos de SARM de varios hospitales de Venezuela, Ecuador, Perú y Colombia.³³

Microbiología de las cepas SARM

Las cepas SARM-AC distribuidas globalmente tienen atributos comunes. Desde el punto de vista microbiológico las cepas SARM-AC son genéticamente diferentes del clásico *S. aureus* meticilina multirresistente que se conoce del ámbito hospitalario. Poseen atributos de virulencia específicos. Primero, existe una exotoxina, la leucocidina de Panton-Valentine, habitualmente presente en menos de 5% de *S. aureus* y asociada con procesos inflamatorios severos en piel y partes blandas, así como en la neumonía necrosante.^{34,35} Segundo, poseen mayor rapidez de duplicación celular y una alta capacidad de diseminación. Tercero, los genes de resistencia a meticilina se encuentran en una región de reciente identificación (SCC*mec* IV o V) distinta a la que poseen los SARM hospitalarios clásicos, que no contienen los genes de resistencia a antibióticos adicionales que son típicos de las cepas SARM-AH. Debido a esto sólo son susceptibles a los antibióticos β -lactámicos y ocasionalmente a la eritromicina.³⁶

Por lo tanto, se piensa que el origen de estas cepas no lo constituye la diseminación desde el hospital hacia la comunidad, sino que este nuevo agente nace de la asociación de dos genotipos: el genotipo resistente de un *Staphylococcus epidermidis* y el genotipo de un *Staphylococcus aureus* meticilina sensible más virulento.

La presencia de estos factores de virulencia en las cepas comunitarias de *S. aureus*, puede resultar de una posible adquisición a través de varios procesos. Tal es el caso del gen PVL. De igual manera, los casetes cromosomales SCC*mec* IV y V, poseen un tamaño pequeño y contienen elementos genéticos móviles. Esto puede traer como consecuencia que se muevan rápidamente entre los diversos ambientes genéticos de las cepas de *S. aureus* sensibles a la meticilina que circulan en la comunidad, aumentando la probabilidad de tener nuevas cepas SARM-AC.³⁷

Sólo unas pocas clonas de SARM-AC se han diseminado a través del mundo. Se han identificado dos clonas principales, la USA300 y la USA400. La clona

USA300 se ha localizado en jugadores de fútbol y presos, mientras que la cepa USA400 se ha encontrado en varias poblaciones étnicas. La clona USA300 ha causado brotes epidémicos de infecciones de la piel y tejidos blandos en individuos sanos en 21 estados de EUA, Canadá y Europa. Se cuenta ya con la secuencia completa de su genoma.³⁷

Se han descrito cinco clones pandémicos diferentes de SARM extrahospitalario: ST1 en Australia, ST30 en Grecia, Australia, México y Estados Unidos, ST80 conocido como clon Europeo, ST59 conocido como clon del Pacífico que afecta regiones de Estados Unidos, Vietnam y Taiwán, y ST8 mejor conocido como USA300, caracterizado por ser causa de las pandemias en Estados Unidos, Canadá, algunos países Europeos.

Además del gen PVL y del SCC mec IV, cuenta con un nuevo elemento genético móvil que codifica una vía para la desaminación de la arginina. Se le denomina elemento genético móvil para el catabolismo de la arginina ("arginine catabolism mobile element", ACME), y puede contribuir al crecimiento y supervivencia de la clona USA300. Este elemento se encuentra normalmente en *S. epidermis*, por lo que se sugiere una transferencia a partir de estos estafilococos a la clona USA300.^{38,39}

El origen de las cepas SARM-AC todavía está sujeto a debate. Una posibilidad es que sean descendientes silvestres de cepas hospitalarias, por medio de una transformación vertical. Sin embargo, en un estudio donde se compararon cepas hospitalarias con las de la comunidad, no se encontró una relación entre las cepas SARM-AH y las SARM-AC.⁴⁰ Otra posibilidad es que las cepas comunitarias surjan como consecuencia de una transferencia horizontal de los genes de la resistencia a la meticilina, es decir, el paso de los genes de cepas resistentes a cepas susceptibles.

En el caso de la resistencia a la penicilina, los dos procesos, tanto el vertical como el horizontal, se llevaron a cabo contribuyendo al surgimiento de cepas resistentes

a penicilina en la comunidad. La transferencia horizontal es posible gracias a los genes *ccr*. Éstos se encuentran en *SCCmec* y codifican proteínas que catalizan la escisión precisa y la integración sitio específica del gen *mec* en el cromosoma de *S. aureus*. Se piensa que esta transferencia ocurre poco, por lo que las cepas CA-MRSA son consecuencia de uno de estos raros eventos de transferencia del gen *mec*, de un donador a un receptor susceptible. Esta hipótesis ya ha sido estudiada.

La investigación indica que existe la posibilidad de que una cepa pandémica de *S. aureus* de los años 60's evolucionó inicialmente adquiriendo el gen PVL y posteriormente el *SCCmec* IV, dando origen a las actuales clonas SARM-AC.

Independientemente del origen de estas cepas, el surgimiento de las cepas MRSA en la comunidad es una enorme amenaza con implicaciones clínicas importantes. Los tratamientos con antibióticos pueden fallar dando como resultado complicaciones que pueden terminar con la muerte del paciente.

Las infecciones causadas por cepas resistentes a la metilina pueden ser más difíciles de manejar y con un costo mayor. El disminuir la utilización de los antibióticos que favorecen la selección de cepas resistentes es un paso esencial para controlar el surgimiento de estas cepas en los hospitales y en la comunidad.

Se deben establecer las estrategias más efectivas para prevenir que emerjan y se diseminen las cepas SARM-AC. El control de infecciones en los hospitales debe jugar un papel importante. Las estrategias en la comunidad pueden enfatizar la detección oportuna, el tratamiento adecuado de las infecciones y la optimización de las medidas básicas de higiene. Una estrategia adicional que no se ha establecido es eliminar la colonización de *S. aureus* en portadores sanos, ya que podrían aplicarse estudios epidemiológicos a poblaciones y condiciones específicas para prevenir focos de infección.

En estudios realizados en individuos sanos para determinar los portadores nasales de *S. aureus*, se distinguen tres patrones de portadores: los persistentes, los intermitentes y los no-portadores.

En la población adulta sana aproximadamente el 20% son portadores persistentes de *S. aureus*, el 60% son portadores intermitentes y el 20% restante son no-portadores. Sin embargo, en estudios longitudinales se ha observado que el estado de portador muestra cambios a través del tiempo en el mismo individuo.

No obstante, en los individuos con persistencia de *S. aureus*, las cepas aisladas muestran semejanzas genética. Al aplicar las técnicas de tipificación molecular en estudios longitudinales, se encontró que los portadores persistentes acarrean por lo regular una sola cepa, mientras que los portadores intermitentes pueden ser colonizados por cepas diferentes todo el tiempo.

En E.U.A los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC), han realizado recientemente un estudio nacional para determinar la prevalencia y colonización de *S. aureus* y cepas SARM en la población⁴¹. En este estudio se encontró que el 32.4% de la población es portadora de *S. aureus* y el 0.8% está colonizado con cepas SARM. Se estima que 89.4 millones de estadounidenses presentan *S. aureus* y 2.3 millones son portadores de cepas SARM. La prevalencia de colonización con *S. aureus* es mayor entre la población de 6 a 11 años de edad. Además, los varones y la población blanca no hispana presentan mayor riesgo de colonización. La colonización con cepas SARM fue mayor en mujeres mayores de 60 años. La población negra tiene mayor riesgo de ser colonizada con cepas SARM en comparación con los estadounidenses de origen mexicano. En este estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la colonización con *S. aureus* o cepas SARM con otros factores epidemiológicos como pobreza, educación, nacimiento fuera de los EUA, servicio militar, diabetes y condición dermatológica. De las cepas SARM analizadas, todas presentaron el gen *SCCmec* tipo II o IV (50.7% y 49.3%, respectivamente). La proporción de cepas con *SCCmec* tipo IV varía con la edad del grupo estudiado.

Fue mayor en niños de 1 a 9 años (84.6%) y en población mayor de 60 años (80%). Las cepas con SCCmec tipo IV se aislan en mayor porcentaje en personas negras no hispanas (80%), en comparación con mexico-americanos (40%) o blancos no hispanos (33.3%). Todas las cepas que presentaron el gen PVL tenían el gen SCCmec IV. La clona encontrada más comúnmente fue la USA100; sólo se encontraron 6 cepas de la clona USA300.

Hasta hace poco se encontraba que las cepas SARM estaban poco difundidas en la comunidad, por lo que se pensaba que posiblemente estas cepas presentaban una desventaja biológica en relación con las cepas susceptibles a la meticilina. Sin embargo, este panorama parece haber cambiado debido a una nueva aparición de las cepas SARM-AC. Estudios recientes han demostrado un aumento sustancial en la tasa de colonización nasal de cepas SARM en la comunidad, sobre todo en niños. En uno de ellos se reporta un aumento que va del 0.8% en 2001 al 9.2% en 2004. En otro estudio se reporta 6.2% en 2004 y 22% en el 2005 en una población infantil.⁴²

Estos estudios indican el cambio en el perfil epidemiológico de las cepas SARM en la comunidad y sugieren que las cepas SARM-AC han adquirido dos propiedades importantes. Primero, tienen la habilidad para colonizar eficientemente. Segundo, poseen una variedad de factores de virulencia que son necesarios para causar una serie de enfermedades, desde una simple furunculosis hasta abscesos profundos, osteomielitis, neumonía necrosante y sepsis, con peligro de muerte. Esta combinación de factores demuestra la profunda adaptabilidad de *S. aureus*.⁴²

Los portadores sanos pueden transmitir *S. aureus* en casos de inmunodeficiencia, heridas e implantaciones quirúrgicas. También pueden provocar infecciones nosocomiales. Las personas que manejan alimentos pueden transmitir el *S. aureus* a la comida y provocar intoxicaciones alimentarias. Se ha descrito la colonización nasal de *S. aureus* entre miembros de la misma familia sin la

producción de enfermedad. Sin embargo, la transmisión intrafamiliar de cepas CA-MRSA da como resultado infecciones que incluso pueden producir la muerte.

Debido a esto los portadores sanos de *S. aureus* son un factor de riesgo importante en la infección por este microorganismo, tanto en la comunidad como en los hospitales.

Una de las medidas preventivas y necesarias es la interrupción del estado de portador del *S. aureus* para disminuir el riesgo de infecciones. La aparición de cepas SARM-AC aumenta esta necesidad. Al respecto, varios productores farmacéuticos han puesto su atención en la creación de una vacuna contra los estafilococos.

Infecciones por SARM extrahospitalario

Los síntomas clínicos causados por SARM-AC son principalmente infecciones en la piel y tejidos blandos, neumonía necrosante y septicemia. Sin embargo, se han reportado enfermedades que no son típicas de los estafilococos. Uno de estos síndromes es la fascitis necrosante, una infección rápidamente progresiva que involucra piel, tejido blando y fascia profunda. También se han reportado casos fatales de púrpura fulminante. Esta enfermedad hemorrágica está asociada con sepsis y amplia necrosis tisular. Uno de estos casos fatales se debió a la leucocidina de Panton-Valentine y la enterotoxina estafilocócica C, producidas por una cepa CA-MRSA.

La presencia de SARM extrahospitalario se ha asociado a cuadros que presentan una rápida evolución, muy graves y con un desenlace fatal en muchos de los casos. La neumonía necrosante ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes, es fatal en el 56% de los casos y está asociada con una supervivencia de 10 días.

En los últimos años se ha estudiado la posible relación entre la presencia de PVL en aislamientos de SARM extrahospitalario y su importancia como un factor de virulencia determinante en el desarrollo de neumonía o infección de piel y tejidos blandos necrosante.

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARM extrahospitalario son heterogéneas, pero pueden delimitarse claramente dos condiciones clínicas específicas:

- 1) Infección de tejidos blandos, que puede tener todo el espectro de manifestaciones clínicas de gravedad.
- 2) Neumonía necrosante, la cual se relaciona con la expresión de PVL entre otros factores de virulencia, y produce un cuadro clínico rápidamente progresivo, caracterizado por fiebre alta, hemoptisis, leucopenia, valores extremadamente altos de PCR (>400 mg/L), choque e infiltrados de tipo alveolar que muestran cavitación, que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria del adulto. La hemorragia alveolar es otra de las formas de presentación en estos casos con alta positividad de los cultivos. Característicamente, se describe en los pacientes con pródromos de enfermedad viral similares a los de la influenza. Hasta 82% debe hospitalizarse en la unidad de cuidados intensivos, 62% requiere asistencia respiratoria y 46% necesita tubo de toracostomía. La mortalidad atribuible fue de 39%.

El SARM, tiene la habilidad de producir infecciones invasivas como neumonía, cuando las condiciones del huésped lo permiten. De acuerdo a las Clínicas de Norteamérica publicadas en el 2008; los factores de riesgo para desarrollar este tipo de infección son el contacto con una persona colonizada o infectada, la colonización nasal y un factor de riesgo mayor, incluso considerado un prerrequisito es la enfermedad reciente o concomitante con influenza. Se considera que las infecciones respiratorias virales denudan el epitelio respiratorio y permiten a *S. aureus* adherirse a la membrana basal del epitelio; sin embargo, reconocen que se desconoce si la neumonía por SARM ocurre en el verano en ausencia de infección viral.

La NAC por SARM frecuentemente se presenta con hemoptisis, con evidencia de neumonía necrosante y con alta mortalidad. Si existe involucro de la PVL, incluso en infecciones por SARM, los paciente afectados son jóvenes, saludables y con una historia previa de enfermedad tipo influenza.

Las características clínicas de la NAC por SARM incluyen:

- Pródromo de enfermedad tipo influenza, de presentación en el invierno.
- Hemoptisis
- Hipotensión
- Leucopenia
- Patrón radiográfico con cavitaciones o similar al SIRA, causado por hemorragia alveolar y necrosis del parénquima pulmonar.

De acuerdo a una revisión realizada por Vardakas en el 2009,⁴³ se cree, que tras implementar la vacuna contra el neumococo, la NAC por este agente ha disminuido, con un aumento simultáneo del SARM. De acuerdo a los reportes de casos publicados por la CDC del 2009, la incidencia es de 0.51 casos por 100,000 habitantes. La edad media de presentación es de 25 años. Una enfermedad tipo influenza y la infección por influenza es demostrada en 41% y 21% de los casos respectivamente. Los síntomas más comúnmente reportados son taquipnea (92%), fiebre (89%), choque (56%), tos (58%), hemoptisis (29%), dolor pleurítico (19%), síntomas gastrointestinales (18%), rash (15%) y confusión (13%). Los hallazgos de laboratorio más comúnmente encontrados son leucopenia (45%) y trombocitopenia (68%). La mayoría de los pacientes tienen consolidación multilobar o infiltrados pulmonares bilaterales (75%). El derrame pleural , incluyendo los casos de empiema, se encuentra en el 34% de los pacientes. La TC o la biopsia pulmonar revelan neumonía necrosante en el 77% de los pacientes. La terapia antimicrobiana apropiada es iniciada únicamente en el 47% de los pacientes. Se ha observado que la administración de aminoglucósidos se ha asociado con mayor mortalidad. El 76.5% de los pacientes requieren de ingreso a la UCI, 65% de inicio de amins vasopreosras y 67% de ventilación

mecánica. El 23.5% de los pacientes desarrolla SIRA. Otras complicaciones incluyen neumotórax y neumatoceles, trombosis venosa profunda, acidosis, necrosis digital y formación de abscesos. El 44.5% de los pacientes fallece.

Por otra parte, los estudios de las series de casos, reportan que la sintomatología tipo influenza se encuentra en 57% de los casos, con diagnóstico confirmado en un 38%. La neumonía necrosante se encuentra en el 61%. Un 85% ingresa a UCI, con una estancia media de 13 días y finalmente un 39% fallece.

COMPARACIÓN DE NAC POR SARM VS SASM

Las características clínicas asociadas con NAC por SARM son la presencia de síntomas gastrointestinales e infiltrados unilobares. Las características clínicas asociadas con NAC por SASM son hemorragia de la vía aérea, infiltrados multilobares y SIRA.

De acuerdo al estudio de Moran et al (IDSA, 2012), que incluyó el análisis de 627 sujetos con NAC, el *S. aureus* se identificó como patógeno en el 4% de todas las NAC. La edad media de presentación fue de 53 años, con una mortalidad del 14%. 23 aislados de *S. aureus*, se enviaron a la CDC para su caracterización, de los cuales 9 fueron SASM (39%) y 14 SARM (60.8%); y de las cepas SARM, 9 fueron PVL positivas (64%). Cuando comparó las NAC por SASM vs SARM, observó que las NAC por SARM múltiples infiltrados radiográficos (RR 4.5), cavitación (RR 5.6), necesidad de ventilación mecánica (RR 6.9), requerimiento de aminas vasopresoras (RR 8.8) y admisión a UCI (RR 23). Por lo que en su estudio no se encontró una asociación entre el SARM y afección a pacientes jóvenes ni a una alta mortalidad como en series previas. Tampoco se estableció alguna relación con la influenza. La mortalidad se produjo únicamente en pacientes con infección por SARM, sin registro de muerte en los infectados por SASM. Sí encontraron una relación entre mortalidad y PVL.

Otro estudio reciente que también muestra resultados contradictorios, es el realizado por Lobo et al., quien también muestra baja mortalidad (13.3%), ausencia de los hallazgos tradicionalmente atribuibles al CA-MARSA, incluyendo la hemoptisis y la neutropenia, y ninguna relación con la influenza.

NEUMONÍA POR S. AUREUS PRODUCTOR DE PVL

La leucocidina de Pantón-Valentine es una de las citotoxinas extracelulares producidas por *S. aureus*. Es una toxina que destruye las células blancas y es considerada un factor de virulencia de algunas cepas de *Staphylococcus aureus*.

La toxina fue descrita por primera vez en 1932, la cual es dermo-necrótica y leucocidica, destruyendo los leucocitos mediante la formación de poros líticos en la membrana celular. La toxina PVL está compuesta de 2 subunidades.

La producción de la toxina PVL ocurre incluso cuando el estafilococo es sensible a los antibióticos bactericida como la metilicina.

PVL ha sido fuertemente asociada con virulencia y cepas transmisibles de *S. aureus*, incluyendo las cepas adquiridas en la comunidad (CA).

La PVL es actualmente aceptada como un importante factor de virulencia de *S. aureus*, sin embargo, algunas publicaciones recientes han cuestionado este hecho. Se han propuesto alternativas como el elemento móvil del catabolismo de la arginina (ACME), la alfa-toxina, la regulación de expresión de genes y /o péptidos citolíticos recientemente descritos, los cuales podrían explicar la patogenicidad asociada a PVL-SA.

Estos aspectos bacterianos, en conjunto con otros factores del huésped, son sujetos de una intensa investigación y son clave para un mayor entendimiento de la virulencia del PVL-SA.

En el Reino Unido, los genes que codifican para PVL se encuentran en <2% de los aislados de *S. aureus*, ya sean metcilin sensibles o metcilina resistentes.

Las cepas de *S. aureus* que codifican los genes de PVL, fueron reconocidos desde los años 90's en los abscesos de piel estafilocócicos. En los años de 1950 y 60's, la cepa tipo fago 80/81 se esparció ampliamente. Esta cepa era PVL positiva (PVL-SASM) causando enfermedad en individuos previamente saludables en la comunidad, en pacientes hospitalizados y el trabajadores de la salud.

En el Reino Unido, un estudio de los aislados de *S. aureus* del 2002 al 2003, se encontró que el 1.6% poseen los genes para producir PVL, la mayoría de los cuales con resistentes a la metcilina. De aquellos que causan infección clínica, el 65% están asociados con infecciones de la piel y de tejidos blandos y el 17% con neumonía.

Durante 2005 y 2006, una total de 720 casos de PVL-SA se identificaron de los aislados obtenidos del Laboratorio de Referencia del Reino Unido para su caracterización. De estos casos, 224 se presentaron en 2005 y 496 en 2006, representando un aumento al doble. La mayoría de los aislados referidos eran PVL-SASM (444, 62%). La mayoría de las cepas productoras de PVL fueron de casos esporádicos (no de brotes), con presentación clínica de infecciones de piel y tejidos blandos leves.

La toxina PVL ha sido descrita como un importante promotor de la virulencia y sus características son más prominentes en los *S. aureus* adquiridos en la comunidad, de los cuales, la mayoría son resistentes a la metcilina. Afortunadamente, los *S. aureus* resistentes a la metcilina y productores de PVL aún son poco frecuentes

en los hospitales. De 2005-2006 se reportaron 7 muertes relacionadas a PVL MRSA.

Las cepas productoras de PVL inicialmente se encontraban implicadas en infecciones de tejidos blandos necrosantes, furunculosis recurrente o abscesos. Las condiciones rara vez amenazaban la vida. Sin embargo, en la actualidad se han reportado nuevos y más virulentos síndromes asociados con PVL. Se ha reportado púrpura fulminante por *S. aureus* productor de PVL, con una mortalidad de hasta el 60%. La sepsis dérmica por SARM adquirido en la comunidad ocurre en pacientes sin contacto reciente con centros dedicados a la atención de la salud o infecciones previas. La transmisión se ha relacionado con el contacto físico y los brotes han sido descritos en prisioneros, personal militar, hombres homosexuales, niños y atletas.

Es un hecho, que las cepas de *S. aureus* productoras de PVL (PVL-SA) muestran un nuevo patrón de enfermedad que ha emergido en el Reino Unido y en el resto del mundo.

Las cepas de *S. aureus* productoras de PVL tienen una particular afinidad por la membrana basal expuesta del epitelio ciliar pulmonar, el cual se encuentra presente después de una enfermedad viral respiratoria. Los estafilococos rápidamente se establecen en la membrana, produciendo la toxina que destruye los polimorfonucleares locales y libera mediadores inflamatorios. La vasculitis necrosante, causa destrucción del tejido pulmonar con grandes áreas de infartos pulmonares y hemorragia igual que otras cepas de *S. aureus*, el PVL-SA predominantemente causa infecciones de piel y tejidos blandos, pero también puede dar lugar a infecciones invasivas. Los casos más serios incluyen neumonía necrosante y hemorrágica, asociada con una alta mortalidad, que a menudo son seguidas de una enfermedad tipo viral y pueden afectar población saludable y joven de la comunidad.

Las manifestaciones dérmicas y de tejidos blandos a menudo son recurrentes e incluyen:

- a) Furunculosis, carbunclos, foliculitis, celulitis, infección ocular purulenta.
- b) Lesiones cutáneas de >5cm de diámetro
- c) Dolor y eritema fuera de proporción a la severidad de los hallazgos cutáneos
- d) Necrosis

Las infecciones invasivas incluyen:

- a) Neumonía necrosante
- b) Fascitis necrosante
- c) Osteomielitis, artritis séptica y piomiositis
- d) Púrpura fulminans

La neumonía necrosante por PVL-SARM, tiene una mortalidad mayor al 75%. El primer caso británico fue reportado en el 2003, en una mujer de 30 años de edad, quien desarrollo una neumonía necrosante de rápida y fatal evolución, precedida de un cuadro tipo gripal. Convencionalmente, la neumonía por *S. aureus* afecta a los adultos mayores con co-morbilidades. Los SARM productores de PVL afectan a niños y adultos jóvenes inmunocompetentes y es usualmente adquirida en la comunidad, en población sin contacto previo con centros de atención a la salud.

Los pacientes que desarrollan neumonía necrosante, a menudo tiene un cuadro tipo gripal que la precede. El porcentaje de infección viral genuina se desconoce, pero la co-infección con virus, incluyendo influenza, debe de ser precedida.

FACTORES DE RIESGO PARA PVL-SA

Los factores de riesgo para PVL-SA reportados en el Reino Unido, corresponden a los descritos para CA-SARM descritos en Norteamérica. Estos incluyen un compromiso en la integridad de la piel, contacto piel a piel, uso compartido de

objetos contaminados como toallas. La experiencia alrededor del mundo, sugiere que ciertas comunidades con contacto estrecho se encuentran con alto riesgo de presentar y transmitir infecciones estafilocócicas.

En Norte América, los siguientes escenarios se han identificado como de alto riesgo para la transmisión de un individuo colonizado o infectado con CA-SARM:

los hogares

- Deportes de contacto, por ejemplo: la lucha libre, fútbol americano, el rugby, judo
- Los campos de entrenamiento militar
- Los gimnasios
- Las prisiones

El CA-SARM se ha vuelto endémico en algunos hospitales de Norte América y ha causado brotes severos. Las características para diferenciar un SARM típico asociado a centros del cuidado de la salud y de los adquiridos en la comunidad están bien documentados y enlistados en la Tabla 1.

Una infección por *S. aureus* productor de PVL debe de sospecharse si el paciente tiene una infección necrosante de piel y/o tejidos blandos, furunculosis recurrente o abscesos, también en infecciones invasivas en pacientes inmunocompetentes, particularmente en NAC necrosante/hemorrágica en pacientes jóvenes. La hemoptisis debe de ser el signo de mayor alertamiento.

Ya se ha descrito un algoritmo específico para el muestreo de cepas sospechosas de ser productoras de PVL. Los genes para la PVL son transportadas tanto por cepas sensibles como por cepas resistentes a la meticilina. Las cepas sensibles a la meticilina muestran una susceptibilidad antimicrobiana variable, la cual puede ser distinta geográficamente. La mayoría de las cepas PVL-SARM en el Reino Unido son susceptibles a la ciprofloxacino.

El diagnóstico clínico temprano es difícil, pero es esencial para la supervivencia, ya que solo el 25% de los casos presentan historia o actuales lesiones dérmicas. El cuadro clínico clásico comprende PAG 13

El diagnóstico no es tan fácil, ya que la NAC causada por *Streptococcus pneumoniae* o *Streptococcus pyogenes* pueden presentar un cuadro similar y el embolismo pulmonar y la vasculitis deben ser consideradas como parte del diagnóstico diferencial. Típicamente, los pacientes adquieren la infección en la comunidad, con el antecedente de una enfermedad tipo viral y la posibilidad de diarrea y vómito. La neumonía subsecuente ocurre por diseminación hematogena. Se muestran signos iniciales de inflamación sistémica, con fiebre alta y taquicardia, con progresión rápida y signos de choque séptico. Hemoptisis y leucopenia a menudo son dramáticos y hay elevación considerable de la concentración de proteína C reactiva (>300 ng). Las imágenes radiográficas revelan infiltrados alveolares multilobares, los cuales rápidamente progresan a lesiones pulmonares cavitadas. La tinción de gram del esputo demuestra cocos gram-positivos. El score de CURB puede encontrarse engañosamente bajo en los adultos jóvenes y no debe de ser utilizado en este contexto. Los pacientes frecuentemente se encuentran hipóxicos y se encuentran propensos a deteriorarse rápidamente.

El diagnóstico temprano es esencial; sin embargo, la terapia antimicrobiana típica para NAC no afectará la producción de la toxina PVL. Existe evidencia que algunos antibióticos bactericidas, como los beta lactámicos, pueden incluso aumentar la producción de la toxina. Contrariamente, los agentes que inhiben la producción de esta toxina como la clindamicina y el linezolid pueden reducir la formación de la toxina.

La vancomicina no debe de ser utilizada como monoterapia, ya que no es posible lograr concentraciones parenquimatosas pulmonares adecuadas y la formación de la toxina no será suprimida. Adicionalmente, aproximadamente 47% de los aislados de *S. aureus* PVL-positivos que producen neumonía son meticilina

resistentes, así que la terapia antimicrobiana empírica debe cubrir *S. aureus* resistente a la meticilina.

El departamento de salud del Reino Unido, recomienda un tratamiento inicial con linezolid 600 mg cada 12 hrs y una dosis alta de clindamicina, a 1.2-1.8 gramos cada 6 hrs en combinación, la cual se presupone se sinergiza. Se han descrito numerosos esquemas antimicrobianos, los cuales pueden incluir rifampicina 600 mg cada 12 hrs en combinación con linezolid o clindamicina. El rol del ceftobiprol (cefalosporina con propiedades anti SARM) y la tigeciclina en este escenario aún no han sido determinados.

La mortalidad de los casos no reconocidos es cercana al 75% e incluso con una terapia antimicrobiana apropiada, la mortalidad continua oscilando entre y 30-80%. Guillet y colaboradores, reportaron una mortalidad del 32% de las NAC producidas por *S. aureus*-PVL positivo vs 6% producidas por *S. aureus* PVL negativo. La TC pulmonar manifiesta neumotórax, empiema, neumatocele y cavitación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La NAC por *S. aureus* constituye >25% de los casos de neumonía comunitaria. La importancia de *S. aureus* como agente etiológico de la NAC, radica en su habilidad de producir neumonías graves. Se han propuesto diversos factores que expliquen la gravedad de los cuadros asociados al *S. aureus*, como la resistencia a la meticilina o la producción de toxinas como la PVL; sin embargo, la información actualmente disponible no explica con claridad la asociación entre la resistencia a la meticilina, la expresión de toxinas y la gravedad de la enfermedad, por lo que es preciso investigar las características asociadas con mal pronóstico de las NAC independientemente de la susceptibilidad antimicrobiana del *S. aureus*.

De estos hechos, se deriva la pregunta de investigación ¿Cuáles son las características clínicas y el pronóstico de las neumonías comunitarias por *S. aureus*?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Investigar las características clínicas y pronósticas de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus*, atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el 2010-2011

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir la prevalencia de cepas sensibles y resistentes a la meticilina de *S. aureus*, en pacientes con NAC que acuden al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Evaluar el efecto de la resistencia a la meticilina sobre las principales variables clínicas y epidemiológicas de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus*.

MÉTODO

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo y de correlación entre las características clínicas y pronósticas de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus*, atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” en el periodo de tiempo comprendido de 2010-2011.

Se seleccionará una muestra de pacientes hospitalizados con neumonía y confirmación etiológica de *Staphylococcus aureus* mediante cultivo; para ello, se identificarán los aislados de *S. aureus* obtenidos de muestras respiratorias y hemocultivos en los registros del laboratorio de microbiología durante el periodo de estudio. Se realizará la revisión de los expedientes y se evaluarán de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión/eliminación.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Adultos >18 años
- b) Cualquier género
- c) Neumonía adquirida en la comunidad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Aislamiento de *S. aureus* en expectoración

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Expedientes no encontrados
- b) Información incompleta en expedientes

De todos aquellos casos que sean incluidos, se recabará la información demográfica, clínica y radiológica de acuerdo a la lista de variables de estudio definidas en la hoja de recolección de datos elaborada para dicho propósito.

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES desenlace

Se considerarán la necesidad de ventilación mecánica, desarrollo de choque séptico, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, presentación de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria.

VARIABLES independientes

Antecedentes de comorbilidad, patología pulmonar subyacente y factores de riesgo para infección por *S. aureus* (inmunosupresión, hospitalización reciente, hemorragia pulmonar o de vía aérea, uso previo de antibióticos).

VARIABLES dependientes

Características clínicas, hallazgos radiográficos y de laboratorio, complicaciones y mortalidad.

Definición de variables

- Neumonía. Signos y síntomas de infección del tracto respiratorio bajo (tos, expectoración y dolor torácico) e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax que no son atribuibles a otras causas.

- Neumonía por *S. aureus*. Aislamiento del *S. aureus*, en al menos 1 de los siguientes procedimientos:
 1. Biopsia pulmonar o pleural

2. Punción de un derrame pleural o absceso pulmonar
3. Cultivo en el líquido broncoalveolar ($>10^4$ UFC/mL)
4. Aspiración bronquial ($> 10^3$ UFC/mL)
5. Hemocultivo

- Neumonía nosocomial. Cuando la sintomatología respiratoria comenzó después de 48 hrs de hospitalización.

- Antecedentes de importancia.

- Tabaquismo. De acuerdo a la OMS, hábito tabáquico durante el último mes, con cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno.

- Exposición al humo de leña. Exposición al humo producido por la combustión de leña, con un índice de exposición >200 hr/año.

- Alcoholismo. De acuerdo a la OMS, presencia de problemas de salud de índole física, psicológica y social, asociados con el consumo de alcohol, sea este consumo de forma puntual o regular e indistintamente en bebedores ocasionales, habituales, grandes bebedores o alcohólicos.

- Consumo de drogas. Estado de intoxicación periódica o crónica originada por el consumo repetido de una droga.

- Factores de riesgo.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. De acuerdo a GOLD, es un trastorno pulmonar que se caracteriza por la existencia de una obstrucción de las vías aéreas generalmente progresiva y en general no reversible.

- Enfermedad estructural pulmonar o de vías aéreas.

- Diabetes Mellitus. De acuerdo a OMS, estado de hiperglucemia crónica producidos por diversos factores.

- Hipertensión arterial sistémica. De acuerdo a OMS, trastorno que causa aumento de la presión diastólica y sistólica, así como alteraciones del lecho vascular y alteraciones funcionales de los tejidos afectados.

- Insuficiencia cardíaca. Síndrome clínico en el que anomalías de la estructura o la función cardíaca originan la incapacidad de esta víscera para

expulsar o llenarse de sangre a una velocidad congruente con la necesidad de los tejidos en pleno metabolismo.

- Insuficiencia hepática. De acuerdo a OMS, proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal como consecuencia de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado.

- Enfermedad renal crónica. disminución de la función renal, expresada por un filtrado glomerular (FG) o por un aclaramiento de creatinina estimados < 60 ml/min/1,73 m², o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses.

- Consumo de esteroides.

- Inmunosupresión. Estado con reducción de la activación o la eficacia del sistema inmunológico (VIH, quimioterapia, fármacos inmunosupresores)

- Cáncer. De acuerdo a OMS, crecimiento tisular producido por la proliferación continua de células anormales, que se extiende más allá de sus límites normales y tiene capacidad de invasión y destrucción de otros tejidos.

- Antecedente de hospitalización reciente. Hospitalización en los últimos 3 meses, que otorgue riesgo de colonización por *S. aureus*.

- Aislamiento previo de *S. aureus*. Historia de aislamiento previo de *S. aureus* en cualquier muestra biológica.

- Antecedente de trauma torácico. Lesión por golpe contuso o por herida penetrante que afecta la pared ósea del tórax, la pleura, los pulmones, el diafragma o el contenido del mediastino.

- Antecedente de hemorragia pulmonar o de la vía aérea. Fuga de sangre fuera del espacio vascular, con localización pulmonar o en la vía aérea, previo al inicio del cuadro clínico.

- Características clínicas.

- Tiempo de inicio del padecimiento actual. Tiempo transcurrido en días entre el inicio de la enfermedad, síntoma o signo y la solicitud de atención médica.

- Tipos de antimicrobianos utilizados antes de la admisión. Descripción de antibióticos utilizados por > 48 hrs antes de la evaluación médica inicial.

- Disnea. Sensación subjetiva de malestar ocasionado por la respiración que engloba sensaciones cualitativas distintas que varían en intensidad.
 - Fiebre. Aumento de la temperatura corporal, medido en forma objetiva, que sobrepasa los 37.8°C en la región oral o los 38.4°C en la rectal.
 - Tos. Liberación violenta del aire de los pulmones, resultado de una contracción espasmódica repentina y repetitiva de la cavidad torácica.
 - Dolor pleurítico. Es un dolor lancinante localizado en la pared torácica, que aumenta con la respiración, con la tos, y con los movimientos del tórax, y puede desaparecer o minimizarse con la apnea.
 - Síntomas gastrointestinales. Presencia de náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
 - Rash cutáneo. Alteración difusa macular o papular de la piel.
 - Confusión o letargia. Disminución de la actividad de la conciencia.
 - Taquipnea. Aumento de la frecuencia respiratoria, que supera los valores normales.
 - Hemorragia de la vía aérea. Fuga de sangre fuera del espacio vascular, con localización pulmonar o en la vía aérea, documentado clínica o mediante anatomía patológica, producto de la historia natural de la enfermedad.
 - Necesidad de ventilación mecánica. Estrategia terapéutica que consiste en reemplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea.
 - Choque séptico. Hipotensión refractaria a la reanimación hídrica y que responde a aminas vasopresoras durante >48 hrs.
 - SIRA. De acuerdo a la Conferencia de Consenso Americana Europea, PaO₂/FIO₂ <200 mmHg, infiltrados pulmonares en una placa frontal de tórax, presión de oclusión arterial pulmonar <18 mmHg o no evidencia clínica de hipertensión auricular izquierda
- Hallazgos radiográficos.
 - Infiltrados unilobares. Imagen radiológica de consolidación, que compromete un lóbulo hasta alcanzar la superficie pleural.
 - Infiltrados multilobares. Consolidación, infiltrado en parches o masas nodulares múltiples, que comprometen más de un lóbulo.

- Derrame pleural. Borramiento del ángulo costofrénico y homogeneización sobreimpuesta pulmonar de tamaños variables.
 - Derrame pleural loculado.
 - Neumonía necrosante. Presencia de cavidades con o sin niveles hidroaéreos.
- Hallazgos de laboratorio en las primeras 48 hrs de admisión
 - Leucopenia. Disminución del número de leucocitos totales por debajo de 4.000/mm.
 - Trombocitopenia. Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales, es decir, con un recuento plaquetario inferior a 100.000/mm³.
 - Bacteremia. Presencia de bacterias viables en la sangre, corroborada con la positividad del hemocultivo.
 - Infección exclusiva de vías respiratorias.
 - Infección extrapulmonar por *S. aureus*. Presencia de fascitis o abscesos no pulmonares.
- Intervenciones.
 - Admisión a la UCI.
 - Ventilación mecánica.
 - Uso de glucopéptidos o linezolid antes del cultivo.
 - Tratamiento efectivo. Prescripción de un antibiótico por >72 hrs.
 - Cambios en el tratamiento antimicrobiano. Cambio de tratamiento antimicrobiano empírico a tratamiento apropiado (antibiótico acorde a la susceptibilidad del germen).
 - Intervención quirúrgica.
- Complicaciones relacionadas a la historia natural de la infección por *S. aureus*.
 - SIRA.

- Meningitis. Inflamación de las meninges, corroborada mediante análisis de líquido cefalorraquídeo.
- Endocarditis. Proceso inflamatorio localizado en el revestimiento interno de las cámaras y válvulas cardíacas, corroborado mediante ecocardiograma o criterios de Duke.
- Gastroenteritis. Afección inflamatoria del tracto digestivo, caracterizada por hiporexia, náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal y fiebre, durante al menos 48 hrs.
- Infección de tejidos blandos. Impétigo, infecciones asociadas al folículo piloso (forunculosis, foliculitis, carbunco), erisipela, celulitis, fascitis necrosante, piomiositis, bursitis séptica y tenosinovitis.
- Empiema. Acumulación de material purulento en el espacio pleural.
- Empiema loculado.

- Morbilidad y mortalidad
 - Neumonía necrosante confirmada. Imágenes radiológicas o descripción macroscópica durante la intervención quirúrgica.
 - Duración de la hospitalización.
 - Duración de la estancia en UCI.
 - Mortalidad intrahospitalaria.

- Sensibilidad o resistencia a la metilina.

Los datos obtenidos serán procesados mediante el programa estadístico SPSS versión 15.0. Se realizará una descripción y comparación de las variables demográficas, clínicas y pronósticas entre los pacientes con NAC por *S. aureus* sensible y resistente a la metilina. Los métodos estadísticos para llevar a cabo la comparación incluirán las pruebas de pruebas de chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher y prueba phi. Todas las pruebas serán de 2 colas, con un nivel de significancia de 0.05.

RESULTADOS

Se revisaron 178 expedientes con infección de vías respiratorias y aislado de *S. aureus* del 2009 al 2011, de los cuales 90 no cumplieron con criterios de inclusión y exclusión, ya que 65 casos fueron infección de vías respiratorias no neumónica (p. ej., EPOC exacerbado, infección bronquial) y 22 fueron neumonía nosocomial. Otros 3 expedientes se eliminaron por no encontrarse en el archivo o por contener información incompleta. Se incluyeron 88 expedientes para el análisis estadístico (Figura 1)

De los 88 pacientes incluidos, 59 (67%) son hombres y 29 (32%) son mujeres, con una relación 2:1. La edad promedio fue de 47.1 años, con un intervalo de 18 a 91 años (Tabla 1).

El 42% de los casos presentaron alguna comorbilidad. El factor de riesgo más frecuente para enfermedad respiratoria fue el tabaquismo, el cual se encontró en 43 de los 88 pacientes (48.9%). El segundo factor de riesgo más frecuente fue el antecedente de enfermedad pulmonar previa en un 37.5% de los pacientes, de los cuales las patologías respiratorias más importantes fueron bronquiectasias (10.2%) y EPOC (6.8%) (Tabla 1). Otros factores de riesgo encontrados en orden de frecuencia fueron alcoholismo (30.7%), hospitalización en los últimos 3 meses (27.3%), diabetes mellitus (23.9%), enfermedad cardiovascular (23.9%), hemorragia pulmonar o de vía aérea antes del inicio del padecimiento actual (23.9%), antecedente de trauma reciente de tórax (21.6%), exposición al humo de leña (18.3%), inmunosupresión (18.2%), cáncer (13.6%), consumo de drogas (6.8%) y aislamiento previo de *S. aureus* (2.2%) (Tabla 1).

En el 59% de los casos se obtuvo información sobre el uso previo de antimicrobianos, de los cuales el 67% no recibió ningún antibiótico en relación al padecimiento actual y el 33% recibió alguna terapéutica antimicrobiana no especificada antes de la admisión hospitalaria. Los antibióticos más frecuentemente empleados fueron las quinolonas, en el 17% de los pacientes,

amoxicilina (5.7%), aminoglucósidos (3.8%), cefalosporinas (3.8%) y clindamicina (1.9%).

La duración media del inicio de la sintomatología antes de la hospitalización fue de 21 días (intervalo 3-60 días). Se desconoce cuántos pacientes presentaron sintomatología tipo influenza o enfermedad tipo viral. Los síntomas predominantes no fueron específicos, siendo los más frecuentes tos (88%), fiebre (79.5%), disnea (73.9%) y dolor pleurítico (55.7%). La hemoptisis únicamente se presentó en un 14.8% de los enfermos y las infecciones metastásicas (fascitis necrosante y abscesos subcutáneos) en un 13.7% (Tabla 2).

Un 45.5% de los pacientes cursaron con un cuadro clínico de gravedad al ingreso o en las primeras 48 hrs, definido por el inicio de ventilación mecánica en el 38.6% de los casos, uso de aminas vasoactivas en un 30.7% y admisión a la UCI en 30.7% (Tabla 2).

Los principales patrones radiológicos fueron los infiltrados multilobares (95%), bilaterales (56.8%) y derrame pleural (46%). En menor proporción, se encontró consolidación homogénea (21.5%), neumonía necrosante (17%), neumotórax (13.6%) y neumatoceles (1.1%) (Tabla 2).

El tipo de muestra respiratoria para cultivo en la que se obtuvo más frecuentemente el aislado de *S. aureus* fue el lavado bronquioalveolar en el 38% de los casos, seguido de la biopsia pulmonar (transbronquial o a cielo abierto) en un 25%, cultivo del líquido pleural en el 21.6%, aspirado bronquial (12.6%), biopsia pleural (3.4%) y hemocultivo (1%) (Tabla 3). El 77.3% de los aislamientos fueron resistentes a la metilicina.

Al ingreso hospitalario, la terapia antimicrobiana más comúnmente utilizada fue una cefalosporina en combinación con un macrólido en un 21%. (Tabla 3). Un tratamiento antimicrobiano inicial inapropiado fue indicado en 64% de los pacientes; tras 48 hrs de terapéutica antimicrobiana, se ajustó correctamente en

38% de los casos y el 26% nunca lo recibieron un tratamiento apropiado (Tabla 3).

El curso clínico observado durante la hospitalización, se caracterizó por presentar complicaciones en el 55% de los pacientes, de las cuales la más frecuente fue el empiema en el 44% de los casos. La infección de tejidos blandos, SIRA y mediastinitis ocurrieron en menos del 10% de los pacientes (Tabla 4). El 39% de pacientes ameritaron intervención quirúrgica.

El tiempo de hospitalización general, fue en promedio de 31 días, con un tiempo de estancia en la UCI de 16 días y 12 días de ventilación mecánica (Tabla 4). La mortalidad general es del 17%.

De acuerdo a la definición de variables en este estudio, el estado de gravedad se puntualiza como la necesidad de ventilación mecánica, apoyo con aminas vasopresoras y/o requerimiento de atención en UCI al momento del ingreso o en las primeras 48 hrs de internamiento. El 45.4% de los enfermos cumplieron criterios de gravedad, de los cuales, el 90% requirió de ventilación mecánica, el 67.7% uso de aminas vasopresoras y el 67% ingresó a la UCI (Tabla 1)

En este grupo de enfermos, la edad promedio fue de 48 ± 17 años. Dentro de los antecedentes más frecuentes se encontró tabaquismo (45%), comorbilidad (42.5%), enfermedad pulmonar o de la vía aérea previa (32.5%) y trauma reciente de tórax (40%) (Tabla 1). La sintomatología tampoco fue específica, con un cuadro de tos en el 90% de los casos, fiebre en 82% y disnea en 87%. En un 15% se presentaron infecciones metastásicas (Tabla 2). El involucro pulmonar fue multilobar en el 97.5% y bilateral en el 65% de los enfermos. Se documentó neumonía necrosante en el 12.5% (Tabla 2). Dentro de los hallazgos de laboratorio, un 27% presentó leucopenia y 15% trombocitopenia. El 82.5% de los aislados de *S. aureus* fueron resistentes a la meticilina (Tabla 3). Este grupo de enfermos recibió terapia antimicrobiana inicial principalmente con cefalosporinas (92%), macrólidos (32%) y aminoglucósidos (17%). El 75% recibieron un manejo

antibiótico al ingreso inapropiado. La complicación más frecuente fue el empiema (42.8%) y el 37.5% ameritó intervención quirúrgica.

De los datos obtenidos en el análisis univariado de los pacientes con y sin gravedad al ingreso, la edad y el género no muestran diferencias en ambos grupos (p 0.40). No se encontró una asociación significativa entre el antecedente de comorbilidad y la gravedad del cuadro clínico al ingreso (p 0.93). Se registró una mayor frecuencia de pacientes con antecedente de trauma reciente de tórax y cuadro de gravedad al ingreso (40% vs 6%), sin embargo, no existió una diferencia significativa con el grupo sin cuadro clínico grave (p 0.13). El resto de factores de riesgo para enfermedad respiratoria, no mostró diferencias significativas entre grupos con gravedad que sin ella (Tabla 5).

Las características de presentación clínica que se relacionan con gravedad son la confusión (p 0.03), taquipnea (p <0.05), disnea (p <0.05) (Tabla 5). En el resto de manifestaciones clínicas, no hay diferencia significativa entre grupo de pacientes graves y no graves. Las manifestaciones radiológicas ya sean con afectación multilobar, bilateral, neumonía necrosante o derrame pleural no se asocian a gravedad. De los hallazgos de laboratorio, la trombocitopenia mostró diferencias entre ambos grupos (p 0.04). Un aislado de *S. aureus* resistente a la meticilina, no se asocia con cuadro clínico grave (p 0.20) (Tabla 5). La bacteremia (clínica o documentada mediante hemocultivo) tampoco se relaciona con el estado de gravedad al ingreso (p 0.39). El estado de gravedad se relaciona con algunas de las complicaciones durante el curso clínico, como el SIRA (p 0.03); sin embargo no tiene relación con el desarrollo de empiema, el cual es la complicación más frecuente (p 0.46) (Tabla 5).

Cuando se comparan las características de los pacientes que sobrevivieron con las de aquellos pacientes que fallecieron, la edad, género y antecedente de comorbilidades no se asocian con mortalidad (Tabla 6). El resto de factores de riesgo para enfermedad respiratoria, tampoco muestran una relación significativa con mortalidad. Las características clínicas al ingreso que se asocian con

mortalidad son confusión (p 0.01), taquipnea (p 0.02), uso de aminas vasopresoras (p 0.01), necesidad de ventilación mecánica (p 0.01) e ingreso a la UCI (p 0.01). De los hallazgos radiográficos, no se demostró relación con mortalidad. Entre los hallazgos de laboratorio, tanto leucopenia como trombocitopenia, mostraron una asociación significativa con muerte (p .03 y 0.001).

Presentar una neumonía producida por un *S. aureus* resistente a la meticilina no se asocia con mortalidad (tabla 6). El esquema antimicrobiano elegido en las primeras 48 hrs a partir del ingreso hospitalario, no se asocia con mortalidad, pues no hay diferencia significativa entre aquellos que recibieron un tratamiento apropiado al ingreso de quienes lo recibieron después de 48 hrs o incluso nunca fuera apropiado. La presencia de complicaciones durante la estancia intrahospitalaria (SIRA, derrame pleural loculado, mediastinitis o infección de tejidos blandos) se relaciona con mortalidad, con una p <0.05; sin embargo, el OR no es mayor de 1. La necesidad de intervención quirúrgica (colocación de sonda endopleural, lavado y decorticación o drenaje de abscesos) no se asocia con mortalidad (p 0.26).

Cuando se comparan las características de neumonías comunitarias producidas por cepas SARM y SASM, existe una mayor frecuencia de antecedente de comorbilidad y uso previo de antibióticos, sin embargo, no se demostró alguna asociación significativa. La única característica clínica que se relaciona con infección por cepas SARM es el dolor pleurítico (p 0.01) (Tabla 7). Tampoco hay diferencias significativas respecto a las características radiográficas, de laboratorio. La NAC producida por cepas SARM se asocia con complicaciones; sin embargo, no hay una relación significativa con gravedad del cuadro ni con mortalidad.

En el análisis multivariado, las variables que se asocian con gravedad son trombocitopenia (p 0.47) y taquipnea (<0.05) y aquellas que se asocian con mortalidad son trombocitopenia (p 0.02) y uso de aminas vasopresoras (9 < 0.05).

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se realiza una caracterización de la neumonía comunitaria producida por *S. aureus*, señalando que este microorganismo es un agente etiológico creciente de NAC. En el INER, se ha registrado un aumento gradual de casos de NAC con aislamiento de *S. aureus*, con una incidencia anual promedio de 29 casos, con un aumento de 12 casos por año.

De acuerdo a una revisión realizada por Vardakas en el 2009,⁴³ se cree, que tras implementar la vacuna contra el neumococo, la NAC por este agente ha disminuido, con un aumento simultáneo del *S. aureus*, en especial de la cepa resistente a la metilina.

Desde 1919, que se realizó la primera serie de casos de NAC por *S. aureus*, éstas fueron descritas inicialmente en jóvenes, sin comórbidos y generalmente asociadas a cuadros de influenza; posteriormente se publicaron escasas series de casos de NAC producidas por *S. aureus*, siendo drásticamente desplazadas por su contraparte nosocomial, con la publicación de una última serie por Kaye et al⁵ en 1990, quienes analizaron retrospectivamente 31 casos de infección pulmonar por *S. aureus* y concluyeron que este microorganismo es causa poco frecuente pero muy importante de infección pulmonar, el cual debe de ser considerado en el diagnóstico diferencial de cualquier adulto mayor con comorbilidades que presente algún proceso neumónico agudo. Kaye, notificó que la presentación radiográfica es típicamente bilateral (50%), multilobar y con predominio de los lóbulos inferiores; comúnmente complicada con enfermedad pleural (48% de los casos en comparación al 5 a 40% de otras series) e infrecuentemente formación de abscesos (16% vs 23-70%); con cultivos positivos solo en un tercio de los casos y una mortalidad del 32%; datos que fueron consistentes con el resto de publicaciones previas.

Más recientemente y de acuerdo a los reportes (no series) de casos publicados por la CDC en el 2009, se estima que la incidencia de NAC por *S. aureus* es de

0.51 casos por 100,000 habitantes, la edad media de presentación es de 25 años y una enfermedad tipo influenza o bien, la infección por influenza es confirmada en 41-57% y 21-38% de los casos respectivamente. La neumonía necrosante se encuentra en el 61%. Un 85% ingresa a UCI, con una estancia media de 13 días y finalmente un 39% fallece.

En comparación a las series de casos previamente referenciadas, los casos examinados del INER del 2009 al 2011, la edad de presentación no es en paciente joven, presentando una media de 47 años vs 25 años reportado por la CDC. En series previas, también existe información contradictoria acerca de la asociación con comorbilidades; no encontrando una relación significativa en nuestra serie (p 0.93).

En el presente estudio, no se documenta un cuadro tipo influenza como manifestación prodrómica, a diferencia de las múltiples series que han asociado a ambas entidades; tampoco se logra documentar infección confirmada por influenza o por otros virus respiratorios, sin embargo, esto es atribuible a una baja solicitud de investigación microbiológica para estos agentes etiológicos en nuestro Instituto.

Tradicionalmente, los principales síntomas asociados con NAC por *S. aureus* son poco específicos, como taquipnea (92%), fiebre (89%), choque (56%), tos (58%), los cuales son consistentes con el resto de las publicaciones y con la nuestra, en la cual los síntomas principales son tos (88%), fiebre (80%), disnea (74%) y dolor pleurítico (56%).

Otra característica que también es consistente, es la presentación radiográfica, la cual, a pesar de no ser específica, la mayoría de los pacientes presentan consolidación multilobar o infiltrados pulmonares bilaterales; 95% vs 75% en series previas y derrame pleural (incluyendo los casos de empiema) en 46% vs 34% de los enfermos. Sin embargo, existe una diferencia en lo referente a la presentación de neumonía necrosante, ya que en el común de los casos, La TC o

la biopsia pulmonar revelan neumonía necrosante en el 61-77% de los pacientes; no obstante en nuestra serie, únicamente se presenta en un 17% de los casos.

Algunas diferencias en las manifestaciones clínicas son evidentes cuando se comparan las características de NAC por SARM con aquellas producidas por SASM. En reportes de casos previos, se ha observado que la NAC por SARM se asocia con síntomas gastrointestinales e infiltrados unilobares. Las características clínicas asociadas con NAC por SASM son hemorragia de la vía aérea, infiltrados multilobares y SIRA. En el presente estudio, se observa que la NAC por SARM se asocia significativamente con dolor pleurítico y complicaciones durante el curso clínico; sin embargo, el resto de las características clínicas y radiográficas no presentan diferencias significativas. Tampoco hay una relación entre cepas SARM y gravedad o mortalidad.

La terapia antimicrobiana apropiada también ha sido motivo de estudio. En series previas, se ha reportado que es iniciada únicamente en el 47% de los pacientes; siendo similar en la nuestra, la cual es indicada en el 35% de los pacientes en las primeras 48 hrs. En algunas otras, se ha observado que la administración de aminoglucósidos se ha asociado con mayor mortalidad. En la presente investigación, el esquema antimicrobiano inapropiado no se relaciona con mortalidad; sin embargo, la administración de otros esquemas antibióticos que se ha asociaron con gravedad son la administración de cefalosporinas (p 0.01) y macrólidos (p 0.02).

La proporción de pacientes que cumplen con criterios de gravedad es del 45%. En este estudio se eligen como marcadores de gravedad a la necesidad de ventilación mecánica, uso de amins vasopresoras e ingreso a la UCI, ya que éstos son los más consistentemente utilizados en numerosas series de casos. En algunas otras publicaciones se han utilizados marcadores o sistemas de puntajes alternos para definir gravedad, sin embargo, muchos autores, incluyendo la BTS, han concluido que no existe ningún factor pronóstico de mortalidad que tenga la suficiente sensibilidad y especificad, por lo que se han desarrollado varios

modelos predictivos que han intentado identificar a los pacientes con neumonía y mal pronóstico. Sin embargo, ningún modelo predictivo permite una categorización inequívoca de los pacientes en un grupo de riesgo. Existen diversos factores asociados con mal pronóstico. Se han realizado numerosos análisis univariados para identificar los factores de riesgo asociados con un mal pronóstico. La mortalidad intrahospitalaria ha sido la variable pronóstica más comúnmente utilizada. Otros estudios han descrito la admisión a la UCI como factor de riesgo. Incluso, en otros estudios, se han sugerido alrededor de 40 parámetros diferentes asociados con mortalidad. Los factores que han demostrado asociación con mortalidad consistentemente en varios estudios son edad (adultos mayores), la presencia de comorbilidades, taquipnea, confusión mental, hipotensión, hipoxemia, insuficiencia respiratoria, leucocitosis o leucopenia, cambios radiográficos bilaterales o progresivos y hemocultivo positivo.

En base a lo anterior, diversas series que describen neumonía por *S. aureus*, han propuesto como marcadores de gravedad a la ventilación mecánica, el uso de aminas y el ingreso a UCI, reportando que alrededor de 75% de estos pacientes requieren de ingreso a la UCI, 65% ameritan aminas vasopresoras y 65% ventilación mecánica, el 23.5% desarrolla SIRA y otras complicaciones, y el 44.5% fallece. En nuestra serie, la proporción de pacientes graves no es consistente, ya que solo el 31% vs 75% ingresaron a UCI, 31% vs 65% inician aminas y 38% vs 65% inician ventilación mecánica, con una mortalidad también menor, del 17% vs 44%. Contrariamente, la proporción de pacientes con complicaciones es mayor, presentándose en >50% de los casos, predominando el empiema (45%), neumonía necrosante (17%) y SIRA (8%).

Sin embargo, si comparamos las manifestaciones de NACs por *S. aureus* con las de la neumonía comunitaria en general, también se encuentran diferencias; por ejemplo, la proporción de pacientes con NAC que requieren de manejo en una terapia intensiva varía desde el 2 hasta 10%; encontrando en nuestra serie una proporción del triple de casos (3%). Otros estudios del Reino Unido han reportado una mortalidad hospitalaria de la NAC en general, es del 8 al 14%; lo cual es

consistente con nuestra serie, con una mortalidad intrahospitalaria para este grupo del 17%.

Más recientemente se han publicado un par de series de casos de NAC por SARM (2012) por Mora et al., y Lobo et al.,^{44,45} que reportan ciertas contradicciones con los datos previamente obtenidos; por ejemplo, de acuerdo al estudio de Mora et al.⁴⁴ (CID, 2012), que incluyó el análisis de 627 sujetos con NAC, el *S. aureus* se identificó como patógeno en el 4% de todas las NAC. La edad media de presentación fue de 53 años, con una mortalidad del 14%. 23 aislados de *S. aureus*, se enviaron a la CDC para su caracterización, de los cuales 9 fueron SASM (39%) y 14 SARM (60.8%); y de las cepas SARM, 9 fueron PVL positivas (64%). Cuando comparó las NAC por SASM vs SARM, observó que las NAC por SARM múltiples infiltrados radiográficos (RR 4.5), cavitación (RR 5.6), necesidad de ventilación mecánica (RR 6.9), requerimiento de aminas vasopresoras (RR 8.8) y admisión a UCI (RR 23). Por lo que en su estudio no se encontró una asociación entre el SARM y afección a pacientes jóvenes ni a una alta mortalidad como en series previas. Tampoco se estableció alguna relación con la influenza. La mortalidad se produjo únicamente en pacientes con infección por SARM, sin registro de muerte en los infectados por SASM. Sí encontraron una relación entre mortalidad y PVL.

Otro estudio reciente que también muestra resultados contradictorios, es el realizado por Lobo et al.,⁴⁵ quien también muestra baja mortalidad (13.3%), ausencia de los hallazgos tradicionalmente atribuibles al CA-MARSA, incluyendo la hemoptisis y la neutropenia, y ninguna relación con la influenza.

El presente estudio es consistente con estas 2 últimas series, con una edad media de presentación de 47 años vs 53%, mortalidad general del 17% vs 14% y proporción de cepas SARM 77% vs 60.8%; sin embargo, en la comparación de NAC por SASM vs SARM no hay características atribuibles para cada cepa. Se encontró una asociación significativa entre SARM y el desarrollo de complicaciones (empiema, infección de tejidos blandos y SIRA); las cuales se

presentaron en el 55% de los pacientes, lo cual es mayor a lo esperado en NACs de otras etiologías. Las complicaciones se asocian con gravedad y con mortalidad; sin embargo, la resistencia a la meticilina por sí sola no se asocia con ninguna de éstas.

Lo anteriormente citado es de suma importancia, ya que se infiere que las características clínicas poco específicas y relativamente variables de las NAC por *S. aureus* correlacionan con los factores de virulencia también variables de este microorganismo. Como ya se ha mencionado, la resistencia a la meticilina es un factor de virulencia que ha mostrado gran capacidad de variabilidad. La prevalencia actual de cepas SARM está sujeta a variaciones geográficas. Por ejemplo, en Europa se tienen porcentajes elevados, como un 58% en Italia y 54% en Portugal, mientras que en Japón se tiene un 70%. Por otro lado, los países escandinavos tienen un porcentaje muy bajo de cepas SARM, alrededor del 1% (3). En nuestro caso, la resistencia a la meticilina es aún más alto (77%).

En esta serie, el tratamiento inicial es inapropiado es alto (64%), ya que a pesar de la gravedad del cuadro y de la alta frecuencia de complicaciones, es un agente etiológico poco sospechado, dado la baja frecuencia de casos que se había reportado previamente.

La importancia epidemiológica del SARM extrahospitalario se ha basado en la probabilidad de que éste posea características moleculares propias, como la presencia de genes que codifican para factores de virulencia, lo cual representaría un problema potencialmente muy serio, ya que como se ha demostrado, la prevalencia de las cepas SARM-AC en personas sin factores de riesgo nosocomial que viven en la comunidad está en aumento. La presencia de SARM extrahospitalario se ha asociado a cuadros que presentan una rápida evolución, muy graves y con un desenlace fatal en muchos de los casos. La neumonía necrosante ocurre principalmente en niños y adultos jóvenes, es fatal en el 56% de los casos y está asociada con una supervivencia de 10 días (5). Esta evolución agresiva, se ha relacionado con la expresión de PVL entre otros factores de

virulencia, y produce un cuadro clínico rápidamente progresivo, caracterizado por fiebre alta, hemoptisis, leucopenia, valores extremadamente altos de PCR (>400 mg/L), choque e infiltrados de tipo alveolar que muestran cavitación, que evoluciona a síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Si existe involucro de la PVL, incluso en infecciones por SASM, los paciente afectados son jóvenes, saludables y con una historia previa de enfermedad tipo influenza.

Esta última hipótesis es congruente con la evidencia de que la agresividad del cuadro no está dada por las características predisponentes del huésped (edad, comórbidos, colonización previa), ni por ser infectado por una cepa resistente a la meticilina o adquirida en el hospital (hospitalizaciones o vistas frecuentes a unidades de salud); más bien, es producida por un factor de virulencia inherente al *S. aureus* que es capaz de modificar el curso de la enfermedad, produciendo complicación y muerte, independientemente del estado de salud previo del huésped, el lugar de adquisición de la cepa o el tratamiento apropiado.

CONCLUSIONES

S. aureus es un agente etiológico poco frecuente pero creciente de NAC comunitaria, que afecta a pacientes de cualquier grupo de edad y sin comorbilidades; produciendo cuadros graves y con frecuentes complicaciones, sin embargo, no letales.

Los predictores de gravedad que se aplican al común de las neumonías comunitarias, también son consistentes con el pronóstico de la NAC por *S. aureus*, ya que la confusión, taquipnea e hipotensión se asocian con gravedad del cuadro y mortalidad. Las NAC por *S. aureus* presentan un cuadro clínico de gravedad más frecuente que las producidas por otros agentes etiológicos (45%); sin embargo, con una mortalidad similar al del resto de las neumonías comunitarias (17%).

Las manifestaciones clínicas de la NAC por *S. aureus* son poco específicas, presentando síntomas comunes como tos, fiebre, disnea y dolor pleurítico.

La manifestación radiográfica predominante es la de focos múltiples y derrame pleural. No hay una asociación significativa con neumonía necrosante.

La proporción de cepas resistentes a la meticilina es alta y mayor a la publicada en otros reportes, representando un 77%. Un alto porcentaje de pacientes no reciben un tratamiento antimicrobiano apropiado a su ingreso (64.7%) y en otra importante proporción nunca se corrige durante la estancia intrahospitalaria (23%).

La frecuencia de complicaciones graves durante el curso clínico también es mayor, presentándose en un 55% de los casos, siendo las más frecuentes el empiema, infección de tejidos blandos y SIRA.

La NAC por *S. aureus* es un fenómeno creciente y aún poco sospechado, que se presenta en pacientes sin factores de riesgo (comorbilidades, contacto con unidades hospitalarias); por lo que las características del huésped no son factores de riesgo para infección por *S. aureus* y tampoco determinan la gravedad, curso clínico o mortalidad; éstas últimas son determinadas por factores de virulencia intrínsecos a *S. aureus* que son independientes a la resistencia a la meticilina, en los cuales podrían involucrarse la formación de toxinas u otros elementos aún por investigar; dando lugar a cuadros graves, mórbidos, pero de mortalidad similar a la del resto de NACs.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wedzicha JA et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Journal of the British Thoracic Society*. 2009. Vol 64 Suppl III.
2. Chickering HT et al. *Staphylococcus aureus* pneumonia. *JAMA*. 1919; 72(9):617-626.
3. Woodhead MA et al. Adult community-acquired staphylococcal pneumonia in the antibiotic era: a review of 61 cases. *Q J Med*. 1987 Sep; 64(245):783–790.
4. Emson HE et al. *Staphylococci imi bronchi of hospital patients: an autopsy study* *Can Med Assoc J*.1964; 90:1005-07.
5. Kaye M et al. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest*. 1990 Apr;97(4):788-92.
6. Kanafani ZA et al. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24:182-93.
7. Tenover FC, et al. The epidemiology of *Staphylococcus* infections. American Society for Microbiology, 2000.
8. Edmond MB et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. *Clin Infect Dis*. 1999;29: 239-244.
9. Selvey LA et al. Nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: Is it any worse than nosocomial methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* bacteremia? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:645-648.
10. Díaz-Ramos RD, et al. Infecciones nosocomiales. Experiencia en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Salud Publica Mex*. 1999;41:suppl 1:S12-S17.
11. Chávez PBC et al. Infecciones intrahospitalarias ¿Qué ha pasado durante 23 años? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;24:89-92.
12. Molina-Gamboa JD, et al. Vigilancia de infecciones nosocomiales en un hospital de cardiología. *Salud Publica Mex*.1999;41:suppl1:S26-S31.
13. Ponce de León S, et al. Infecciones nosocomiales: tendencias seculares de un programa de control en México. *Salud Publica Mex*.1999;41:suppl1:S5-S11.
14. Vargas OR, et al. Agentes causales de neumonía nosocomial y su relación con microorganismos del ambiente hospitalario en pacientes de la unidad de cuidados intensivos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;24:60-63.

15. Camacho RR, et al. Epidemiología de las infecciones nosocomiales en una unidad de terapia intensiva pediátrica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;24:55-59.
16. Monday SR, et al. Properties of *Staphylococcus aureus* enterotoxins and toxins shock syndrome toxin-1. Londres: Academic Press. 1999:589-610.
17. Skinner D, et al. Significance of bacteremia caused by *Staphylococcus aureus*. *Arch Intern Med*. 1941;68:851-875.
18. Crossley KB, et al. The Staphylococci in human disease. Nueva York: Churchill Livingstone. 1997:55-81.
19. Jeraud S, et al. A highly prevalent operon of enterotoxin gene, forms a putative nursery of superantigens in *Staphylococcus aureus*. *J Immunol*. 2001;166:669-677.
20. Speller DC, et al. Resistance to methicillin and others antibiotics in isolates of *Staphylococcus aureus* from blood and cerebrospinal fluid, England and Wales, 1989-1995. *Lancet*. 1997;250:323-325.
21. Velázquez-Meza ME. Surgimiento y diseminación de *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente. *Salud Pública Méx*. 2005; 47:381-7.
22. Kanafani ZA, et al. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24:182-93.
23. National Nosocomial Infectious Surveillance System (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004; 32:470-85.
24. Hiramatsu K, et al. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. 2001; 9:486-93.
25. Ito T, et al. Novel type V staphylococcal cassette chromosome mec driven by a novel cassette chromosome recombinase, ccrC. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2004; 48: 2637-51.
26. Jaime A, et al. Revisión *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Rev Biomed* 2006; 17:287-305.
27. Labandiera-Rey M, et al. *Staphylococcus aureus* Pantón-Valentine leukocidina causes necrotizing pneumonia. *Science*. 2007;315:1130-3.
28. Wang R, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med*. 2007;13:1510-4.
29. Diep BA, et al. The arginine catabolic mobile element and staphylococcal chromosomal cassette mec linkage: convergence of virulence and resistance in

- the USA300 clone of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. J Infect Dis. 2008;197:1523-30.
30. Gardella N, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, eastern Argentina. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62:343-7.
 31. Hageman JC, et al. Severe community acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-2004, influenza season. Emerg Infect Dis. 2006;12:894-9.
 32. Ribeiro A, et al. First report of infection with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus* in South America. J Clin Microbiol. 2005;43:1985-8.
 33. Reyes J, et al. Molecular epidemiology of MRSA in Latin American hospitals: A prospective study, 2006-2007. Abstracts of 48th Annual ICAAC/IDSA 46 th Annual Meeting. Washington, D.C.:2008.
 34. Vandenesch F, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine leukocidin genes: world emergence. Emerg Infect Dis. 2003; 9: 978-84.
 35. Lina G, et al. Involvement of Panton-Valentine Leukocidin-producing *Staphylococcus aureus* in primary skin infections and pneumonia. Clin Infect Dis. 1999; 29:1128-32.
 36. Enright MC. Genome of an epidemic community-acquired MRSA. Lancet. 2006; 367:705-6.
 37. Shukla SK. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its emerging virulence. Clin Med Res. 2005; 3:57-60.
 38. Diep BA, et al. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet. 2006; 367:731-9.
 39. King MD, et al. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 clone as the predominant cause of skin and soft tissue infections. Ann Intern Med. 2006; 144:309-17.
 40. Fey PD, et al. Comparative molecular analysis of community- or hospital-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47:196-203.
 41. Kuehnert MJ, et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. J Infect Dis 2006; 193:172-9.

42. Creech CB 2nd, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the way to the wound is through the nose. *J Infect Dis.* 2006; 193:169-71.
43. Vardakas KZ, et al. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J.* 2009; 34: 1148–1158
44. Moran G, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as an etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1126-33
45. Lobo LJ, et al. Expanded clinical presentation of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Chest.* 2010; 138:130-6

ANEXOS

Figura 1. Flojograma de pacientes incluidos en el estudio

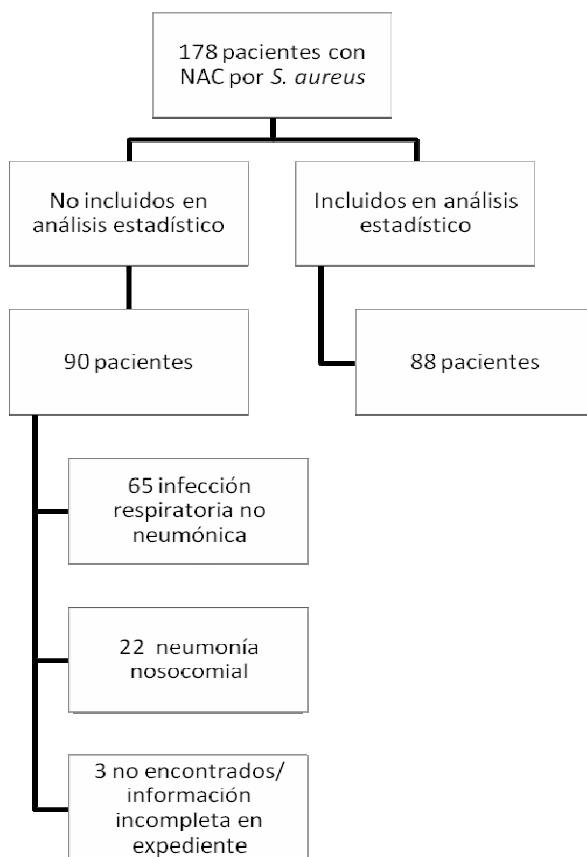


Tabla 1. Variables demográficas, comorbilidades y factores de riesgo para enfermedad pulmonar de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* del 2009-2011

Variable	Grave n = 40	No grave n = 48	Pacientes
Género, M:F (radio)	25:15	34:24	59:29 (2:1)
Edad, (RIQ)	48.5	45.94	47.1 (31-56)
Comorbilidad, (%)	17 (42.5)	20 (41.6)	37 (42)
Factores de riesgo para enfermedad respiratoria, (%)			
Exposición al humo de leña	7 (17.5)	10 (20.8)	17 (19.3)
Tabaquismo	18 (45)	25 (52)	43 (48.9)
Alcoholismo	9 (22.5)	18 (37.5)	27 (30.7)
Consumo de drogas	1 (2.5)	5 (10.4)	6 (6.8)
Diabetes Mellitus	10 (25)	11 (22.9)	21 (23.9)
Enfermedad cardiovascular	8(20)	13 (27)	21 (23.9)
Hipertensión arterial sistémica	4 (10)	9 (18.7)	13 (14.8)
Insuficiencia cardiaca	4 (10)	4 (8.3)	8 (9.09)
Inmunosupresión	8 (20)	8 (16.6)	16 (18.2)
Tratamiento con esteroides			13 (14.7)
Enfermedad de vía aérea o pulmonar previa	13 (32.5)	16 (33.3)	31 (35.2)
Bronquiectasias	5	4	9 (10.2)
EPOC	3	3	6 (6.8)
Asma	1	2	3 (3.4)
Status de traqueostomía	1	1	2 (2.2)
Malformación arterio-venosa	1	1	2 (2.2)
Fibrosis quística	0	2	2 (2.2)
Neumopatía intersticial difusa	1	1	2 (2.2)
Estenosis traqueal	0	1	1 (1.1)
SAOS	1	0	1 (1.1)
Granulomatosis de Wegener	1	0	1 (1.1)
Tuberculosis pulmonar	1	0	1 (1.1)
Hospitalización en últimos 3 meses	9 (22.5)	15 (31.2)	24 (27.3)
Aislamiento previo de <i>S. aureus</i>	1 (2.5)	1 (2)	2 (2.2)
Hemorragia pulmonar o de la vía aérea	10 (25)	11 (22.9)	21 (23.9)
Trauma reciente de tórax	16 (40)	3 (6.25)	19 (21.6)
Cáncer	5 (12.5)	7 (14.5)	12 (13.6)

Abreviaturas: RIQ, rango intercuartil; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Tabla 2. Presentación clínica y radiológica de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* del 2009-2011

Presentación clínica	Grave n= 40	No grave n= 48	Pacientes (%)
Tiempo de padecimiento actual, (días)	21.93	24.79	23.49 (7-30)
Tos	36 (90)	42 (87.5)	78 (88.6)
Fiebre	33 (82.5)	37 (82.2)	70 (79.5)
Disnea	35 (87.5)	30 (66.6)	65 (73.9)
Dolor pleurítico	23 (57.5)	26 (57.7)	49 (55.7)
Hemoptisis	5 (12.5)	8 (17.7)	13 (14.8)
Infecciones metastásicas	6 (15)	6 (12.5)	12 (13.7)
Fascitis necrosante	3 (7.5)	2 (4.16)	5 (5.7)
Abscesos subcutáneos	3 (7.5)	4 (8.3)	7 (8)
Confusión/ Letargia	6 (15)	1 (2)	7 (8)
Síntomas gastrointestinales	4 (10)	2 (4.1)	6 (6.8)
Rash	2 (5)	0	2 (2.3)
Taquipnea	35 (87.5)	18 (37.5)	53 (60.2)
Ventilación mecánica	36 (90)	0	36 (38.6)
Uso de aminas vasoactivas	27 (67.5)	0	27 (30.7)
Admisión a UCI	27 (67.5)	0	27 (30.7)
Características radiológicas			
Infiltrados unilaterales	14 (35)	24 (50)	38 (43)
Infiltrados bilaterales	26 (65)	24 (50)	50 (56.8)
Infiltrados unilobares	1 (2.5)	3 (6.25)	4 (4.5)
Infiltrados multilobares	39 (97.5)	45 (93.7)	84 (95)
Derrame pleural	19 (47.5)	22 (45.8)	41 (46)
Neumatocele	5 (12.5)	5 (10.4)	10 (1.1)
Neumotórax	5 (12.5)	7 (14.5)	12 (13.6)
Neumonía necrosante	5 (12.5)	10 (20.8)	15 (17)
Consolidación homogénea	7(17.5)	12 (25)	19 (21.5)

Abreviaturas: UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio y microbiología de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* del 2009-2011

Hallazgos de laboratorio	Grave n= 40	No grave n= 48	Pacientes (%)
Leucopenia	11 (27.5)	9 (18.7)	20 (22.7)
Trombocitopenia	6 (15)	1 (2)	7 (7.9)
Sitio de obtención de la muestra para cultivo			
Lavado bronquioalveolar	11 (27.5)	23 (47.9)	34 (38.6)
Biopsia transbronquial	11 (27.5)	11 (22.9)	22 (25)
Líquido pleural	7 (17.5)	12 (25)	19 (21.6)
Aspirado bronquial	9 (22.5)	0	9 (10.2)
Biopsia pleural	1 (2.5)	2 (4.16)	3 (3.4)
Hemocultivo	1 (2,5)	0	1 (1.1)
Sensibilidad a la meticilina			
Sensible	7 (17.5)	13 (27)	20 (22.7)
Resistente	33 (82.5)	35 (72.9)	68 (77.3)
Antibiótico al ingreso			
Cefalosporinas	37 (92.5)	35 (72.9)	72 (81.8)
Clindamicina	11 (27.5)	20 (41.6)	31 (35.2)
Macrólidos	13 (32.5)	6 (12.5)	19 (21.5)
Quinolonas	6 (15)	6 (12.5)	12 (13.6)
Aminoglucósidos	7 (17.5)	3 (6.25)	10 (11.3)
Carbapenémicos	4 (10)	8 (16.6)	12 (13.6)
Vancomicina	3 (7.5)	8 (16.6)	11 (12.5)
Amoxicilina-Ácido clavulánico	0	3 (6.25)	3 (3.4)
Trimetoprim-Sulfametoxazol	1 (2.5)	1 (2)	2 (2.2)
Terapia antimicrobiana apropiada			
Inapropiado	30 (75)	27 (56.2)	57 (64.7)
Apropiado después de 72 hrs	18 (45)	16 (33.33)	34 (38.6)
Nunca apropiado	8 (20)	15 (31.2)	23 (26.1)

Tabla 4. Curso clínico y gravedad de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* del 2009-2011

Curso clínico	Grave n= 40	No grave n= 48	Pacientes (%)
Bacteremia, (%)	4 (10)	3 (6.2)	7 (7.9)
Complicaciones, (%)	24 (60)	25 (52)	49 (55.6)
Empiema	17 (42.5)	22 (45.8)	39 (44.3)
Infección de tejidos blandos	5 (12.5)	4 (8.3)	9 (10.2)
SIRA	7 (17.5)	0	7 (7.9)
Mediastinitis	3 (7.5)	2 (4.1)	5 (5.6)
Gastroenteritis	2 (5)	0	2 (2.2)
Meningitis	0	0	0
Endocarditis	0	0	0
Intervención quirúrgica, (%)	17 (42.5)	18 (37.5)	35 (39.7)
Tiempo de hospitalización, días	31.60	31.69	31.6 (14-35)
Tiempo de estancia en la UCI, días	16.5	0	16.5 (6-23)
Tiempo con ventilación mecánica, días	12.22	0	12.22 (4-14)
Mortalidad	15 (37.5)	0	15 (17)

Abreviaturas: SIRA, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Tabla 5. Comparación de características demográficas, clínicas y radiológicas en los pacientes con y sin estado de gravedad.

Variable	Grave n= 40	No grave n = 48	p	OR (IC)
Edad, RIQ	48.55 (33-58.2)	45.94 (28.5-54.7)	0.48	2.6 (-10-4.7)
Género, M (%)	25 (62.5)	34 (70.8)	0.40	1.5 (0.8-2.6)
Comorbilidad	17 (42.5)	20 (41.6)	0.93	0.9 (0.6-1.5)
Tiempo de inicio de sintomatología	21.93 (3-90)	24.79 (3-90)	0.52	2.8 (-6.0-11.8)
Trauma y hemorragia del tórax	11 (27.5)	17 (35.4)	0.42	0.8 (0.4-1.3)
Confusión	6 (15)	1 (2)	0.03 *	2.0 (1.3-3.0)
Taquipnea	35 (87.5)	18 (37.5)	<0.05 *	4.6 (2-10.6)
Disnea	35 (87.5)	30 (62.5)	<0.05 *	2.4 (1.1-5.5)
Bacteremia clínica	4 (10)	3 (6.25)	0.69	1.2 (0.6-2.5)
Hemorragia de vía aérea al ingreso	5 (12.5)	8 (16.6)	0.76	0.8 (0.3-1.7)
Infecciones metastásicas	6 (15)	6 (12.5)	0.76	1.1 (0.6-2.0)
Hallazgos de laboratorio				
Leucopenia	11 (27.5)	9 (18.7)	0.44	1.2 (0.7-2.0)
Trombocitopenia	6 (15)	1 (2)	0.04 *	2.0 (1.3-3.0)
Presentación radiográfica				
Unilobar	1 (2.5)	3 (6.2)	0.40	1.8 (0.3-10.2)
Multilobar	39 (97.5)	45 (93.7)	0.40	1.8 (0.3-10.2)
Neumonía	5 (12.5)	10 (20.8)	0.39	0.6 (0.3-1.4)
necrosante	19 (47.5)	22 (45.8)	1.0	1.0 (0.6-1.4)
Derrame pleural				
Complicaciones	24 (60)	25 (52)	0.4	0.8 (0.5-1.3)
Sensibilidad a la metilicina				
Resistente	33 (82.5)	35 (72.9)	0.20	1.3 (0.7-2.6)
Sensible	7 (17.5)	13 (27.08)	0.28	1.3 (0.7-2.6)
Mortalidad	15 (37.5)	0	0.05 *	2.9 (2.1-4.0)
Tratamiento inapropiado	28 (70)	31 (64.5)	0.1	0.6 (0.3-1.1)

Tabla 6. Comparación de características demográficas, clínicas y radiológicas en los sobrevivientes y defunciones.

Variable	Sobrevivientes n= 73 (%)	Defunciones n= 15 (%)	p	OR (IC)
Edad (años promedio)	46.6	51.3	0.30	5.0 (-14-4.6)
Género, M	51 (69.8)	8 (53.3)	0.23	0.5 (0.2-1.3)
Gravedad	25 (34.2)	15 (100)	< 0.05	1.6 (1.2-2.0)
Confusión	3 (4.1)	4 (26.6)	0.01 *	4.2 (1.8-9.7)
Taquipnea	40 (54.7)	13 (86.6)	0.02 *	4.2 (1.0-17.8)
Uso de aminas vasopresoras	14 (19.1)	13 (86.6)	0.01 *	14.6 (3.5-60)
Ventilación mecánica	20 (27.3)	14 (93.3)	0.01 *	1.7 (1.3-2.2)
Ingreso a la UCI	18 (24.6)	9 (60)	0.01 *	3.3 (1.3-8.5)
Hallazgos radiográficos				
Bilateral	42 (57.5)	8 (53.3)	0.49	1.1 (0.4-2.8)
Multilobar	69 (94.5)	15 (100)	0.35	0.8 (0.7-0.9)
Neumonía necrosante	13 (14.7)	2 (13.3)	0.50	0.7 (0.1-2.9)
Hallazgos de laboratorio				
Leucopenia	13 (17.8)	7 (46.6)	0.03 *	2.9 (1.2-7.1)
Trombocitopenia	2 (2.7)	5 (33.3)	< 0.05 *	5.7 (2.7-12)
Resistencia a la metilina	54 (73.9)	14 (93.3)	0.17	4.1 (0.5-29)
Tratamiento in apropiado	46 (63)	11 (73.3)	0.56	0.5 (1.1-1.6)
Complicaciones	37 (50.6)	12 (80)	< 0.05 *	0.3 (0.9-1.03)
Intervención quirúrgica	27 (36.9)	8 (53.3)	0.26	1,7 (0.6-4.3)

Abreviaturas: UCI, unidad de cuidados intensivos

Tabla 7. Comparación de principales características de neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* de 2009 a 2011 entre cepas SARM y SASM

Variable	SARM	SASM	p
Género (radio)	47:21	12:8	59:29
Comorbilidad	26 (38)	11 (55)	0.20
Uso previo de antibióticos	14 (20)	3 (15)	0.28
Disnea	53 (78)	12 (60)	0.14
Dolor pleurítico	43 (63)	6 (30)	0.01 *
Infecciones metastásicas	12 (17)	0	0.13
Fascitis	5	0	
Abscesos	7	0	
Confusión/Letargia	5 (7)	2 (10)	0.65
Taquipnea	44 (65)	9 (45)	0.12
Ventilación mecánica	30 (5)	6 (30)	0.30
Uso de aminas vasoactivas	22 (32)	5 (25)	0.59
Admisión a la UCI	22 (32)	5 (25)	0.59
Características radiológicas			
Bilateral	42 (62)	8 (40)	0.12
Multilobar	66 (97)	18 (90)	0.22
Derrame pleural	34 (50)	7 (35)	0.31
Neumonía necrosante	10 (1)	5 (25)	0.31
Hallazgos de laboratorio			
Leucopenia	14 (20)	6 (30)	0.37
Trombocitopenia	6 (9)	1 (5)	1.0
Bacteremia	6 (9)	1 (5)	1.0
Intervención quirúrgica	32 (47)	3 (15)	0.10
Complicaciones	45 (66)	4 (20)	< 0.05 *
SIRA	6	1	
Empiema	36	3	
Gravedad	33 (48)	7 (35)	0.31
Mortalidad	14 (20)	1 (5)	0.17

Tabla 8. Análisis multivariado de características de neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* de 2009 a 2011 y gravedad

Variable	p	OR (IC)
Gravedad		
Trombocitopenia	0.07 *	0.91 (0.007-1.2)
Confusión	0.23	0.20 (0.01-2.8)
Taquipnea	<0.05 *	0.78 (0.023-0.25)
Mortalidad		
Confusión	0.29	0.25
Taquipnea	0.74	1.65
Trombocitopenia	0.02 *	0.07
Uso de aminas vasopresoras	< 0.05 *	0.04
Sensibilidad a la metilina	0.11	9.11
Manejo antibiótico inapropiado	0.62	1.98
Complicaciones	0.46	0.52

Figura 2. Curva de Kaplan y Meyer de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad por *S. aureus* de 2009 a 2011, de acuerdo al manejo antimicrobiano al ingreso con cefalosporinas

