

**Correspondencia:**

Lautaro de Vedia  
Domicilio Postal: Av. Entre Ríos 1005, 8° C, CABA  
(CP 1080).  
Correo electrónico: lautarodevedia@gmail.com

Recibido: 12.10.2012

Aceptado: 23.11.2012

# Staphylococcus aureus meticilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza

**Autores:** Lautaro de Vedia, Nicolás Lista, Gabriela Piovano

Valeria Amaya Akkay, Alejandra Rodríguez, María José Eusebio, Juan Carlos Cisneros, Raúl Prieto

Institución: División Asistencia Especial, Departamento de Atención Intensiva al Paciente Infectado Crítico (DAIPIC), Hospital F.J. Muñoz- Buenos Aires

## Resumen

**Objetivos:** Conocer la frecuencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad (SAMR-AC) en neumonía adquirida en la comunidad (NAC); examinar sus características clínicas - evolutivas y analizar factores de riesgo.

**Pacientes, material y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, realizado en una unidad de cuidados intensivos respiratorios entre 2006 y 2012.

**Resultados:** Se evaluaron 180 pacientes con NAC con diagnóstico etiológico. Etiologías más frecuentes: *Streptococcus pneumoniae* (50.5%), *Haemophilus influenzae* (18.3%) y SAMR-AC (12.2%, 22 casos). La neumonía por SAMR-AC se presentó en individuos jóvenes, mayoritariamente hombres. En el 81.8% de los casos el foco primario fue infección de piel y estructuras relacionadas (IPER), 95.4% presentó criterios clínicos de sepsis, 72.7% tuvo compromiso radiológico bilateral y 45.5% desarrolló derrame pleural. El 40.9% requirió ventilación mecánica y el 45.4% utilizó drogas vasoactivas. El 81.8% de los pacientes no alcanzó criterios de estabilidad clínica al cabo de la primer semana y la mortalidad fue del 36.3%, significativamente superior al resto de los microorganismos (8.8%,  $p < 0,001$ ). Los factores clínicos asociados con mayor riesgo de SAMR-AC fueron la presencia de IPER concomitante, compromiso radiológico bilateral, presencia de criterios clínicos de sepsis, edad inferior a 30 años y requerimiento de drogas vasoactivas. Los factores que se asociaron con mortalidad en NAC fueron la etiología por SAMR-AC y el compromiso radiológico bilateral.

**Conclusiones:** La neumonía por SAMR-AC es una patología emergente, asociada a elevada morbimortalidad. Debe ser considerada en pacientes jóvenes, con presencia concomitante de IPER, compromiso radiológico bilateral, criterios clínicos de sepsis o necesidad de drogas vasoactivas.

**Palabras clave:** neumonía, NAC, SAMR-AC

## Abstract

**Community acquired methicillin-resistant Staphylococcus: A new threat.**

**Objectives:** To know the incidence of Community Acquired Pneumonia (CAP) caused by Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA), to examine their clinical and developmental characteristics and to analyze risk factors.

**Materials and Methods:** Retrospective, descriptive and observational study carried out at a Respiratory Intensive Care Unit, between 2006 and 2012.

**Results:** 180 patients with etiologic diagnosis of CAP were evaluated. The most common causes were *Streptococcus pneumoniae* (50.5%), *Haemophilus influenzae* (18.3%) and MRSA (12.2%, 22 cases). Community Acquired MRSA (CA-MRSA) pneumonia was present in young people, especially in male. In 81.8% of the cases, skin and related structure infections (SRSI) were the primary focus, 95.4% presented clinical criteria of sepsis, 72.7% had bilateral radiology involvement and 45.5% developed pleural effusion. 40.9% needed mechanical ventilation and 45.4% used vasoactive drugs. Clinical stability at the first week was not reached in 81.8% and mortality rate was 36.6%, significantly

higher than for pneumonia caused by other microorganisms (8.8%  $p < 0,001$ ). Clinical factors related with high risk of CA-MRSA pneumonia were the concomitant presence of SRSI, bilateral radiology involvement, clinical criteria of sepsis, age  $< 30$  years old and need for vasoactive drugs. Factors related to CAP mortality were CA-MRSA aetiology and bilateral radiology involvement.

**Conclusions:** CA-MRSA pneumonia is an emergent disease with high morbidity and mortality. It must be considered in young patients, with SRSI, bilateral radiology involvement, clinical criteria of sepsis or intake of vasoactive drugs.

**Key words:** pneumonia, CAP, CA-MRSA

## Introducción

Las neumonías por *Staphylococcus aureus*, si bien han sido descritas, eran infrecuentes en pacientes sin contacto con el ámbito hospitalario<sup>1</sup>. Diversos estudios han estimado que representaban del 1 al 10% de las neumonías adquiridas en la comunidad (NAC), particularmente en períodos post-influenza<sup>2</sup>. Históricamente, las neumonías por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) han estado confinadas al ambiente hospitalario, constituyendo entre el 10 y el 20% de las neumonías asociadas a respirador<sup>3</sup>.

En el año 1999 se comunicaron 4 muertes en pacientes pediátricos debidas a neumonía necrotizante causada por SAMR adquirido en la comunidad (SAMR-AC)<sup>4</sup>. Tres aspectos llamaron la atención: el hecho de que se tratara de pacientes previamente sanos, el perfil de susceptibilidad a antibióticos de los aislamientos, con resistencia solo a los agentes betalactámicos, y la severidad de los cuadros clínicos. Tres años más tarde se describió una asociación entre la presencia de una toxina estafilocócica conocida como causante de necrosis tisular (leucocidina de Pantón-Valentine, LPV) y este síndrome de neumonía necrotizante grave<sup>5</sup>.

Desde entonces, las infecciones invasivas por SAMR-AC se han convertido en un problema emergente debido a su elevada virulencia y mortalidad<sup>6,7</sup> y se han comunicado numerosos reportes de casos y series de pacientes en diversos países. En nuestro país la mayor parte de los estudios han sido realizados en población pediátrica<sup>8</sup>. En este trabajo se presenta una serie de casos de neumonía causada por SAMR-AC en pacientes adultos asistidos en una unidad de cuidados críticos respiratorios de la ciudad de Buenos Aires a partir del año 2006.

## Objetivos

El objetivo primario de este estudio es conocer la proporción de casos de neumonías causadas por

SAMR-AC en relación al resto de las etiologías, y evaluar eventuales modificaciones de esa proporción a lo largo del período de estudio. Los objetivos secundarios son examinar la incidencia y las características clínicas y evolución de la neumonía por SAMR-AC y analizar posibles factores de riesgo asociados a su aparición, así como establecer cuáles son los principales factores asociados con mortalidad en esta cohorte de pacientes.

## Pacientes, material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo, observacional, que se llevó a cabo en una unidad de cuidados intensivos respiratorios de un hospital de referencia en enfermedades infecciosas, entre los años 2006 y 2012. A los fines del análisis de eventuales modificaciones en la distribución de las etiologías de NAC, el período de estudio fue dividido en tres: período 1 (2006-2007), período 2 (2008-2009) y período 3 (2010-2012). El estudio fue observacional, sin intervenciones, por lo que los casos se manejaron según las prácticas estándar de cuidados. Los datos de los pacientes permanecen confidenciales y fueron encriptados de manera que no pudiera trazarse hasta el documento fuente, la historia clínica institucional.

**Criterios de inclusión:** Pacientes  $\geq$  de 18 años de edad que se hospitalizaban en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de NAC (definida como un nuevo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax realizada al ingreso en el hospital con signos y síntomas de infección del tracto respiratorio inferior). Se consideró "NAC definida" a aquellos casos en los que se contaba con un aislamiento microbiológico compatible, tanto del árbol respiratorio (esputo, lavado broncoalveolar) como de origen extrapulmonar (pleura, hemocultivos).

**Criterios de exclusión:** Los pacientes no debían haber tenido durante los últimos 12 meses hospitalizaciones, diálisis, cirugías, admisión en unidades de cuidados crónicos (ej. geriátricos) ni

uso de catéteres o elementos médicos que atraviesen la piel.

**Metodología / visitas del estudio:** Se asumió que los casos tendrían como mínimo 2 visitas presenciales (la primera, considerada como evaluación basal y la segunda como evaluación de fin de tratamiento). La ficha de registro contó con el llenado de datos demográficos, clínicos y microbiológicos, incluyendo cultivo del esputo, de material de lavado broncoalveolar, de sangre y de líquido pleural según correspondiera, serologías, y otras determinaciones tales como antígeno urinario para *Streptococcus pneumoniae*. También se cultivaron materiales obtenidos de otros sitios corporales que pudieran ser de utilidad para establecer el diagnóstico etiológico. Se obtuvieron además datos del tratamiento instituido por el médico tratante por la infección actual previa y/o posterior a los resultados microbiológicos, necesidad de internación, evaluación de la severidad del cuadro y requerimiento de drenaje quirúrgico. Se definió que un paciente alcanzaba la estabilidad clínica (EC), según las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax<sup>9</sup>, cuando dentro de la primer semana estaba afebril durante al menos 24 horas, tenía un recuento leucocitario inferior a 12,000 mm<sup>3</sup>, mejoraba los síntomas respiratorios y estaba en condiciones de recibir terapia por vía oral. El resultado clínico general fue calificado por cada investigador como *éxito clínico* (paciente con resolución completa o parcial de todos los signos y síntomas de la neumonía, sin necesidad de tratamiento adicional) o *fallo clínico* (óbito o falta de mejoría de los signos y síntomas de neumonía a pesar del tratamiento).

**Consideraciones estadísticas y plan analítico:** Se utilizó estadística descriptiva: las variables continuas se expresaron en medianas o medias, con desvíos estándar o rango intercuartil, según resultara apropiado, y las variables categóricas se expresaron en porcentajes. Para comparar pacientes infectados por SAMR con aquellos no infectados por SAMR (otros gérmenes), se utilizaron test de Chi cuadrado o Fisher (variables categóricas) y test de Student o suma de rangos de Wilcoxon (variables continuas), según resultara apropiado. Para identificar variables clínicas asociadas a infección por SAMR se desarrolló un modelo de regresión logística que incluyó variables clínicamente relevantes que presentaran un valor de  $p \leq 0.05$  en el análisis univariado. Ningún personal ajeno al

estudio tuvo acceso a la información. La base de datos se realizó en Excel (Microsoft Office 2003). Se utilizó el paquete estadístico EPI-DAT, en sus versiones 3.1 y 4.0.

## Resultados

Se evaluaron 320 pacientes con NAC, de los que se pudo establecer el diagnóstico etiológico en 180 casos (NAC definida). Esta fue la población finalmente incluida en el estudio.

### 1. Etiologías de NAC

La distribución de las etiologías responsables de NAC se exhibe en la tabla 1. *Streptococcus pneumoniae* fue el agente más frecuente (50,5%), seguido de *Haemophilus influenzae* (18,3%) y SAMR-AC (12,2%)

### 2. Modificaciones de la distribución de etiologías a lo largo del período de estudio

La distribución de las etiologías en los diferentes períodos de estudio se exhibe en la tabla 2. Se observa que *S. pneumoniae* fue el más frecuente en todos los períodos y SAMR-AC el segundo más común en el período más reciente. La prevalencia de neumonía causada por SAMR-AC fue mayor en el período 3 con diferencias estadísticamente significativas con respecto al período 1 ( $p = 0.01$ ).

### 3. Características clínicas principales y factores de riesgo para neumonía por SAMR-AC

Las características clínicas principales de los casos de neumonía se muestran en la tabla 3, en la que también se muestran las diferentes características

Tabla 1. Etiologías de NAC. N = 180, período 2006-2012

| Agente etiológico               | N  | %    |
|---------------------------------|----|------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 91 | 50.5 |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   | 32 | 18.3 |
| SAMR                            | 22 | 12.2 |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>     | 12 | 6.6  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   | 9  | 5    |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>    | 4  | 2.2  |
| SAMS                            | 3  | 1.6  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>    | 3  | 1.6  |
| <i>Klebsiella</i> spp           | 2  | 1.1  |
| <i>Streptococcus viridans</i>   | 1  | 0.6  |

**Tabla 2.** Modificaciones de la distribución de etiologías a lo largo del período de estudio. Etiologías más frecuentes en cada uno de los períodos de estudio

| 2006-2007<br>N = 54      | 2008-2009<br>N = 50    | 2010-2012<br>N = 76      |
|--------------------------|------------------------|--------------------------|
| S. pneumoniae 29 (53.7%) | S. pneumoniae 21 (42%) | S. pneumoniae 41 (53.9%) |
| H. influenzae 10 (18.5%) | H. influenzae 10 (20%) | SAMR 14 (18.4%)          |
| C. pneumoniae 7 (12.9%)  | SAMR 6 (12%)           | H. influenzae 13 (17.1%) |
| P. aeruginosa 3 (5.5%)   | P. aeruginosa 4 (8%)   | P. aeruginosa 2 (2.6%)   |
| SAMR 2 (3.7%)            | C. pneumoniae 3 (6%)   | C. pneumoniae 2 (2.6%)   |

**Tabla 3.** Características clínicas principales de los casos de neumonía

| Variable   | Total<br>n = 180   | Neumonía<br>por SAMR<br>n = 22 | Neumonías<br>con etiología<br>distinta de SAMR<br>n = 58 | Valor de p |
|--|--------------------|--------------------------------|--|------------|
| Edad promedio, años ( $\pm$ DS)  | 41.3 $\pm$ 13.2    | 31.3 $\pm$ 9.4                 | 42.7 $\pm$ 12  | < 0.001.9  |
| Rango de edad (años)   | 18-89              | 18-45                          | 18-89  |            |
| Sexo masculino, n/N (%)  | 115/180<br>(63.8%) | 17/22<br>(77.3%)               | 98/158<br>(62.1%)  | 0.24       |
| Infección de piel y tejidos relacionados,<br>en forma previa o concomitante, n/N (%) | 22/180<br>(12.2%)  | 18/22<br>(81.8%)               | 4/158<br>(2.5%)  | < 0.001    |
| Criterios clínicos de sepsis, n/N (%)  | 106/180<br>(58.8%) | 21/22<br>(95.4%)               | 85/158<br>(53.8%)  | < 0.001    |
| Compromiso radiológico bilateral, n/N (%)  | 65/180<br>(36.1%)  | 16/22<br>(72.7%)               | 49/158<br>(31%)  | < 0.001    |
| Derrame pleural, n/N (%)   | 45/180<br>(25%)    | 10/22<br>(45.5%)               | 35/158<br>(22.2)   | 0.02       |
| Requerimiento de VM, n/N (%)   | 44/180<br>(24.4%)  | 9/22<br>(40.9%)                | 33/158<br>(20.8%)  | 0.07       |
| Requerimiento de drogas vasoactivas, n/N (%)   | 45/180<br>(25%)    | 10/22<br>(45.4%)               | 35/158<br>(22.1%)  | 0.03       |
| Score APACHE II, promedio $\pm$ DS   | 12.5 $\pm$ 6.1     | 13.7 $\pm$ 7.1                 | 12.3 $\pm$ 4.2   | 0.18       |
| No EC en la primer semana, n/N (%)   | 64/180<br>(35.5%)  | 18/22<br>(81.8%)               | 46/158<br>(29.1%)  | < 0.001    |
| Mortalidad   | 22/180<br>(12.2%)  | 8/22<br>(36.3%)                | 14/158<br>(8.8%)   | < 0.001    |

EC: Estabilidad clínica.

de los casos con etiología por SAMR-AC y el resto de las etiologías.

En la tabla 4 se describen los rasgos clínicos salientes, condiciones clínicas subyacentes y formas de presentación en pacientes con neumonía ocasionada por SAMR-AC. Se vio que un 36,3% de los pacientes no tenía ningún factor predisponente; un 81.8% tenía una IPER como foco primario,

un 86.3% presentó bacteriemia y un 27,3% tuvo compromiso pleural.

En la tabla 5 se exhiben los hallazgos de laboratorio más relevantes en la población de pacientes con neumonía por SAMR-AC. En la tabla 6 son enumerados los principales hallazgos microbiológicos y se observa que el 100% de los aislamientos era susceptible a trimetoprima/sulfametoxazol,

**Tabla 4.** Características demográficas, condiciones clínicas subyacentes y formas de presentación clínica en pacientes con neumonía por SAMR-AC

| Variable  | Total<br>(N=22)<br>n (%)* |
|---|---------------------------|
| Condición clínica y/o epidemiológica subyacente |                           |
| Ningún factor de riesgo identificado            | 8 (36.3)                  |
| Infección por HIV                               | 7 (31.8)                  |
| ATB en los 6 meses previos                      | 5 (22.7)                  |
| Diabetes  | 2 (9)                     |
| Convivientes con IPER presentes                 | 1 (4.5)                   |
| Tratamiento inmunosupresor                      | 1 (4.5)                   |
| Deportes de contacto                            | 1 (4.5)                   |
| Síntomas más frecuentes                         |                           |
| Taquipnea                                       | 21 (95.4)                 |
| Fiebre  | 18 (81.2)                 |
| Disnea  | 18 (81.2)                 |
| Taquicardia                                     | 18 (81.2)                 |
| Tos   | 12 (54.4)                 |
| Foco primario                                   |                           |
| Cutáneo   | 18 (81.8)                 |
| Pulmonar  | 3 (13.6)                  |
| Otro/Desconocido                                | 1 (4.5)                   |
| Otras localizaciones                            |                           |
| Bacteriemia                                     | 19 (86.3)                 |
| Piel y estructuras relacionadas                 | 18 (81.8)                 |
| Pleural   | 6 (27.3)                  |
| Endocarditis                                    | 3 (13.5)                  |
| Muscular  | 2 (9)                     |
| Ósea  | 1 (4.5)                   |
| Meningea  | 1 (4.5)                   |

ATB: antibióticos

IPER: infección de piel y estructuras relacionadas

\*las variables se describen con número y porcentaje, excepto en aquellas donde se aclara otra forma de presentar datos

rifampicina, ciprofloxacina, minociclina, vancomicina y linezolid.

En la tabla 7 se muestran los diferentes abordajes antimicrobianos utilizados en los pacientes con NAC por SAMR-AC. En el 100% de los casos se instauró tratamiento antimicrobiano endovenoso, y en el 81,9% (18/22) el tratamiento dirigido fue iniciado dentro de las 72 horas posteriores al ingreso hospitalario. En la gran mayoría de los casos se utilizó terapia combinada (20/22, 90,9%), e incluso con tres antibióticos (15/22, 68,2%). Dado el escaso número de pacientes analizados no se pudieron establecer correlaciones entre las eventuales demoras en el inicio de la terapia dirigida

**Tabla 5.** Características relevantes de laboratorio en pacientes con neumonía por SAMR-AC.

| Parámetro  | Total<br>(N=22)          |
|--|--------------------------|
| Hematocrito, mediana (rango)                       | 36.5 g/dL (22-48)        |
| Anemia, n/N (%)                                    | 10/22 (45.4%)            |
| Leucocitos (por mm <sup>3</sup> ), mediana (rango) | 14,700 (2,400-28,800)    |
| Leucocitosis o leucopenia, n (%)                   | 17/22 (77.3%)            |
| Plaquetas (por mm <sup>3</sup> ), mediana (rango)  | 221,000 (26,000-600,000) |
| Trombocitopenia, n/N (%)                           | 8/22 (36.3%)             |
| Alteración de transaminasas hepáticas, n/N (%)     | 9/22 (40.1%)             |
| Creatinina plasmática, mediana (rango)             | 0.9 mg/dL (0.3-3.2)      |
| Disfunción renal, n/N (%)                          | 4/22 (18.2%)             |

Anemia: Hb  $\leq$  13 g/dL en hombres y  $\leq$  12 g/dL en mujeres  
 Leucocitosis: Glóbulos blancos  $\geq$  12,000/mm<sup>3</sup>; leucopenia: Glóbulos blancos  $\leq$  4,000/mm<sup>3</sup>  
 Plaquetopenia: Recuento de plaquetas  $\leq$  15,000 mm<sup>3</sup>.  
 Disfunción renal: creatinina plasmática  $\geq$  1.4 mg%

**Tabla 6.** Datos microbiológicos y sensibilidad antibiótica de SAMR-AC causantes de neumonía

| Variable microbiológica            | n/N (%)      |
|------------------------------------|--------------|
| Sitio de obtención de la muestra   |              |
| Sangre                             | 19/22 (86.6) |
| Tracto respiratorio inferior       | 11/22 (50)   |
| PER                                | 5/22 (22.7)  |
| Líquido pleural                    | 3/22 (13.5)  |
| Sensibilidad antibiótica SAMR-AC § |              |
| Trimetoprima sulfametoxazol        | 22/22 (100)  |
| Rifampicina                        | 21/21 (100)  |
| Ciprofloxacina                     | 11/11 (100)  |
| Tetraciclinas                      | 10/10 (100)  |
| Clindamicina                       | 20/21 (95.2) |
| Gentamicina/amikacina              | 15/16 (93.7) |
| Macrólidos                         | 8/9 (88.8)   |
| Vancomicina                        | 11/11 (100)  |
| Linezolid                          | 16/16 (100)  |
| CIM para Vancomicina*              |              |
| $\leq$ 1 $\mu$ g/mL                | 7/1 (63.6)   |
| 1.5 $\mu$ g/mL                     | 4/11 (36.4)  |

\*Se determinó la CIM para vancomicina en 11 de los 22 aislamientos.

§Sobre el total de las cepas estudiadas

como así tampoco entre el uso de cada uno de los diferentes esquemas antibióticos y la evolución de los pacientes.



**Tabla 7.** Tratamientos antibióticos utilizados en pacientes con NAC por SAMR-AC

| Variable de tratamiento                          | Total<br>(N=22)<br>n (%) |
|--|--------------------------|
| Inicio de tratamiento dirigido                   |                          |
| Vía endovenosa                                   | 22 (100)                 |
| ≤ 72 horas del ingreso hospitalario              | 18 (81,8)                |
| Tipo de terapia dirigida                         |                          |
| Terapia combinada (dos o tres antibióticos)      | 20 (90,9)                |
| Terapia con tres antibióticos                    | 15 (68,2)                |
| Antibióticos más utilizados (solos o combinados) |                          |
| TMP/SMX  | 18 (81,8)                |
| Vancomicina                                      | 16 (72,7)                |
| Clindamicina                                     | 16 (72,7)                |
| Rifampicina                                      | 5 (22,7)                 |

TMP/SMX, Trimetoprima-Sulfametoxazol.

**Tabla 8.** Análisis de regresión logística que evalúa variables clínicas asociadas a presencia de SAMR-AC en pacientes con NAC

| Variable                            | OR    | IC 95%       | Valor de p |
|-------------------------------------|-------|--------------|------------|
| IPER concomitante                   | 67.56 | 19.48-234.23 | <0.001     |
| Criterios clínicos de sepsis        | 18.44 | 2.37-137.37  | <0.001     |
| Compromiso radiológico              |       |              |            |
| bilateral                           | 5.93  | 2.19-16.8    | <0.001     |
| Edad menor a 30 años                | 4.06  | 1.56-10.59   | 0.006      |
| Requerimiento de drogas vasoactivas | 2.93  | 1.17-7.34    | 0,03       |

Se evaluó cuáles fueron las variables clínicas que más se asociaron con la presencia de SAMR-AC. Se observó que la presencia de una IPER concomitante, criterios clínicos de sepsis, compromiso radiológico bilateral, edad menor a 30 años y necesidad de drogas vasoactivas fueron los factores que más se asociaron con la etiología por SAMR-AC en NAC (Tabla 8).

#### 4. Factores asociados con mala evolución

En la tabla 9 se muestra el análisis de regresión logística en el que se evaluó cuáles fueron los factores que se asociaron con mortalidad. La neumonía por SAMR-AC y el compromiso radiológico bilateral fueron los factores que más se asociaron con mortalidad.

**Tabla 9.** Factores asociados con mortalidad en pacientes hospitalizados con NAC (n= 180)

| Variable                         | OR   | IC 95%     | Valor de p |
|----------------------------------|------|------------|------------|
| Neumonía por SAMR-AC             | 5.88 | 2.10-16.42 | < 0.001    |
| Compromiso radiológico bilateral | 2.62 | 1.04-6.57  | 0.06       |
| Infección por HIV                | 1.71 | 0.68-4.29  | 0.35       |
| Edad mayor a 50 años             | 0.66 | 0.26-1.68  | 0.1        |

## Discusión

Existe una creciente evidencia de que la incidencia de las infecciones invasivas por SAMR-AC está en aumento<sup>10, 11</sup>. En un trabajo que involucró a 59 hospitales de Estados Unidos entre 2002 y 2003, SAMR fue responsable del 15,9% de las neumonías y del 8,9% de las neumonías adquiridas en la comunidad<sup>9</sup>. No hay cifras que demuestren la incidencia de las neumonías causadas por SAMR-AC en nuestro país, pero los hallazgos de este estudio sugieren que en la actualidad debe considerarse a este agente como una de las etiologías posibles en pacientes jóvenes con NAC.

Nuestro estudio mostró que las condiciones predisponentes más comunes fueron la infección por HIV y la administración de antibióticos en los 6 meses previos. Sin embargo, debe aclararse que por tratarse el nuestro de un hospital de referencia en infectología, es posible que la elevada prevalencia de pacientes con infección por HIV constituya un sesgo que no permite la extrapolación de este hallazgo a otros centros. De todos modos, es de notar que más de un tercio de los pacientes no tenía ningún factor predisponente.

En una amplia mayoría de los casos de nuestro estudio el foco primario fue una IPER. Estudios epidemiológicos revelaron que las infecciones no invasivas por SAMR exceden largamente en número a las invasivas. En los Estados Unidos, por ejemplo, solo el 6% del total de infecciones por SAMR-AC fueron invasivas<sup>12</sup>. Sin embargo, estas últimas se presentan a menudo en individuos sin factores de riesgo y se asocian con elevada mortalidad<sup>13</sup>. El conocimiento de la patogénesis de estas infecciones graves por SAMR-AC requiere de futuras investigaciones, a fin de definir poblaciones de alto riesgo y desarrollar métodos de prevención<sup>14</sup>.

Los cuadros invasivos ocasionados por SAMR-AC se presentan en general con múltiples localizaciones y se asocian con elevada mortalidad<sup>15</sup>. La neumonía por SAMR-AC afecta generalmente a individuos jóvenes y previamente sanos<sup>16</sup>, tal como sucedió en nuestra población. La presentación clínica es usualmente la de una neumonía grave, con fiebre elevada, hipotensión y hemoptisis, seguida por una rápida progresión a shock séptico, con necesidad de soporte ventilatorio. Una proporción importante de los pacientes con neumonía por SAMR-AC presenta infiltrados multilobares bilaterales y/o cavitación en los estudios por imágenes, lo cual correlaciona con el examen patológico, que habitualmente revela una neumonía necrotizante hemorrágica con elevados recuentos bacterianos<sup>16</sup>.

El *S. aureus* tiene una importante afinidad por el colágeno de membrana basal cuando este está expuesto, como sucede en general luego de una infección viral<sup>17</sup>. La LPV, una toxina habitualmente presente en el SAMR-AC, puede mediar esta injuria inicial para que la adhesión bacteriana tenga lugar<sup>18</sup>. A partir de entonces se desencadena una cascada inflamatoria, mediada por la unión de la proteína A estafilocócica, con un receptor para el factor de necrosis tumoral (FNT1)<sup>19</sup>. La LPV es una toxina presente en la mayor parte de los clones de SAMR-AC<sup>18</sup> y es causante de necrosis tisular<sup>20</sup>, sepsis y elevada mortalidad<sup>21</sup>. Sin embargo, algunos autores sugieren que se trata simplemente de un marcador de la presencia del SAMR-AC<sup>22</sup>, y responsabilizan a otras toxinas, como las modulinas solubles en fenol, del cuadro clínico grave<sup>23</sup>.

La resistencia a meticilina en *S. aureus* se debe a la adquisición de un elemento móvil de DNA denominado Staphylococcal Chromosomal Cassette *mec* (SCC*mec*) que contiene entre otros al gen *mecA*, el cual codifica una proteína con afinidad disminuida a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos denominada PBP2a<sup>24-26</sup>. Tal como se describe en otros reportes, en nuestra serie el SAMR-AC mantuvo sensibilidad a los antibióticos no beta-lactámicos testeados: trimetoprima/sulfametoxazol, rifampicina, ciprofloxacina, minociclina, vancomicina y linezolid mantuvieron un 100% de susceptibilidad, mientras que el 95,2% fue sensible a clindamicina y el 88% a macrólidos. Esto abre una interesante discusión acerca de cuál sería el abordaje antimicrobiano más adecuado en pacientes con diagnóstico de NAC por SAMR-AC.

A pesar de que la evidencia disponible sugiere el uso de vancomicina como monoterapia para el tratamiento de infecciones graves por SAMR<sup>27</sup>, es frecuente el uso de combinaciones<sup>28</sup> con el argumento de mejorar la cobertura antiestafilocócica<sup>29</sup>, mejorar la concentración tisular y la penetración intracelular<sup>30</sup>, y reducir la producción de toxinas<sup>31</sup>. En la cohorte estudiada, los esquemas antibióticos utilizados fueron variados, pero en casi todos los casos (20/22) se utilizó terapia combinada, con dos o tres antibióticos, aunque el escaso número de pacientes impidió establecer correlaciones entre los diferentes antibióticos y la evolución de los pacientes. Estos datos coinciden con un estudio de vigilancia realizado en Estados Unidos, en el cual el 31.3% de los pacientes recibió monoterapia, el 37.9% fue tratado con dos antimicrobianos y el 30.9% con tres<sup>10</sup>. Esta amplia variedad en las terapias utilizadas puede interpretarse como una falta de apego a las recomendaciones o evidencias publicadas, o bien expresar la insatisfacción de los médicos con las mismas<sup>32</sup>.

La gravedad de la neumonía causada por SAMR-AC estuvo reflejada en la elevada proporción de sujetos que necesitaron el uso de drogas vasoactivas o ventilación mecánica y por la elevada mortalidad registrada (36.3%), similar a la reportada en una amplia revisión efectuada en los Estados Unidos, en donde se situó en el 32.4%<sup>10</sup>. Otro estudio, también realizado en los Estados Unidos, encontró que los pacientes con neumonía por SAMR-AC tuvieron un riesgo de morir más de 11 veces mayor (OR 11.34, IC 95% 5.50-22,  $p=0.001$ ) en comparación con pacientes con otras infecciones graves por SAMR-AC<sup>33</sup>. Por lo tanto, en el tratamiento antimicrobiano empírico de una paciente con NAC no debería faltar la consideración de una posible etiología por SAMR-AC hasta que se cuente con los resultados de los cultivos, particularmente en sujetos jóvenes con neumonía grave, con compromiso radiológico bilateral o que tengan infecciones de piel y estructuras relacionadas concomitantes. Hay que tener en cuenta que las últimas guías argentinas, publicadas ya hace algunos años, no consideraban esta etiología entre las más probables<sup>34</sup>.

En conclusión, las neumonías causadas por SAMR-AC constituyen una seria amenaza que afecta esencialmente a individuos jóvenes sin patología predisponente grave y que se asocian a una elevada tasa de morbimortalidad. Por lo

tanto, en todo paciente joven con NAC que requiera ingreso a terapia intensiva y que curse con neumonía necrotizante o signos clínicos de sepsis, o que tenga compromiso de piel y estructuras relacionadas, se recomienda considerar la cobertura de SAMR hasta que se cuente con los resultados de los cultivos.

## Bibliografía

- Barrett FF, McGehee RF Jr, Finland M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* at Boston City Hospital: bacteriologic and epidemiologic observations. *N Engl J Med* 1968; 279: 441-8
- Laupland KB, Church DL, Mucenski M, Sutherland LR, Davies HD. Population-based study of the epidemiology of and the risk factors for invasive *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis* 2003; 187: 1452-59.
- Kollef MH, Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest* 2005; 128: 3854-62.
- Centers for Disease Control and Prevention. Four pediatric deaths from community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Minnesota and North Dakota, 1997-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 707-10.
- Naimi TS, LeDell KH, Boxrud DJ, et al. Epidemiology and clonality of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Minnesota, 1996-1998. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 990-96.
- von Specht M, Gardella N, Tagliaferri P, Gutkind G, Mollerach M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in community-acquired meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 267-9.
- Zetola N, Francis JS, Nuernberger EL, Bishai WR. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 275-86.
- Paganini H, Della Latta MP, Muller Opet B, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children: multicenter trial. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 397-403.
- Bartlett JG, Dowell SF, Mandel LA y col. Guidelines from the Infectious Diseases Society of America: practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-382
- Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007; 298: 1763-71.
- Seybold U, Kourbatova EV, Johnson JG, et al. Emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA300 genotype as a major cause of health care-associated blood stream infections. *Clin Infect Dis* 2006; 42:647-56
- Fridkin SK, Hageman JC, Morrisson M et al. Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities. *N Engl J Med* 2005; 352: 1432-44
- Stryjewski ME, Chambers HF. Skin and soft-tissue infections caused by community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: S368-77
- David MZ, Mennella C, Mansour M, Boyle-Vavra S, Daum RS. Predominance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among pathogens causing skin and soft tissue infections in a large urban jail: risk factors and recurrence rates. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 3222-7.
- Castaldo ET, Yang EY. Severe sepsis attributable to community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging fatal problem. *Am Surg* 2007; 73: 684-7.
- Hidron AI, Low CE, Honig EG, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strain USA300 as a cause of necrotizing community-onset pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 384-92.
- De Bentzmann S, Tristan A, Etienne J, Brousse N, Vandenesch F, Lina G. *Staphylococcus aureus* isolates associated with necrotizing pneumonia bind to basement membrane type I and IV collagens and laminin. *J Infect Dis* 2004; 190: 1506-15.
- Finck-Barbancon V, Duportail G, Meunier O, Colin DA. Pore formation by a two-component leukocidin from *Staphylococcus aureus* within the membrane of human polymorphonuclear leukocytes. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1182: 275-82.
- Gomez MI, Lee A, Reddy B, et al. *Staphylococcus aureus* protein A induces airway epithelial inflammatory responses by activating TNFR1. *Nat Med* 2004; 10: 842-48.
- Boyle-Vavra S, Daum RS. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the role of Pantone-Valentine leukocidin. *Lab Invest* 2007; 87: 3-9.
- Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, et al. *Staphylococcus aureus* Pantone-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007; 315: 1130-3.
- Wardenburg JB, Bae T, Otto M, Deleo FR, Schneewind O. Poring over pores: alpha-hemolysin and Pantone-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Nat Med* 2007; 13: 1405-6.
- Wang R, Braughton KR, Kretschmer D, et al. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. *Nat Med* 2007; 13: 1510-4.
- Chambers HF, Deleo FR. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 629-41.
- Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008; 8: 747-63.
- Katayama Y, Ito T, Hiramatsu K. A new class of genetic element, staphylococcus cassette chromosome *mec*, encodes methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1549-55.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 285-92.
- Deresinski S. Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1072-9.
- O'Neill AJ, Cove JH, Chopra I. Mutation frequencies for resistance to fusidic acid and rifampicin in *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 647-50.
- Yamaoka T. The bactericidal effects of anti-MRSA agents



- with rifampicin and sulfamethoxazole-trimethoprim against intracellular phagocytized MRSA. *J Infect Chemother* 2007; 13: 141-6.
31. Dumitrescu O, Badiou C, Bes M, et al. Effect of antibiotics, alone and in combination, on Panton-Valentine leukocidin production by a *Staphylococcus aureus* reference strain. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 384-8.
  32. Hageman JC, Liedtke LA, Sunenshine RH, Strausbaugh LJ, McDonald LC, Tenover FC. Management of persistent bacteremia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a survey of infectious diseases consultants. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e42-5
  33. Wiersma P, D'Angelo MT, Daley WR et al. Surveillance for severe community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Epidemiol Infect* 2009; 137:1674-8.
  34. Luna CM, Calmaggi A, Carberloto O et al. Neumonía adquirida en la comunidad: guía práctica elaborada por un comité intersociedades. *Medicina* 2003; 63: 319-43.