

Neumonía adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Community-Acquired Pneumonia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Fecha de recepción: 30 Octubre 2015 | Fecha de aprobación: 30 Enero 2017

DANIEL MARTÍN ARSANIOS^a

Universidad de La Sabana, Colombia

RODRIGO ALIRIO BASTIDAS

Universidad de La Sabana, Colombia

ALDAIR CHAAR HERNÁNDEZ

Universidad de La Sabana, Colombia

ANDRÉS HERAZO CUBILLOS

Universidad de La Sabana, Colombia

LUIS BELTRÁN CARO

Universidad de La Sabana, Colombia

DANIEL VESGA MARTÍN

Universidad de La Sabana, Colombia

^a Autor de correspondencia. Correo electrónico: danielmartin_2@hotmail.com

Cómo citar: Martín Arsanios D, Bastidas RA, Chaar Hernández A, Herazo Cubillos A, Beltrán Caro L, Vesga Martín D. Neumonía adquirida en la comunidad por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. Univ Med. 2017;58(3):1-10. doi: <https://doi.org/10.11144/javeriana.umed58-3.stap>

RESUMEN

Los casos de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina han aumentado durante la última década. Dentro de ellas, la neumonía necrotizante (NN) adquirida en la comunidad se ha encontrado en pacientes jóvenes, sanos y sin factores de riesgo, lo que ha generado cuadros de evolución rápida y potencialmente mortales. En este artículo se discuten factores epidemiológicos, fisiopatológicos, de diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la NN por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirida en la comunidad.

Palabras clave

Neumonía; *Staphylococcus aureus*; leucocidina de Pantón-Valentine.

ABSTRACT

The cases of infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* have increased over the last decade, within them necrotizing community-acquired pneumonia has been found in healthy, young and with no risk factors patients, developing clinical symptoms rapidly evolving and threatening. This article discussed epidemiological, pathophysiological, diagnostic, treatment, and prognosis of necrotizing pneumonia by *Staphylococcus aureus* methicillin resistant community-acquired.

Keywords

Pneumonia; *Staphylococcus aureus*; PV leukocidin.

Introducción

Las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) han aumentado durante los últimos años. La neumonía necrotizante (NN) por SAMR resulta un tema interesante de estudio, gracias a su relevancia en el campo de la salud pública, a la evolución natural de la enfermedad y al poco avance ante un tema extenso. Mecanismos propios como las proteínas de unión a la fibronectina, al colágeno y a la elastina, cuya función principal es permitir la invasión a los tejidos y la proteína A, que impide su opsonización junto a exotoxinas como leucocidina de Pantón-Valentine (PVL) y la hemolisina alfa, hacen del SAMR un germen de difícil manejo.

El aumento en la prevalencia de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) con sobreinfección viral luego de la implementación de la vacuna contra el *Streptococcus pneumoniae* y el *Haemophilus influenzae* evidenció uno de los factores más importantes asociado a la patogénesis del SAMR: se trata del ambiente propicio para la proliferación que deja el virus de la influenza, debido a su acción inmunomoduladora [1].

Cuando nos encontramos frente a esta patología, una correcta interpretación clínica, radiológica y microbiológica son la base fundamental para identificar y manejar un cuadro que muy probablemente será bizarro, de rápida instauración e insidioso. Por otra parte, el manejo médico con antibióticos de forma temprana tiene peso en la morbimortalidad del paciente y en el requerimiento final de procedimientos quirúrgicos que, de una manera u otra, se dejan como última opción terapéutica, especialmente en niños [2].

Epidemiología

Hace casi una década se describió en Colombia el primer caso de infección por SAMR [3]. Desde entonces, el diagnóstico de este tipo de infecciones y su incidencia ha venido

en aumento, tanto por las actualizaciones diagnósticas como por la propagación de la bacteria en los ámbitos hospitalario y extrahospitalario. El SAMR es hoy en día el principal germen causante las infecciones adquiridas en el hospital, y es encontrado en más del 60 % de infecciones por *S. aureus* en hospitalización y unidades de cuidado intensivo (UCI) [4]. El *S. aureus* hace parte de la flora normal del ser humano. Es un patógeno oportunista con la capacidad de colonizar y causar desde leves infecciones cutáneas hasta infecciones graves y de difícil manejo como la fascitis necrotizante, la tromboflebitis séptica, la piomiositis, infecciones oculares graves, entre otras. En cuanto a las infecciones respiratorias bajas, se estima que el *S. aureus* es el germen etiológico del 1-2 % de las NAC y hasta del 10 % de las NN [4].

En 1960, un año después de la aparición de la meticilina, aparecieron las primeras cepas de SAMR [5]. El motivo de la resistencia a la meticilina y a los demás betalactámicos es la presencia del gen *mecA* en la bacteria, específicamente en el elemento cromosómico móvil denominado *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* (SCCmec). Existen once tipos de SCCmec descritos a la fecha (SCCmec I-XI). Tanto la proteína A como los SCCmec se han utilizado para tipificar tanto fenotípica como genotípicamente los SAMR, por lo que se ha podido realizar un estudio epidemiológico de estos.

En un principio, las infecciones eran en su mayoría por SAMR adquirido en el hospital, donde los SCCmec I, II y III eran característicos. Desde 1990, con la aparición de nuevas cepas, se ha visto un incremento de infecciones por SARM adquirido en la comunidad (SARM-AC), cuyas características principales son ser un grupo etéreo y clínico específico de presentación; poseer un SCCmec tipo IV, V y VI, y estar presente, en la mayoría de los casos, la exotoxina PVL [6].

En el mundo se han descrito cinco clones pandémicos diferentes de SAMR extrahospitalarios: ST1, en Australia; ST30, en Grecia, Australia, México y Estados Unidos; ST80, conocido en Europa; ST59, que afecta

regiones del pacífico de Estados Unidos, además Vietnam y Taiwán, y ST8 o USA300, caracterizado por ser el causante de las pandemias en Estados Unidos, Canadá y nuestro país. El clon USA300 ha contribuido más que cualquier otra cepa al drástico aumento de la infección por SAMR-AC, principalmente por su inusual virulencia y particular capacidad de adaptación para la transmisión en la comunidad [4, 7].

En el 2008, un estudio publicado por Mónica Chávez y colaboradores reveló que el clon USA300, que hasta el momento se pensaba era exclusivo de Estados Unidos, es también el clon de SAMR predominante de nuestro país [8]. En Colombia se han descrito casos de infecciones por el clon pediátrico (ST5-MRSA-IV, SCCmec tipo VI), el clon de Brasil o brasileño (ST239-MRSA-III) y el clon chileno (ST5-MRSA-I). El clon USA300 (ST8-MRSA-IV) se va visto en incremento como agente etiológico de las infecciones hospitalarias en América Latina, por lo que ha surgido así una variante conocida como USA300-LV (variante de América Latina), que se caracteriza por tener un SCCmec IVc, la ausencia del elemento móvil catabólico de arginina (ACME) y presentar una alta prevalencia de resistencia a la tetraciclina [9].

El SAMR adquirido en el hospital, en un principio, se presentaba en pacientes con factores de riesgo o cierta predisposición inmunológica. La importancia del incremento de SAMR-AC se centra en que afecta principalmente a la población joven y sin factores de riesgo asociados, lo que produce infecciones graves y de rápida evolución. Sin embargo, hay mayor opción farmacológica de erradicación en comparación con las infecciones intrahospitalarias. Las infecciones extrahospitalarias se pueden relacionar directamente con el aumento de los portadores sanos de *S. aureus*.

En un estudio realizado en Cali, Colombia, se estudió una población de 62 trabajadores y estudiantes de medicina mediante el análisis del antibiograma y la determinación del polimorfismo del gen *agr*. Los resultados mostraron que el 31 % de la población estudiada

se encontraba colonizada por *S. aureus* (17,5 % de los trabajadores y 33,8 % de los estudiantes). El 10,8 % de los *S. aureus* aislados fueron SAMR [8].

En los últimos años ha habido un incremento significativo de las NAC complicadas, entre las cuales se encuentra NN. En el Hospital Robert-Debré, de París, Francia, se analizaron 4859 casos de consulta por neumonía al Departamento de Emergencias Pediátricas entre 2006 y 2011. El estudio reportó que de los 4859 casos analizados, el 13 % requirió hospitalización por más de 24 horas y tan solo 41 pacientes (0,8 %) presentaron NN. La investigación concluyó que la edad media de presentación fue de 14 meses de edad (1 mes-16 años), con mayor prevalencia en la población femenina, con una relación femenino:masculino de 0,86. Entre los resultados del estudio se evidenció que la tasa de NAC complicada por NN se duplicó entre 2006 y 2009, y aumentó del 4,5 % al 9 % de 2009 a 2011, siendo el pico de máxima incidencia entre 2008 y 2010 [9], lo que coincide con la pandemia de gripe H1N1, causada por la influenza [10].

Otro estudio realizado en el mismo país, donde se compararon 8 casos prospectivos y 8 casos retrospectivos de neumonías con *S. aureus* PVL positivo en comparación con neumonías causadas por *S. aureus* PVL negativo, mostró diferencias en la presentación, donde la población típica del primer grupo corresponde a pacientes jóvenes previamente sanos versus pacientes de edad avanzada y con comorbilidades asociadas; además, se logró identificar un cuadro de enfermedad por influenza dos días previos al ingreso de manera mucho más notoria (12 de 16 casos) en el primer grupo versus el segundo (3 de 33 casos) [11].

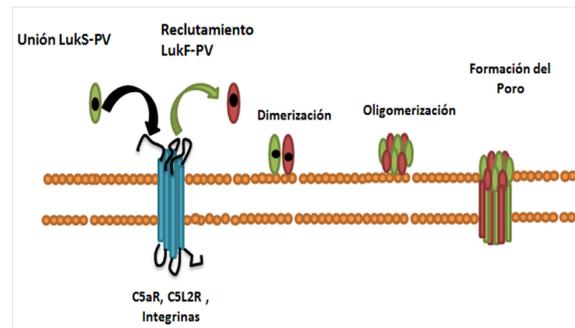
Etiopatogenia

La NN es una infección letal que afecta principalmente a niños y a adultos jóvenes previamente sanos [12]. El principal microorganismo causante de la NN es un coco grampositivo, anaerobio facultativo, catalasa positivo y coagulasa positivo, resistente a la

meticilina, conocido como SARM, el cual presenta dentro de sus factores de virulencia proteínas de adhesión de membrana, exotoxinas y genes encargados de conferirle resistencia. Dentro de las proteínas de membrana, encontramos las proteínas de unión a la fibronectina, colágeno y elastina, cuya función principal es permitir la invasión a los tejidos [13], y la proteína A, que se encarga de unirse al dominio Fc de las inmunoglobulinas G, con el fin de impedir la opsonización.

Por otro lado, las exotoxinas liberadas por el SARM y que han sido más descritas en la NN, específicamente, son la PVL y la hemolisina alfa. El elemento móvil genético llamado ϕ SA2pvl es el encargado de codificar la PVL, una leucocidina compuesta por dos subunidades (LukS-PV y LukF-PV), y cuyos receptores son el C5aR y el C5L2R, principalmente. Esta exotoxina puede desencadenar varios efectos en los polimorfonucleares (PMN), los cuales son: la activación de la apoptosis, la citolisis y la secreción de sustancias proinflamatorias [6]. El primero de los efectos nombrados se produce tras la internalización de la PVL dentro del PMN, que lleva a la activación del citocromo, vía de las caspasas, y, finalmente, la fragmentación del ADN. De igual manera, la citolisis mediada por la PVL se produce tras la unión de la subunidad LukS-PV al receptor (C5aR, C5L2R, integrinas), que desencadena el reclutamiento de LukF-PV con el fin de permitir la dimerización, la oligomerización y la ulterior formación de un poro en la membrana del PMN (figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción de la leucocidina de Pantón-Valentine



Nota. La PVL consta de dos subunidades (LukS-PV y LukF-PV) con receptores específicos en la célula blanco (C5aR, C5L2R, integrinas).

Al unirse a estos receptores las subunidades de la PVL se dimerizan, oligomerizan y logran formar poros en la membrana de la célula diana.

Fuente: modificado de Ashley L. DuMont, Victor J. Torres. Cell targeting by the *Staphylococcus aureus* pore forming toxins: It's not just about lipids 2014. Trends Microbiol. 2014 Jan;22(1):21-7.

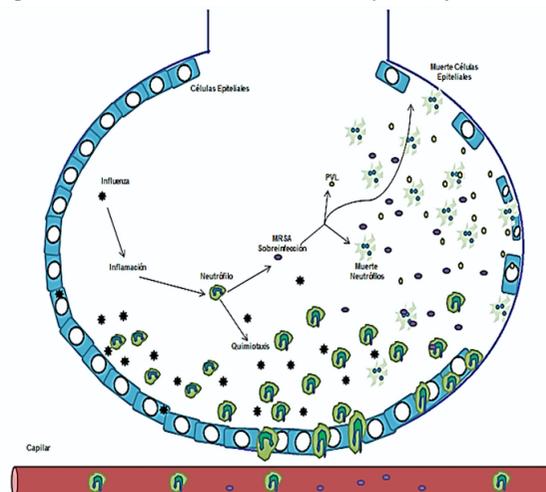
Adicionalmente, el receptor de la leucocidina, principalmente el receptor para C5a, tiene una especificidad aumentada para la PVL, lo que genera una respuesta inflamatoria severa, característica de la NN [14]. Por último, se sabe que el responsable de la resistencia a la meticilina es un gen denominado *MecA*, que se encuentra ubicado en *SCCmec*. Este gen es el encargado de sintetizar las proteínas de unión a la penicilina PEB2a, las cuales tienen como característica principal su baja afinidad a los betalactámicos y, por lo tanto, resistencia a la meticilina [15]. De igual forma, la hemolisina alfa actúa mediante la formación de heptámeros cilíndricos en la membrana celular, lo que permite la salida de iones y moléculas de los glóbulos rojos, monocitos, PMN y plaquetas. Además, esta exotoxina puede llegar a activar la vía de las prostaglandinas y tromboxanos, así como causar vasoconstricción y debilitamiento de la pared vascular, lo que puede producir patologías como el síndrome de dificultad respiratoria [16].

De igual forma, es necesario recalcar la relación y las consecuencias que existen por la coinfección del SARM y el virus de la influenza (VI), ya que en los últimos años ha venido cambiando la epidemiología de los agentes

etiológicos de la neumonía. Un ejemplo de esto es el aumento de las NAC, con sobreinfección viral o cuya etiología principal es un virus; esto explicado en parte por el uso de la vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* y el incremento de la edad en la población [17].

En cuanto a la relación fisiopatológica entre el SARM y el VI, se ha visto que el virus de la influenza es un potente inmunomodulador que puede manipular la apoptosis y generar un ambiente adecuado para su proliferación y permitir la coinfección bacteriana. Se sabe que la neumonía necrotizante inducida por la PVL tiene como requisito la presencia de neutrófilos para generar la inflamación pulmonar [18]. En un estudio se observó que tras la incubación de influenza junto la PVL hay un aumento significativo de la expresión de CD11b (marcador de activación de los neutrófilos) y un aumento en la tasa de muerte de neutrófilos, a diferencia de cuando se incubaban por separados el VI y la PVL [19]. Además, otro aspecto fisiopatológico que demuestra la relación entre estos dos microorganismos es que el VI mejora la unión del *S. aureus* a las células pulmonares y así permite la invasión de este último [20]. De forma recíproca, algunos cultivos de *S. aureus* secretan proteasas que se unen y activan hemaglutininas que amplifican la patogenicidad, la virulencia y la replicación del VI [21, 22]. También, el VI desencadena la liberación de IFN-I por parte de los linfocitos T, lo que favorece la aparición de un entorno susceptible para la infección bacteriana, en el cual los *natural killer* y los macrófagos no pueden responder de manera correcta dicha infección [9] (figura 2).

Figura 2. Interacción entre el virus de la influenza y el SAMR



Nota. Se muestra cómo el virus de la influenza genera una inflamación severa, mediada por neutrófilos, los cuales dañan el tejido epitelial pulmonar y generan un ambiente proclive para la infección por el SAMR. Posteriormente, este último libera la LPV, que genera muerte de los neutrófilos, daños epiteliales y una inflamación severa amplificada.

Fuente: modificado de Loffler B et al. Pathogenesis of *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: the role of PVL and an influenza coinfection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2013;11(10):1041-51.

Diagnóstico

El diagnóstico de la NN por SAMR-AC es difícil y la sospecha debe ser el factor más importante para llegar a un diagnóstico oportuno (tabla 1). El diagnóstico se basa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y microbiológicos [23]. Dentro de las variables clínicas que se presentan en un paciente con neumonía por SAMR-AC encontramos, además de la taquipnea, que es el signo más sensible y específico para el diagnóstico de neumonía [24, 25, 26, 27], la historia de un pródromo de enfermedad tipo influenza (o confirmada por influenza tipo A) [28], un antecedente de colonización o infección reciente de tejidos blandos por SAMR-AC, dificultad respiratoria (que en estos casos es marcada), la presencia de cavitaciones y daño directo en el parénquima. Pueden presentar hemoptisis

y deterioro hemodinámico rápido evidenciado por hipotensión. Dentro de los test paraclínicos encontraremos en el hemograma leucopenia y concentraciones de proteína C reactiva por encima de 400 mg/L [29, 30].

Tabla 1. Factores clave en la sospecha de neumonía por SAMR-AC

<ul style="list-style-type: none"> • Pródromo de enfermedad tipo influenza • Hemoptisis • Síntomas respiratorios severos • Fiebre alta y de difícil manejo • Leucopenia • PCR > 400 mg/L • Radiografía de tórax con infiltrados multilobares o cavitaciones • Colonización o infección reciente por SAMR-AC
--

Dentro de los hallazgos radiológicos, los más significativos son la existencia de opacidades densas, homogéneas y no retráctiles, vistos en la radiografía de tórax simple. Las cavitaciones múltiples también son frecuentes en estos casos y son definidas como un espacio lleno de gas visto como una radiolucidez dentro de una consolidación, que frecuentemente tiene nivel hidroaéreo y son apreciables en la tomografía computarizada de tórax y en la radiografía de tórax simple. Es posible encontrar abscesos pulmonares que se ven en la tomografía computarizada como una única cavidad de bordes gruesos con nivel hidroaéreo [23].

Por último, el diagnóstico microbiológico de la NN se documenta utilizando hemocultivos, aunque se ha planteado que la bacteriemia en estos pacientes inicia aproximadamente a los 9 días del inicio de los síntomas de neumonía [10]; o muestras de secreciones bronquiales que han demostrado tener similar sensibilidad y especificidad entre ellas [9, 32] (tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico microbiológico

<p>Al menos una de las siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 1 hemocultivo positivo 2. Muestra de fluido pleural positiva con la presencia de pus 3. Muestra con cepillo bronquial protegido con conteo bacteriano $> 10^3$ UFC/mL 4. Conteo bacteriano $> 10^4$ UFC/mL en lavado bronco alveolar

Fuente: modificado de Lemaitre C et al. Necrotizing pneumonia in children: Report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Oct;32(10):1146-9.

Tratamiento

En cuanto al manejo del paciente con neumonía por SAMR-AC, la evidencia muestra que idealmente debe ser médico. No obstante, cierto grupo de pacientes precisa una intervención quirúrgica, debido a condiciones propias de la enfermedad que afecta su calidad de vida.

La instauración rápida del manejo antibiótico es directamente proporcional al pronóstico del paciente. Se encontró que su inicio rápido disminuye las tasas de morbimortalidad del 60,8 % al 33,3 % [33]; por lo tanto, cada hora de retraso en la instauración del manejo aumenta la mortalidad hasta un 6,3 %, especialmente si se el paciente cursa con choque séptico [32].

Según la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, se recomienda el tratamiento empírico en aquellos pacientes con sospecha de neumonía por SAMR-AC con: 1) requerimiento de admisión a la UCI, 2) infiltrados cavitarios o necrosis y 3) empiema.

Como primera opción de tratamiento, la guía recomienda la vancomicina a dosis de 15-20 mg/kg cada 8-12 horas en pacientes con función renal normal, sin exceder los 2 g por dosis. La eficacia de la vancomicina se ha convertido en tema de discusión, teniendo en cuenta su lenta actividad bactericida y la emergencia de cepas resistentes. Una característica para tener en cuenta de este fármaco es la limitación en la penetración a hueso, pulmón y líquido cefalorraquídeo, que en algunos casos lleva al uso de medicamentos con mejor perfil en cuanto a su penetrancia. Su uso en el embarazo se considera categoría C; por lo tanto, se debe usar cuando los beneficios potenciales justifican los posibles riesgos para el feto. Se deben medir las concentraciones séricas de vancomicina para guiar la dosis. Estas concentraciones deben obtenerse antes de la cuarta o quinta dosis, manteniendo valores de entre 15 y 20 mg/l. No se recomiendan regímenes de infusión continua ni dosis mayores a las recomendadas, debido a la asociación con el incremento de la nefrotoxicidad, síndrome de hombre rojo y pérdida auditiva, especialmente en pacientes ancianos.

Como alternativa, se debe considerar linezolid, una oxazolidinona sintética que inhibe la iniciación de síntesis de proteínas en el ribosoma 50s. La dosis recomendada es de 600 mg vía oral o intravenosa cada 12 h. De acuerdo con sus características farmacocinéticas, presenta una biodisponibilidad vía oral del 100 % y presenta una buena penetración a líquido de revestimiento pulmonar, característica que lo ratifica como una buena opción terapéutica a la vancomicina en el contexto de neumonía por SAMR-AC [34]. La resistencia al linezolid es rara, aunque se han descrito casos de SARM-AC resistentes [35]. Ello, típicamente, ocurre por una mutación en el sitio de unión para linezolid en el ARN del ribosoma 23S o en el gen *Cfr*, a través de la metilación de adenosina en la posición 2503 en 23srRNA [36]. El uso prolongado de este medicamento está limitado, dado a la toxicidad hematológica con trombocitopenia como principal reacción adversa, además de anemia, neutropenia, neuropatía óptica y acidosis láctica. Adicionalmente, por su efecto de inhibición reversible de la enzima MAO, se ha asociado con síndrome serotoninérgico en pacientes que de forma simultánea se están medicando con un inhibidor de la monoamina oxidasa [37]. Al igual que la vancomicina, se considera categoría C en el embarazo.

Se han descrito otros medicamentos en el manejo de neumonía por SAMR-AC, entre ellos las fluoroquinolonas; pero no están recomendadas de forma rutinaria, dadas las altas tasas de resistencia que pueden emerger como monoterapia. De la misma forma, la rifampicina tiene actividad bactericida contra *S. aureus* y alcanza altos niveles intracelulares, además de penetrar el biofilme; no obstante, debido a que genera mucha resistencia, debe usarse en combinación cuando sea necesario. Lo mismo ocurre con la clindamicina, un antibiótico activo contra las toxinas de *S. aureus*, pero que al inducir resistencia no debe usarse en monoterapia y debe dejarse para aquellos pacientes que requieran la UCI en combinación con betalactámicos [34].

A diferencia de los adultos, la NN tiene buen pronóstico en niños, que se resuelve solo con el tratamiento clínico. Lo anterior lo explican

las características regenerativas y evolutivas del parénquima pulmonar del niño. Sin embargo, ciertos pacientes requieren procedimientos invasivos y, a menudo, tratamiento quirúrgico, que incluye la resección de alguna parte del parénquima pulmonar [38].

La resección quirúrgica debe ser considerada en pacientes con evidencia de necrosis pulmonar. Está indicada en caso de sepsis severa, fístula broncopulmonar de alto gasto o falla respiratoria aguda refractaria a manejo clínico [39, 40].

Dentro de los procedimientos quirúrgicos que se contemplan como tratamiento se encuentran: lobectomía, segmentectomía, bilobectomía y decorticación. Es decisión del médico encargado elegir un determinado procedimiento quirúrgico con base en las características radiológicas y clínicas del paciente [41].

Pronóstico

La NN por SAMR-AC tiene como característica la rápida instauración y progresión de la enfermedad. El sangrado de la vía aérea, la eritrodermia y la leucopenia se han visto más precozmente en la NN por SAMR-AC PVL positivo. Un estudio multicéntrico donde se realizó el análisis retrospectivo de 50 casos de pacientes de distintos países con diagnóstico de neumonía por *S. aureus* PVL positivo reportó una tasa global de mortalidad hospitalaria del 56 %, con un tiempo de supervivencia media de 10 días [8]; una tasa realmente alta, más cuando nos enfrentamos a pacientes jóvenes e inmunocompetentes. La causa de muerte de los pacientes corresponde a choque refractario y a falla respiratoria, en la mayoría de los casos.

Cuando existe un cuadro gripal por influenza sobreinfectado por *S. aureus* PVL positivo (más frecuente en niños y adultos jóvenes), existe un mayor riesgo de desarrollar una rápida progresión a neumonía severa con hemoptisis y leucopenia. El grupo de edad joven y previamente sano se ha asociado con un mayor riesgo de muerte, comparado con el grupo de edad más avanzada y con comorbilidades asociadas [11]. El estudio retrospectivo de 41 casos de NN en niños reportó

una mediana de edad de 14 meses, con una relación mujer:hombre de 0,86, requerimiento de oxigenoterapia y UCI del 63 % y del 17 %, respectivamente. Solo un paciente de 5 años (2,4 %) que ingresó con diagnóstico de neumonía por SAMR con cuadro de enfermedad por influenza previa, hemoptisis y leucopenia (conteo de neutrófilos de 714/mm³), presentó un resultado muy grave, marcado por el síndrome distrés respiratorio agudo [5].

En el Hospital de Queensland, Australia, se estudió la relación de la epidemia por influenza A (H1N1) y la sobreinfección bacteriana con 57 pacientes de 4491 casos positivos para AH1N1. Los principales patógenos asociados fueron *S. pneumoniae*, *S. aureus* y *H. influenzae*. El SAMR fue identificado en solo 2 pacientes, quienes requirieron UCI (10,5 % de los pacientes que ingresaron a la UCI durante el estudio) y más días de hospitalización, en comparación con los demás. En 1958, Robertson [42] reportó una mayor mortalidad en neumonías por *S. aureus* (47 %), en contraste con las neumonías secundarias a la influenza por otros patógenos (16 %) durante la epidemia de la influenza, en 1956.

Conclusiones

Las infecciones causadas por SARM han aumentado durante los últimos años. Un ejemplo de esto es la NN, una complicación de la neumonía, cuya principal etiología es el SARM-AC. Ello se puede atribuir a los factores de virulencia del SARM-AC como la PVL y su relación fisiopatológica con virus como el de la influenza. Estos dos aspectos son los principales causantes de una respuesta inflamatoria exagerada, que ocasiona un daño estructural severo del parénquima pulmonar. La evolución de la NN es rápida, tórpida y bizarra. Su diagnóstico es difícil y necesita un conjunto de hallazgos clínicos, microbiológicos y radiológicos que al realizarse precozmente, junto con un tratamiento oportuno y eficaz, disminuye la morbimortalidad de estos pacientes.

Referencias

1. Kassis E, Gil J. Neumonía secundaria a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Neumol Pediatr*. 2013;8(1):17-21.
2. Vedia AL De, Lista N, Piovano G. *Staphylococcus aureus* meticilino resistente adquirido en la comunidad: una nueva amenaza. *Rev Am Med Respir*. 2012;12(4):131-9.
3. Gómez CH, Perilla AM, González C, Valderrama SL, Vanegas N, Chavarro B, et al. Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia. *Biomédica*. 2009;29(4):523-30.
4. Deurenberg R, Stobberingh E. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol*. 2008;8(6):747-763.
5. Jiménez N, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Mediavilla JR, Cheng L, et al. CC8 MRSA Strains Harboring SCCmec type IVc are Predominant in Colombian Hospitals. *PlusONE*. 2012;7(6): e38576.
6. Diep BA, Otto M. The role of virulence determinants in community-associated MRSA pathogenesis. *Trends Microbiol*. 2008;16(8):361-9.
7. Arias C, Rincón S, Chowdhury S, Martínez E, Coronell W, Reyes J, et al. MRSA USA300 clone and VREF-A U.S.-Colombian connection? *N Engl J Med*. 2008;359(20):2177-9.
8. Chávez M, Mancilla LI, Lucumi A. Caracterización de *Staphylococcus aureus* aislados del personal de salud de un hospital de mediana complejidad de la ciudad de Cali en el año 2012. *Medicina Ac Col*. 2014;36(1):13-26.
9. Lemaître C, Angoulvant F, Gabor F, Makhoul J, Bonacorsi S, Naudin J, et al. Necrotizing pneumonia in children report of 41 cases between 2006 and 2011 in a French tertiary care center. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(10):1146-9.

10. Gillet Y, Vanhems P, Lina G, Bes M, Vandenesch F, Floret D, et al. Factors predicting mortality in necrotizing community-acquired pneumonia caused by *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):S350-9.
11. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, et al. Association between *Staphylococcus aureus* strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet*. 2002;359(9308):753-9.
12. Kreienbuehl L, Charbonney E, Eggimann P. Community-acquired necrotizing pneumonia due to methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* secreting Panton-Valentine leukocidin: a review of case reports. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):52.
13. Gordon R, Lowy F. Pathogenesis of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:S350-9.
14. Hernández O. Caracterización del gen *mecA* de *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina aislados de tres grupos poblacionales de la ciudad de Medellín. *Infectio*. 2013;17:66-72.
15. Bustos J, Hamdan-Partida A, Gutiérrez-Cárdenas M. *Staphylococcus aureus*: la reemergencia de un patógeno en la comunidad. *Rev. Biomed*. 2006;17(4):287-305.
16. Pavia A. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):157-75.
17. Niemann S, Ehrhardt C, Medina E, Warnking K, Tuchscher L, Heitmann V, et al. Combined action of influenza virus and *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin provokes severe lung epithelium damage. *J Infect Dis*. 2012;206(1):138-48.
18. Diep BA, Chan L, Tattevin P, Kajikawa O, Martin TR, Basuino L, et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(12):5587-92.
19. Passariello C, Nencioni L, Sgarbanti R, Ranieri D, Torrisi MR, Ripa S, et al. Viral hemagglutinin is involved in promoting the internalisation of *Staphylococcus aureus* into human pneumocytes during influenza A H1N1 virus infection. *Int J Med Microbiol*. 2011;301(2):97-104.
20. Scheiblaue H, Reinacher M, Tashiro M, Rott R, et al. Interactions between bacteria and influenza A virus in the development of influenza pneumonia. *J Infect Dis*. 1992;116(4):783-91.
21. Tashiro M, et al. Role of *Staphylococcus* protease in the development of influenza pneumonia. *Nature*. 1987;325:536-7.
22. Small C, Shaler C, McCormick S, Al E. Influenza infection leads to increased susceptibility to subsequent bacterial superinfection by impairing NK cell responses in the lung. *J Immunol*. 2010;184:2048-56.
23. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination: Does this infant have pneumonia? *JAMA*. 1998;279(4):308-13.
24. Palafox M, et al. Diagnostic value of tachypnoea in pneumonia defined radiologically. *Arch Dis Child*. 2000;82(1):41-5.
25. Lynch T, Platt R, Gouin S, Larson C, Patenaude Y. Can we predict which children with clinically suspected pneumonia will have the presence of focal infiltrates on chest radiographs? *Pediatrics*. 2004;113(3 Pt 1):e186-9.
26. Mahabee-Gittens EM, Grupp-Phelan J, Brody AS, Donnelly LF, Bracey SE, Duma EM, et al. Identifying children with pneumonia in the emergency department. *Clin Pediatr*. 2005;44(5):427-35.
27. Maltezou H, Giamarellou H. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;27(2):87-96.

28. Wallin T, et al. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Med Clin North Am*. 2008;26(2):431-55.
29. Forbes M, Hawkes M, et al. Guidelines for the prevention and management of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA): a perspective for Canadian health care practitioners. *J Infect Dis Med Microbiol*. 2006;17(Suppl C):1B-24B.
30. Centers for Disease and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* community-acquired pneumonia associated with influenza--Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(14):325-9.
31. Kollef M, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998;113:412-20.
32. Rubinstein E, et al. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2008;46:S378-85.
33. Kumar A, Roberts D, Wood K, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34:1589-96.
34. Liu C, Bater A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(3):e18-55.
35. Sanchez M, De la Torre M, Morales G, Peláez B, Tolón MJ, Domingo S, et al. Clinical outbreak of linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *JAMA*. 2010;303(22):2260-4.
36. Arias C, Vallejo M, Reyes J, Panesso D, Moreno J, Castañeda E, et al. Clinical and microbiological aspects of linezolid resistance mediated by the *cfr* gene encoding a 23S rRNA methyltransferase. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):892-6.
37. Wigen C, Goetz M. Serotonin syndrome and linezolid. *Clin Infect Dis*. 2002;34:1651-2.
38. Hoffer F, Bloom DA, Colin AA, Fishman SJ. Lung abscess versus necrotizing pneumonia: implications for interventional therapy. *Pediatr Radiol*. 1999;29(2):87-91.
39. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Sarimehmet H, Gurpinar A, Ercan I. Necrotizing pneumonia in children. *Acta Paediatr*. 2004;93(9):1172-7.
40. Westphal FL, Lima LC, Netto JC, Tavares E, Andrade Ede O, Silva Mdos S. Surgical treatment of children with necrotizing pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2010;36(6):716-23.
41. Hayashi Y, Vaska VL, Baba H, Nimmo GR, Davis L, Paterson DL. Influenza-associated bacterial pathogens in patients with 2009 influenza A (H1N1) infection: impact of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Queensland, Australia. *Intern Med J*. 2012;42(7):755-60.
42. Stevens D, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis*. 2007;195(2):202-11.