

Multimed 2018; 22 (1)

ENERO-FEBRERO

ARTICULO ORIGINAL

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CARLOS MANUEL DE CÉSPEDES
BAYAMO-GRANMA**

**Algunos factores relacionados a mortalidad en
neumonía comunitaria con riesgos específicos para
estafilococo aureus**

**Some factors related to mortality in community pneumonia
with specific risks for Staphylococcus aureus**

Esp. Cuid. Intens. Emerg. /MGI Aldo Miguel Agüero Milanés, ^I Esp. Pediatr.
/MGI Kenia Zusel Infante Rondon, ^{II} Esp. Cuid. Intens. Emerg. Fred
Delgado Llorca. ^I

^I Hospital General Universitario Carlos M. de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba.

^{II} Hospital Pediátrico General Luis A. Milanés. Bayamo. Granma, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio de cohortes, analítico, prospectivo, observacional, en la unidad terapia clínica del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes, con el objetivo de identificar factores asociados a la mortalidad en pacientes con neumonía comunitaria grave y uno o más riesgos específicos para estafilococo aureus resistente a la metilina, en el período comprendido desde marzo del 2016 hasta agosto del 2016. Se analizó la relación existente entre las variables y mortalidad mediante un análisis multivariado de regresión logística binaria, los resultados se expresaron en números absolutos y porcentajes, las variables que se

relacionaron de forma independiente con la mortalidad fueron: la edad mayor de 65 años, el aumento a las 48 horas del valor de SOFA y el uso de vancomicina dentro del tratamiento inicial. En los resultados obtenidos, los pacientes mayores de 65 años, el aumento de SOFA en las primeras 48 horas y la no inclusión de vancomicina en el tratamiento inicial constituyen factores de mal pronóstico. La inclusión de vancomicina en el tratamiento inicial pacientes con neumonía comunitaria grave y uno o más riesgos específicos para estafilococo aureus resistente a la meticilina, reduce la mortalidad.

Palabras clave: infecciones comunitarias adquiridas, neumonía bacteriana, Staphylococcus aureus resistente a meticilina, vancomicina, mortalidad.

ABSTRACT

A cohort, analytical, prospective, observational study was carried out in the clinical therapy unit of the Carlos Manuel de Céspedes University General Hospital, with the aim of identifying factors associated with mortality in patients with severe community pneumonia and one or more specific risks for methicillin-resistant Staphylococcus aureus, from March 2016 to August 2016. The relationship between the variables and mortality was analyzed through a multivariate binary logistic regression analysis, the results were presented absolute numbers and percentages. The variables that were independently related to mortality were: age over 65 years, the increase at 48 hours of the value of SOFA and the use of vancomycin within the initial treatment. In the results obtained, patients older than 65 years, the increase of SOFA in the first 48 hours and the non-inclusion of vancomycin in the initial treatment are factors of poor prognosis. The inclusion of vancomycin in the initial treatment of patients with severe community-acquired pneumonia and one or more risks specific to methicillin-resistant Staphylococcus aureus reduces mortality.

Key words: community-acquired infections, bacterial pneumonia, methicillin-resistant Staphylococcus aureus, vancomycin, mortality.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud estima que las infecciones del tracto respiratorio inferior son la causa infecciosa más común de muerte en todo el mundo, con alrededor de 3,5 millones de fallecidos anualmente, y la tercera entre las principales causas de muerte.¹ Entre estas, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) ocasiona importante morbilidad y mortalidad en la población

adulta, lo que determina un elevado índice de hospitalizaciones y uso de recursos sanitarios.²

Se han descrito varias escalas de gravedad que ayudan a decidir si puede tratarse al paciente de manera ambulatoria, o es necesaria su hospitalización al asociarse un riesgo mayor de mortalidad. La guía de la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society (IDSA/ATS)* de 2007 incluye 9 criterios menores, e indica el ingreso en unidades de atención al grave con 3 o más criterios,³ así demuestra un alto valor predictivo en estudios realizados posteriormente.⁴

Al no disponer de métodos diagnósticos microbiológicos rápidos y fiables, la elección del tratamiento antibiótico en la NAC es empírica, fundamentada en el conocimiento de los patógenos habituales, los patrones de sensibilidad local, gravedad de la neumonía y factores de riesgo para gérmenes multirresistentes (GMR) del paciente.

En el caso de estafilococo aureus resistente a la meticilina adquirido en la comunidad (SARM-AC), se identifican algunos factores de riesgo, se conoce que muchas de las características clínicas se relacionan con la producción de exotoxina.^{3,4}

Los factores de riesgo identificados para SARM-AC hasta el momento son infección concomitante por influenza, se presenta como NAC grave en jóvenes sin antecedentes previos de salud, neutropenia, necrosis o cavitación pulmonar, rápido aumento de derrame pleural, pústulas o *rash* eritematoso en la mayoría de los estudios.⁵⁻⁸

Se ha recomendado como primera opción para NAC grave con factores de riesgo para SARM-AC el linezolid, que ha demostrado reducir la producción de la toxina de *Panton-Valentine-Leukocidin* (PVL) y una muy buena penetración en el tejido pulmonar, o la combinación de vancomicina y clindamicina.^{9,10} En Cuba no existen suficientes estudios sobre el tratamiento empírico inicial con linezolid y la mayoría de los casos con riesgos específicos para SARM-AC reciben dentro del tratamiento inicial vancomicina.

MÉTODO

Se realizó un estudio de cohortes única, analítico, longitudinal, prospectivo y observacional, de todos los pacientes ingresados en la unidad de terapia clínica, del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes en el municipio Bayamo, provincia de Granma, con el diagnóstico de neumonía comunitaria grave y uno o más factores de riesgos específicos para estafilococo aureus resistente a la meticilina, en el período desde marzo del 2016 hasta agosto del 2016. El universo estuvo constituido por todos los pacientes que ingresaron en la sala de terapia clínica del Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes en el periodo comprendido del estudio. Se incluyeron aquellos con el diagnóstico de neumonía comunitaria, que cumplieron al menos 3 o más criterios menores para neumonía grave adquirida en la comunidad, según la ATS (*American Thoracic Society*).

Cuadro 1. Criterios IDSA/ATS para neumonía adquirida en la comunidad.

Criterios IDSA/ATS	Otros criterios
Confusión	Acidosis Láctica
Uremia(BUN >20 mg/dL)	pH <7.30-7.35
Taquipnea (Fr>30/min)	Albumina Baja
Infiltrados radiográficos bilaterales	Hiponatremia (<130 mEq/L)
Hipoxemia(P/F <250)	Leucocitosis>20,000/mm ³
Trombocitopenia ^a	Hipoglucemia ^a
Hipotensión que requiere reposición agresiva de fluidos	
Hipotermia ^a	
Leucopenia ^a	

^a No validados en algunos análisis multivariados

Con al menos un factor de riesgo específico para estafilococo aureus resistente a la meticilina.

Cuadro 2. Factores de riesgo para estafilococo aureus resistente a la meticilina.

Riesgos específicos SARM-AC
Infección concomitante por influenza
NAC grave en jóvenes sin antecedentes previos de salud
Neutropenia
Necrosis o cavitación pulmonar
Rápido aumento de derrame pleural
Pústulas o <i>rash</i> eritematoso

Se excluyeron aquellos pacientes que habían estado hospitalizados los últimos 7 días antes del ingreso.

La información utilizada para la investigación se obtuvo a través de los resultados recogidos en las historias clínicas de todos los pacientes con el diagnóstico de neumonía comunitaria grave.

Dentro del estudio evaluamos en cada caso la edad y sexo, estratificándolos según su edad en dos grupos, mayores de 65 años y menores de 65 años. Se realizó a cada enfermo *Sequential Organ Failure Assesment* (SOFA, por sus siglas en inglés) al ingreso y se tuvo en cuenta su variación diaria, específicamente el aumento en las siguientes 48 horas independientemente del valor inicial.

Evaluamos el tiempo de inicio del tratamiento antimicrobiano, definido en 2 grupos, aquellos en que se administró en las primeras 4 horas de diagnosticados y a los que se administró posteriormente, recibieron vancomicina dentro del tratamiento antimicrobiano inicial y su evolución posterior.

Para describir la distribución de variables, utilizamos las distribuciones de frecuencia, media, mediana y error estándar de la mediana para variables continuas y los porcentajes para variables categóricas. La asociación entre variables independientes y mortalidad hospitalaria se determinó mediante análisis univariado, con la prueba de X^2 (chi cuadrado) o la prueba exacta de Fisher.

Para determinar el factor pronóstico independiente de mortalidad, se usó un modelo de regresión logística binaria. Se calculó la *odds ratio* ajustada para determinar el valor pronóstico independiente.

En todos los análisis y comparaciones, se usó el valor de $p < 0.05$ para determinar la significación estadística.

Todas las estadísticas se realizaron mediante el paquete de software SPSS versión 20 para Windows 8.1.

RESULTADOS

La serie incluyó 48 pacientes, (tabla 1), con el diagnóstico de neumonía comunitaria grave, según criterios (ATS/IDSA) y al menos un factor de riesgo específico para SARM-AC la edad media fue 55 años (SD 14.657) con un mínimo de 23 y máximo de 82 años.

Tabla 1. Distribución de pacientes diagnosticados con neumonía comunitaria grave, según criterios.

Total=48	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad	23	82	55,06	14,657

La tabla 2, muestra el análisis univariado, aplicado al estudio se obtienen los resultados siguientes: la mortalidad asciende a 15 fallecidos (31,3 % de la muestra), 12 pacientes resultaron mayores de 65 años (25 %), quienes mostraron mayor riesgo de muerte, OR: 0,067; IC: 0,014-0,322; $p < 0.001$.

Predominó el sexo masculino: 29 pacientes (60 %) sin que fuera significativo en relación con la mortalidad; $p < 0,968$. A 25 pacientes se les administró el tratamiento antimicrobiano dentro de las primeras 4 horas de admitidos que significó un 52 % de los casos, el inicio del tratamiento posterior a 4 horas resultó en un mayor riesgo de muerte, OR: 0,208; IC: 0,054-0,799; $p < 0.022$.

Se administró vancomicina dentro del esquema antimicrobiano inicial a 23 pacientes que representó el 48 % de la muestra, hubo una estrecha relación entre el no uso de vancomicina y la mortalidad, OR: 28,0; IC: 3,249-241,338; $p < 0,002$.

A todos los pacientes se les calculó valor de SOFA al ingreso y se evaluó en las primeras 48 horas, se observó un incremento de este en 23 pacientes (48 %) de la muestra, comportándose el aumento de SOFA en las primeras 48 horas en un incremento del riesgo de muerte, aumentó en 13 de los 15 fallecidos para un significativo 86,6 %; OR: 14,950; IC: 2,833-78,906; p 0,001.

Tabla 2. Análisis univariado. Parámetros y su relación con la mortalidad.

Parámetro	Fallecidos n=15	Vivos n=33	OR(IC 95%)	P
Edad				
<65	6(16,7 %)	30(83,3 %)	0,67(0,014-0,322)	0,001
>65	9(75,0 %)	3(25,0 %)		
Sexo				
Masculino	9(31,0 %)	20(69,0 %)	0,97(0,280-3,392)	0,968
Femenino	6(31,6 %)	13(68,4 %)		
↑SOFA 1ras 48h	13(56,5 %)	10(43,5 %)	14,95(2,833-78,906)	0,001
Inicio Amc				
<4 horas	4(16,0 %)	21(84,0 %)	0,208(0,054-0,799)	0,022
>4 horas	11(47,8 %)	12(53,2 %)		
Usó vancomicina	1(6.7 %)	22(66,7 %)	28(3,249-241,338)	0,002

En la tabla 3, se representa un análisis multivariado de regresión logística binaria, con aquellas variables que en el análisis univariado se asociaron con mayor riesgo de muerte (edad, aumento de SOFA, inicio del tratamiento antimicrobiano y uso de vancomicina), para conocer la relación independiente de cada una con la mortalidad.

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en relación con la mortalidad, después del análisis multivariado fueron: edad mayor de 65 años, el aumento del SOFA en las primeras 48 horas y el uso de vancomicina en el tratamiento empírico inicial.

En este estudio deja de significar el hecho de iniciar el tratamiento antimicrobiano posterior a 4 horas.

Tabla 3. Riesgo de muerte independiente.

Variable	OR (IC 95%)	P
Edad mayor de 65	0,055 (0,004-,823)	0,036
Inicio de antimicrobianos	0,443 (0,040-4,968)	0,509
↑SOFA 1ras 48h	14,622 (1,225-174,537)	0,034
Usó vancomicina	16,089 (1,497-172,961)	0,022

DISCUSIÓN

Es frecuente y con alta mortalidad la NAC en pacientes ancianos, la incidencia anual de NAC aumenta con la edad. ¹¹

En el estudio realizado la edad mayor de 65 años fue un factor independiente que aumenta el riesgo de muerte de los enfermos con NAC grave y riesgos específicos de SARM-AC.

Múltiples han sido los estudios que arrojan similares resultados al nuestro. Yende S y colaboradores encontraron en su estudio, la edad mayor de 65 años como una variable independientemente relacionada con la mortalidad, incluso en pacientes sin comorbilidad asociada. ¹²

Además, es importante señalar que más del 90 % de las muertes causadas por neumonía acontecen en la población anciana, la mortalidad cruda en los ancianos hospitalizados por neumonía es del 20 %. ¹³

El aumento de SOFA en las primeras 48 horas, resultó encontrarse en estrecha relación con la mortalidad para pacientes con NAC grave y riesgos específicos de SARM-AC en nuestro estudio.

De los distintos sistemas de valoración de la disfunción de órganos, el que más amplia aceptación parece haber logrado en adultos es el sistema SOFA. ¹⁴

Haddadi A *et al*,¹⁵ demostraron cómo el incremento en la puntuación SOFA en las primeras 48 h en pacientes críticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos

(UCI), predice una tasa de mortalidad de al menos un 50 % independiente de la puntuación inicial.

Otros autores,¹⁶ muestran similares resultados para pacientes ingresados en UCI tanto clínicos como quirúrgicos.

Se conoce que una selección inadecuada del tratamiento antibiótico inicial, se relaciona directamente con la mortalidad.^{17, 18}

A pesar del uso difundido de la vancomicina después de su introducción en 1956, un lapso de 30 años pasó antes de que *S. aureus* desarrolle resistencia intermedia a vancomicina (SAVI) y a glicopéptidos (SAGI). Las cepas inicialmente aisladas, se reportaron con concentración inhibitoria mínima (CIM) para glicopéptidos mayor a 4-16 µg/ml. No fue hasta 2003 que apareció el primer caso de *S. aureus* resistente a vancomicina (SAVR) (CIM igual o mayor 16- 32 µg/ml).¹⁹

En nuestro estudio se demuestra que el uso de vancomicina durante el tratamiento inicial de pacientes con NAC grave y al menos un factor de riesgo específico para SARM, disminuye significativamente la mortalidad.

Aunque la vancomicina permanece, como tratamiento confiable para la gran mayoría de las infecciones estafilocócicas, y prevalece la susceptibilidad universal a vancomicina y otros glicopéptidos, la difusión potencial de SAGI y SAVR puede adquirir gran importancia.²⁰

Durante los últimos 50 años, el *Staphylococcus aureus* ha sido un patógeno dinámico, que ha ganado el más profundo respeto de los clínicos.

Su increíble éxito provocando enfermedad, involucra características asociadas con la susceptibilidad del huésped (enfermedad crónica, cirugía, presencia de dispositivos invasivos o deterioro de la inmunidad); cepas específicas (genética, facilidad de colonización, virulencia, resistencia antibiótica) y epidemiología (vehículo, transmisión).²¹

La necesidad de datos prospectivos impone dificultades al clínico para determinar apropiadamente qué pacientes requieren tratamiento empírico en infecciones SAMR y cuáles no.

Muchas son las características a tener en cuenta para decidir el tratamiento inicial, la elección de este plantea al médico interrogantes cuya resolución debe realizarse de acuerdo con una metodología científica que le permita actuar con eficiencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The top 10 causes of death [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 2 Mar 2017]. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
2. Monedero MJ, Batalla M, García C, Persiva B, RabanaqueG, Tárrega L. Tratamiento empírico de las infecciones del adulto. FMC [Internet]. 2016 [citado 2 Mar 2017]; 23(Supl.2):9-71. Disponible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet? f=10&pidet_articulo=90452604&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revista=45&ty=102&accion=L&origen=fmc&web=www.fmc.es&lan=es&fichero=45v23nSupl.2a90452604pdf001.pdf.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007; 44(2):27-72.
4. Niederman MS. Making sense of scoring systems in community acquired pneumonia. Respirology. 2009; 14(3):327-35.
5. Postma DF, van Werkhoven CH, van Elden L, Thijsen S, Hoepelman A, Kluytmans J. Antibiotic treatment strategies for community acquired pneumonia in adults. N Engl J Med [Internet]. 2015 [citado 2 Mar 2017]; 372:1312-23. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1406330>.
6. Wunderink RG, Waterer GW. Community-Acquired Pneumonia. N Engl J Med. 2014; 370:543-51.
7. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and health care associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188:985-95.

-
8. Prina E, Ranzoni OT, Polverino E, Cilloniz C, Ferrer M, Fernández L, *et al.* Risk factors associated with potentially resistant pathogens in community acquired pneumonia. *Am Thorac Soc.* 2015; 12:153-60.
 9. Sicot N, Khanafer N, Meyssonier V. Methicillin resistance is not a predictor of severity in community-acquired *Staphylococcus aureus* necrotizing pneumonia: results of a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19:142-8.
 10. Udo EE. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: the new face of and old foe? *Med Princ Pract.* 2013; 22 Suppl. 1: 20-9
 11. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax.* 2013; 68:1057-65.
 12. Yende S, Angus DC, Ali IS. Influence of comorbid conditions on long term mortality after pneumonia in older people. *J Am Geriatric Soc.* 2007; 55:518-25.
 13. Feldman C. Pneumonia in the elderly. *Clin Chest Med.* 1999; 20:563-73
 14. Montejo JC, García de Lorenzo A, Ortiz Leyba C, Bonet A. *Manual de Medicina Intensiva.* 4ta ed. Barcelona: Editorial Harcourt Barcelona; 2013.
 15. Haddadi A, Ledmani M, Gainier M, Hubert H, De Micheaux P. Comparing the APACHE II, SOFA, LOD, and SAPS II scores in patients who have developed a nosocomial infection. *Bangladesh Crit Care J.* 2014; 2(1):4-9.
 16. Chávez Pérez C, Méndez Lozano D, Muñoz Ramírez MR, Sánchez Nava VM. Identificación de factores de riesgo asociados a mortalidad en el paciente quirúrgico de alto riesgo en una Unidad de Cuidados Intensivos *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2013; 27(1):15-24.
 17. Torres A, Barberan J, Falguera M. Guía multidisciplinar para la valoración pronóstica, diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. *Med Clin (Barc)* 2013; 140:223-19.

18. Torres A, Cillóniz C, Ferrer M, Gabarrús D, Polverino E, Villegas S, *et al.* Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis. *Eur Respir J.* 2015; 45:1353-63.

19. Vigilancia de *Staphylococcus aureus* meticilina resistente adquirido en la comunidad. *Boletín ISP.* 2013; 3(7):1-21.

20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, *et al.* Multidrug-resistant, extensively drug resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(3): 268-81.

21. Jiménez JN, Ocampo AM, Vanegas JM, Rodríguez EA, Mediavilla JR, Chen L. A comparison of methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* reveals no clinical and epidemiological but molecular differences. *Int J Med Microbiol.* 2013; 303:76-83.

Recibido: 23 de noviembre de 2017.

Aceptado: 20 de diciembre de 2017.

Aldo Miguel Agüero Milanés. Hospital General Universitario Carlos Manuel de Céspedes. Bayamo. Granma, Cuba. Email: aldomiguel.aguero@nauta.cu