



TEMA -2016: Infecciones por bacterias del género *Salmonella*: Relevancia en la práctica clínica



ISSN
2215-2741

Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

Recibido: 10/08/2016
Aceptado: 06/10/2016

Saúl Quirós Cárdenas¹

¹ Médico Residente de la especialidad de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios. CCSS, San José, Costa Rica. squiros87@gmail.com.

RESUMEN

Las infecciones asociadas a enterobacterias se presentan con gran frecuencia tanto en pacientes provenientes de la comunidad como en pacientes hospitalizados. Dentro de este gran grupo de bacterias, los especímenes del género *Salmonella* presentan gran relevancia, esto debido a su capacidad para generar un variado espectro de manifestaciones, las cuales van desde procesos autolimitados hasta llegar a entidades clínicas que asocian una alta morbilidad y mortalidad. El entender la inmunopatogenia de la infección por *Salmonella*, así como entender la variabilidad de sus formas de presentación de acuerdo con el agente causal, permite al médico establecer un abordaje idóneo; esto permitirá a su vez optimizar el proceso de diagnóstico y consecuentemente mejorará la implementación de medidas terapéuticas necesarias para la adecuada resolución del proceso infeccioso.

PALABRAS CLAVE

Salmonella, inmunopatogenia, gastroenteritis, bacteriemia, complicaciones supurativas, portador crónico

ABSTRACT

Enterobacteriaceae associated infections occur with great frequency in patients from the community and inpatients. Within this large group of bacteria, *Salmonella* specimens are very relevant, this because they have the ability to generate a wide spectrum of manifestations, which come from self-limiting processes up to clinical entities associated high morbidity and mortality. Understanding the immunopathology of *Salmonella* infection and understand the variability of its presentation according to the causative agent, allows the physician to establish a suitable approach; this will in turn optimize the diagnostic process and consequently improve the implementation of therapeutic measures necessary for the successful resolution of the infectious process.

KEY WORDS

Salmonella, immunopathology, gastroenteritis, bacteriemia, suppurative complications, chronic carrier.



DISCUSIÓN

Generalidades de las enterobacterias

La familia *Enterobacteriaceae* forma parte del dominio *Bacteria*, a su vez está incluida en el filo *Proteobacteria*, la clase *Gammaproteobacteria* y en el orden de los *Enterobacteriales*. Esta familia comprende una serie de géneros y especies que pueden considerarse relevantes desde el punto de vista médico por su capacidad para generar cuadros clínicos diversos.¹

Las bacterias que conforman esta familia son gram-negativas, anaerobios facultativos, no forman esporas y tienen la capacidad de fermentar glucosa y otros azúcares, son reductores de nitratos a nitritos y producen catalasa pero no producen oxidasa.¹ El hábitat natural de muchos los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* es el tracto gastrointestinal inferior de los seres humanos y otros animales.¹

Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* tiene forma de bastón, y por lo general miden de 1-3 μ m de largo y 0,5 μ m de diámetro. Presentan en la superficie apéndices como lo son pili y flagelos. En el citoplasma no tienen orgánulos encerrados en una membrana. No cuentan con núcleo, el genoma está disperso en el citoplasma, y el mismo suele estar formado por un cromosoma circular único y puede englobar múltiples plásmidos. Las enterobacterias tienen tanto membrana fosfolipídica interna como externa, formando así un espacio periplásmico contenedor de la pared celular formada por peptidoglucano.^{1,2}

La membrana interna o membrana citoplasmática es impermeable a las moléculas polares, regula el paso de nutrientes, metabolitos y macromoléculas, además mantiene la fuerza motriz protónica que es fundamental en el metabolismo energético bacteriano. La membrana interna cuenta con un gran número de proteínas, algunas son meramente estructurales mientras que otras participan en el transporte de protones, en mecanismos de señalización y en la eliminación de toxinas y antibióticos, así como en el transporte de solutos específicos.^{1,2}

El espacio periplásmico contiene una gran concentración de proteínas y peptidoglucano. El peptidoglucano

también tiene la capacidad de formar una delgada capa que da lugar a la pared celular gram negativa, que es la estructura encargada de dar la forma y la estabilidad osmótica de la bacteria.²

Por su parte, la membrana externa corresponde a una bicapa lipídica asimétrica, donde predominan los fosfolípidos en la hoja interna, mientras que la hoja externa se compone mayoritariamente de lipopolisacárido (LPS).^{1,2}

El LPS además de ser un componente fundamental de los gramnegativos, constituye un factor de virulencia muy importante, el mismo cuenta con 3 dominios principales: el esqueleto de lípido A (o endotoxina), el oligosacárido fosforilado central (“core”) y las cadenas laterales de oligosacáridos de repetición (antígeno O; que a su vez constituye la base para la clasificación de los serogrupos). En el caso específico de las bacterias del género *Salmonella*, el LPS es un potente inductor de la respuesta inmunitaria innata, y esto se debe a su capacidad para formar complejos que interactúan con el receptor tipo Toll 4 (TLR4).¹⁻³

Aparte del componente del antígeno O del LPS, las enterobacterias producen polisacáridos de superficie adicionales: el antígeno común enterobacteriano, ácido colánico y una envoltura de polisacárido de superficie conocida como “cápsula”; la cual es la base del esquema de serotipificación del antígeno K.¹⁻³

Las bacterias de este grupo poseen movilidad y esto es conferido por la presencia de estructuras como los flagelos. El filamento flagelar se compone de una matriz helicoidal hueca de una proteína única, la flagelina. La flagelina posee el antígeno H, que a su vez constituye el tercer componente de la serotipificación O:K:H de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. Junto con el flagelo, este grupo de bacterias tienen la capacidad de producir otros apéndices superficiales que son las fimbrias o pili. Son más delgados que los flagelos y tienen funciones que incluyen: adhesión, autoagregación y el intercambio genético.^{1,2}

El género salmonella

El género *Salmonella* se incluye dentro de la familia *Enterobacteriaceae*. El nombre *Salmonella* se origina



en honor al anatomopatólogo Salmon que fue el primero en identificar *Salmonella choleraesuis* en el intestino de un cerdo.¹

Las *Salmonellas*, al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae son bacilos anaerobios facultativos, gramnegativos no formadores de esporas, los cuales miden de 2 a 3 μ m de largo y 0,4 a 0,6 μ m de diámetro. Son fermentadoras de glucosa pero no fermentan lactosa, reducen nitratos y no producen oxidasa. Son móviles debido a la presencia de los flagelos.^{4,6}

El genoma de las especies del género *Salmonella* contiene aproximadamente 4,8-4,9 millones de pares de bases con aproximadamente 4.400-5.600 secuencias de codificación.^{7,8}

Clasificación

En lo que corresponde a la clasificación, el género *Salmonella* se divide en dos especies: *Salmonella entérica*, que contiene 6 subespecies: I, II, IIIa, IIIb, IV y VI; y *Salmonella bongori* que era antiguamente la subespecie V. Los miembros de las siete subespecies de *Salmonella* pueden clasificarse en uno de los más de 2.500 serotipos (serovares).^{1,9}

Los serogrupos o serovares se encuentran determinados a partir de diversos antígenos: polisacárido O (somático), antígenos Vi (capsulare) y antígenos H (flagelare). La mayoría de los laboratorios realizan pocas reacciones sencillas de aglutinación que definen los antígenos O específicos en serogrupos, clasificándolos de esa manera en A, B, C1, C2, D y E. Las cepas de estos seis serogrupos causan alrededor del 99% de las infecciones por *Salmonella* en humanos y en animales. Aunque esta agrupación es útil en estudios epidemiológicos. De esta manera *Salmonella enteritidis*, que causa normalmente gastroenteritis, y *Salmonella typhi*, que causa la fiebre tifoidea, pertenecen ambos al grupo D.¹

Para fines clínicos se propone una clasificación más práctica, dividiendo las bacterias del género *Salmonella* en invasivas (tifoideas) y no invasivas (no tifoideas); y esto hace alusión a la predilección por el hospedero y la manifestación clínica predominante cuando el hombre es el hospedero. Los serotipos que característicamente producen enfermedad invasiva son *Salmonella typhi* y *paratyphi*. Dentro de las no tifoideas se

encuentran: *Salmonella stanley*, *Salmonella saintpaul*, *Salmonella agona*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella cholerae-suis*, *Salmonella virchow*, *Salmonella thompson*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella dublin* y *Salmonella gallinarum*.^{1,2,9,10}

Métodos de aislamiento y cultivo

Para el aislamiento e identificación de los diferentes serotipos de *Salmonella* se prefieren las heces frescas. Existen medio con selectividad baja, como agar MacConkey y agar desoxicolato, y otro con selectividad intermedia, como *Salmonella-Shigella*, xilosalisina-desoxicolato o agar de Hektoen. Los medios cromogénicos selectivos (como CHROMagar) reducen la necesidad de pruebas de confirmación. En circunstancias en las que se sospecha de conteos bacterianos bajos pueden usarse caldos de cultivo enriquecidos basados en tetracionato y selenita.^{1,2,9-11}

Inmunopatogenia

Las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de las bacterias presentes en un alimento contaminado o en el agua contaminada con esta bacteria. Los estudios difieren mucho acerca del inóculo bacteriano requerido para producir enfermedad.^{1,9,12,13}

En lo concerniente a la patogenia de las infecciones por *Salmonella*; la bacteria debe ser capaz de vencer primeramente una serie de factores antimicrobianos presentes en la luz intestinal, como las sales biliares y la inmunoglobulina A secretoria, además debe superar la barrera mucosa protectora. Mediante factores de adhesión como las fimbrias o pili, las *Salmonellas* inician un proceso de invasión del epitelio intestinal que se conoce como endocitosis mediada por bacterias.^{1,4,9}

Se considera que las células microepiteliales especializadas (células M), las cuales se encuentran sobre las placas de Peyer; constituyen la puerta de entrada para el proceso infeccioso.^{1,4,9}

Las *Salmonellas* codifican un sistema de secreción de tipo III (T3SS) en el interior de la isla de patogenicidad 1 de *Salmonella* (SPI-1) y es un mecanismo necesario para el proceso de invasión del epitelio intestinal, dado que modifican la función de las células del huésped mediante la translocación de proteínas de virulencia hacia



el interior de la célula del hospedero. Por ejemplo las proteínas SipC y SipA interactúan directamente con el citoesqueleto de actina. Las proteínas translocadas SPI-1 adicionales contribuyen a la invasión de *Salmonella* determinando como objetivo miembros de la familia Rho de las proteínas de unión a guanosa trifosfato (GTP) monoméricas (proteínas G).^{1,8,9}

Los datos disponibles indican que SipA y SipC actúan en conjunto con efectores celulares, para iniciar y dirigir la reorganización de la actina que conducen a la internalización de la *Salmonella*. Estudios recientes indican que las *Salmonellas* también pueden cruzar el borde epitelial del intestino mediante un proceso independiente de SPI-1 que implica células dendríticas.^{1,8,9}

Aquellos serotipos de *Salmonella* que se asocian con gastroenteritis generan una respuesta secretoria en el epitelio e inician el reclutamiento de neutrófilos. La inflamación intestinal contribuye probablemente a la secreción de líquidos y a la diarrea por alteración de la barrera epitelial y aumento del flujo acuoso por un mecanismo exudativo.^{1,8,9}

Salmonella tiene la capacidad de inducir la activación del sistema inmunitario innato. Estos mecanismos incluyen activación del receptor tipo Toll 4 (Tlr4) mediante el LPS, del receptor tipo Toll 5 (Tlr5) mediante la flagelina; y además del receptor tipo Toll 2 (Tlr2) por parte de las lipoproteínas bacterianas. Esta respuesta involucra componente como los Nod1 y Nod2 (Nod, del inglés *nucleotide-binding oligomerization domain*), cuya activación en términos finales conduce a la síntesis de citocinas que dirigen la respuesta inflamatoria y dan instrucciones para la posterior respuesta inmunitaria específica. El sistema inmunitario innato puede suprimir la replicación inicial de *Salmonella*, sin embargo, la depuración final de la infección y la inmunidad ante una nueva exposición requieren una respuesta de células T CD4 de tipo Th1 y producción de anticuerpos específicos por parte de las células B.^{1,8,9,14}

El proceso inflamatorio asociado con las cepas de *Salmonella* no tifoidea se caracteriza por la presencia de inflamación neutrofílica, mientras que *Salmonella typhi* induce inflamación monocítica en el intestino humano y prácticamente no produce diarrea. Se cree que esta diferencia podría estar asociada al hecho de que la

cápsula de polisacáridos Vi que poseen las cepas de *Salmonella typhi* puede evitar el reconocimiento del LPS por parte de los Tlr4.^{1,8,9,14}

La modulación de la reacción inflamatoria por parte de *Salmonella* actúa disminuyendo la capacidad de respuesta por parte del huésped, modificando por ejemplo la capacidad de expresión de citoquinas proinflamatoria. Se plantea que puede haber ordenación temporal de la función proteica, y que la actividad inicial de las proteínas de SPI-1 se asocia a invasión y señalización proinflamatoria y posterior actividad de proteínas antiinflamatorias.^{1,9,14,15}

Una vez que las *Salmonellas* logran traspasar la barrera epitelial inician una interacción con los macrófagos para finalmente entrar en ellos, ya sea mediante macropinocitosis o por fagocitosis. En aquellos pacientes que se produce fiebre tifoidea y bacteriemia el mayor número de bacterias están en el interior de las células mononucleares, y a este nivel inducen la expresión de una serie de genes que permiten la evasión al entorno antimicrobiano intracelular.^{1,15,16}

Dentro del ambiente intracelular la bacteria permanece en un compartimento vacuolar durante horas o días. Esta vacuola posee un medio ácido que es detectado por *Salmonella* activando una serie de proteínas reguladoras. El sistema regulador mejor estudiado es el conformado por PhoP/PhoQ, dicho sistema detecta cambios en el pH y genera modificaciones en respuesta a estos cambios.^{1,15-17}

Salmonella cuenta con un segundo T3SS necesario para la supervivencia en el macrófago y el establecimiento de la infección sistémica. Este segundo sistema de secreción se codifica en otra isla de patogenicidad (SPI-2).¹

Este sistema de secreción está diseñado para ser expresado por bacterias intracelulares. Muchas de las proteínas expresadas por el sistema de secreción antes mencionado intervienen en todo el proceso de ensamblaje del sistema de microtúbulos y filamentos de actina que tienen interacción con la vacuola que contiene a las *Salmonellas*.¹⁵⁻¹⁷



Presentación clínica

Partiendo de las características microbiológicas y de los mecanismos patogénicos asociados con las *Salmonellas*, es posible definir una serie de cuadros clínicos diversos que pueden ser causados por las bacterias de este grupo. Dichos cuadros clínicos están determinados tanto por el patógeno en sí, como por factores inherentes al hospedero como sería por ejemplo la integridad de la respuesta inmune que puede entablar el individuo.^{1,9}

Fiebre entérica o Fiebre Tifoidea

Los agentes etiológicos de la fiebre tifoidea: serotipos *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* A, B y C, tienen como único hospedero al ser humano. Por lo general la transmisión se da a través de los alimentos y el agua que ha sido objeto de contaminación fecal por enfermos o portadores crónicos asintomáticos.^{1,2, 9,10, 18,19}

La fiebre tifoidea tiene una incidencia anual mayor a 26 millones de casos, siendo de esos 21,6 millones de casos asociados a *Salmonella typhi* y 5,5 millones por *Salmonella paratyphi* A, B o C y una incidencia que varía de 25 a 1.000 casos por 100.000 habitantes en regiones endémicas. Existen regiones con una alta incidencia de fiebre tifoidea (>100/100.000 casos/año) las cuales corresponden al centro, sur y sureste de Asia. Costa Rica por su parte se encuentra en una de las regiones de incidencia media (10-100/ 100.000 casos/año).^{1,2, 9,10, 18-20}

La incidencia de fiebre tifoidea se incrementa con base en las deficiencias en los sistemas de salubridad y en falta de acceso a agua potable. Los factores de riesgo comunicados para fiebre tifoidea son agua o hielo contaminado, inundaciones, alimentos y bebidas adquiridas en puestos ambulantes, frutas y verduras crudas procedentes de cultivos en los que se utilizan aguas residuales, contactos con enfermos en el domicilio, ausencia de lavado de manos y de cuartos de baño, y evidencia de infección previa por *Helicobacter pylori*.^{1,2,9,17,21}

En el caso de la fiebre entérica, una vez que se da la infección inicial a nivel gastrointestinal, *Salmonella* penetra la mucosa intestinal con la posterior invasión de sistema mononuclear generando una enteritis que por lo general es asintomática. Producto de la invasión

intestinal, se establece la infección sistémica con la presencia de bacteriemia y fiebre; haciéndose manifiesta de 8-14 días después de la infección inicial.^{1,9}

Este estado de bacteriemia se asocia a diseminación hasta sitios distantes y para este momento la afección intracelular a nivel de la médula ósea es mucho mayor que la afección en sangre propiamente dicha. La afección biliar es un hallazgo importante, pudiendo observarse colecistitis acalculosa o favorecer el estado de portador crónico sobre todo en aquellos pacientes que tiene colelitiasis. Producto de esa afección de la vía biliar, para este momento se genera una infección secundaria a nivel del intestino delgado, la cual puede llegar a complicarse con datos de sangrado digestivo o perforación intestinal. Por su parte la afección colónica es mucho menos frecuente.^{1,9,17}

En cuanto a las complicaciones supurativas asociadas a la bacteriemia, las mismas son infrecuentes; pero cuando se han documentado en series de casos, éstas incluyen: artritis, osteomielitis, abscesos esplénicos, hepáticos, cerebrales o a nivel del psoas. De manera llamativa estas complicaciones no se asocian a algún estado de inmunosupresión en particular. De hecho que términos globales, la incidencia y la forma de presentación (en cuanto a complicaciones supurativas) de la fiebre tifoidea no se modifica por la presencia de alguna inmunosupresión, incluyendo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{9,17}

Los brotes de fiebre tifoidea en los países en desarrollo pueden tener una morbilidad y una mortalidad elevadas, especialmente en menores de 5 años y cuando están involucradas cepas resistentes a antibióticos.^{2,9,17,21}

El diagnóstico definitivo de fiebre entérica requiere el aislamiento de *Salmonella* a nivel de sangre o de la médula ósea. El aislamiento a nivel de orina o heces únicamente se convierte en un elemento presuntivo de alto valor siempre y cuando esté acompañado de un cuadro clínico congruente. El diagnóstico requiere del aislamiento del patógeno de un lugar estéril, dado que el aislamiento de las heces de manera esporádica puede corresponder a un estado de portador crónico. Los hemocultivos son positivos en 60-80% de los pacientes no tratados; no obstante los conteos bacterianos por lo general son bajos (1 bacteria/ml), por lo que por lo ge-



neral se requieren al menos 5-10 ml de sangre para incrementar la sensibilidad del cultivo. En el caso del mielocultivo la sensibilidad puede alcanzar incluso el 80-90%. El mielocultivo plantea la ventaja de mantener la positividad incluso en la fase del tratamiento antibiótico.^{1,9}

En algunos centros se recurre aun al uso des serologías; tradicionalmente se ha utilizado el test de Widal que permite identificar anticuerpos sintetizados contra el antígeno H y el antígeno O. Durante la infección aguda el antígeno O aparece primero y se incrementa progresivamente, cae hacia el final de la infección y tarde algunos meses en estar indetectable tras la resolución de la infección. El antígeno H aparece más tardíamente y de forma consecuente desaparece también de forma más tardía que el antígeno O; y tratándose del antígeno H entonces se correlaciona con el serotipo causante de la infección. No obstante, debido a una serie de limitantes importantes, el test de Widal ha caído en desuso

por usa serie de limitantes. Se ha intentado desarrollar métodos basados en la detección de anticuerpos contra el antígeno Vi pero también presenta desventajas como las detecciones propias del test de Widal.^{1,2,9}

Infecciones por Salmonellas no tifoideas

En el caso de las *Salmonellas* no tifoideas, las mismas pueden adquirirse a partir de múltiples reservorios animales. La transmisión de *Salmonella* al ser humano se produce por consumo de alimentos de origen animal, especialmente huevos, pollo, carne y productos lácteos, productos frescos contaminados por desechos animales, contacto con animales o su medio ambiente y agua contaminada. En los países desarrollados deben considerarse otros posibles modos de transmisión asociados a alimentos manufacturados de consumo masivo como los lácteos. La exposición a animales domésticos y mascotas exóticas constituye otra fuente de contagio a tener en cuenta.^{1,9,12,13, 22,23}

Tabla 1. Comparación de la infección por variantes de *Salmonella* Tifoidea y las variantes no tifoideas de *Salmonella*.

	Salmonella Tifoidea	Salmonella No Tifoidea (SNT)
Serotipos	<i>S. typhi</i> y <i>S. paratyphi</i>	Serotipos no incluidos en las Salmonellas Tifoideas
Reservorio	Humanos	Animales
Medio de Transmisión	Mediante agua predominantemente	Mediante comida predominantemente
Localización Geográfica	Países en desarrollo	Distribución mundial
Forma de presentación	Sistémica	Localizada o sistémica
Riesgo de infección en paciente con VIH	No se incrementa	Incrementado
Estado de portador crónico	1-4%	<1%

Adaptado de: Travel Medicine and Infectious Disease 2011; 9, 263-27

En el caso de las infecciones por alguna de las variantes de *Salmonella* no Thypi (SNT); existe una mayor diversidad en cuanto a la forma de presentación clínica; definiéndose al menos cuatro posibles escenarios en el espectro: la enfermedad dia

rréica, la bacteriemia invasiva, la infección foca-supurativa y el estado de portador crónico en heces.²⁴



Enfermedad diarreica

En lo concerniente al cuadro diarreico, el mismo es autolimitado y con una mortalidad que no alcanza 0.1%, y por lo general se asocia a menor número de complicaciones severas; hay una muy baja incidencia de perforación que se puede explicar por la escasa invasión de las placas de Peyer.^{1,24}

Existen una serie de factores predisponente para desarrollar enfermedad diarreica: las edades extremas, aclorhidria, gastritis atrófica o cirugía gástrica previa. La exposición previa a antibióticos junto con el uso de antagonistas de receptor histamina H2 también puede considerarse como factores de riesgo.^{1,24}

En el caso de la enterocolitis por SNT es necesario el aislamiento en las heces o mediante método de PCR. Podría haber hemocultivos positivos en este caso, lo que habla de una enfermedad más severa. En los casos que se presenta una enfermedad persistente sin un diagnóstico claro, puede llegar a requerirse una biopsia endoscópica. En el caso de haber hemocultivos positivos, el número de bacterias es variable y no muy alto (1 unidad formadora de colonias/ml de sangre), requiriéndose como es habitual al menos 10 ml de sangre en la muestra para el hemocultivo.^{1,2,9,11}

Afección de la vía biliar

En el caso de las especies de SNT la afección biliar es rara a diferencia de lo observado en la fiebre tifoidea.^{1,24}

Infecciones supurativas

En lo que respecta a las infecciones focales o supurativas, estas corresponden del 7 al 12% de las infecciones por SNT, esta forma de presentación se asocia a la presencia de alguna inmunosupresión, y se asocian a un incremento en la mortalidad tardía. La presencia de anomalías endovasculares y la presencia de material protésico intravascular es un factor predisponente importante. Las

hemoglobinopatías son un factor asociado a las infecciones supurativas a nivel óseo y articular. Aparte de lo antes mencionado, no puede obviarse el uso de tratamiento inmunosupresor como en el caso de los pacientes trasplantados.^{1,24-26}

Bacteriemia

En el caso específico de las bacteriemias en el contexto de los pacientes inmunosuprimidos, los pacientes diabéticos, con tratamiento prolongado con esteroides, portadores de neoplasias hematológicas, neoplasias sólidas, enfermedades autoinmunes, enfermedad hepática sobre todo de origen alcohólico, trasplantados renales y pacientes que en general utilizan tratamiento inmunosupresor; todos tienen mayor susceptibilidad para bacteriemia por SNT. La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) también se ha asociado con bacteriemia por estos gérmenes y además incrementa la tasa de complicaciones severas. Este tipo de complicaciones son infrecuentes en el caso de otras inmunodeficiencias primarias.^{1,4, 27-29}

Las infecciones endovasculares son una de las complicaciones más severas asociadas a las bacteriemias por Salmonella. Por lo general se presentan en el contexto de adultos mayores con enfermedad aterosclerótica severa.^{1,25,26,30}

Salmonella en el paciente con VIH

En el caso de la infección por STN en el contexto de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, las series de casos reportan prevalencias que oscilan entre el 19% y el 89%; siendo los serotipos más frecuentes la *Salmonella tiphymurium* y *Salmonella enteritidis*. La bacteriemia en estos pacientes se presenta por lo general cuando tienen un conteo de linfocitos T CD4+ menor a 200 células por microlitro, y se manifiesta como un cuadro febril por lo general con cultivos negativos. Puede asociarse además la presencia de hepato-esplenomegalia. La recurrencia del cuadro por lo general corresponde a una reagudización de la infección inicial. Por otro lado, las



infecciones focales o supurativas, también son más frecuentes en esta población de pacientes, siendo particularmente más afectado el parénquima pulmonar con la formación de lesiones con formación de cavidades. Dentro de otros escenarios clínicos se han documentado: endocarditis, aneurismas micóticos, abscesos esplénicos, peritonitis espontánea, piomiositis y otras sepsis de tejidos blandos, infecciones intracraneanas, artritis séptica y muy rara vez colecistitis acalculosa.^{1,9,12,31,32}

Se plantea la utilización de nuevos métodos diagnósticos que detecta IgM o IgG contra una amplia gama de antígenos específicos de *Salmonella*. Además se encuentran en desarrollo algunas pruebas basadas en métodos de ELISA para detectar anticuerpos contra el antígeno Vi a nivel de orina. También se desarrollan técnicas de PCR para diagnóstico de infecciones por *Salmonella*.^{1,2,10,11}

Tratamiento

En lo que corresponde al tratamiento de las infecciones por *Samonella*, existe una incidencia creciente de resistencia antibiótica mediada por plásmidos en el caso del cloranfenicol, ampicilina y cotrimoxazol. Esto ha generado un aumento en la frecuencias del uso fluoroquinolonas para el de la fiebre entérica. De manera más reciente se ha observado la resistencia ante las cefalosporinas mediada por beta-lactamasas de espectro extendido. Mutaciones en el gen *gyrA* se han asociado con resistencia a las quinolonas.^{1,9,34,35}

Las fluoroquinolonas pueden considerarse como una familia de antibióticos altamente efectiva para el tratamiento de la fiebre entérica ocasionadas tanto por variantes tifoideas y paratifoideas; lo cual convierte a las quinolonas el tratamiento de elección para las variantes susceptibles e incluso para serotipos multiresistentes en zonas donde no haya resistencia establecida para las quinolonas. Puede recurrirse también al uso de macrólidos como la Azitromicina durante 7 días, en el caso de la fiebre entérica en casos excepcionales.^{1,9,34,35}

La extendida resistencia mediada por plásmidos en el caso de Cloranfenicol, Ampicilina y Cotrimoxazol llevó a que estos fármacos entraran en desuso por muchos años, esto ha permitido la aparición de nuevas sepsis de *Salmonella* que son nuevamente sensibles a estos fármacos.⁹

Las fluoroquinolonas son una alternativa para el tratamiento empírico de las bacteriemias por SNT, específicamente la quinolonas intravenosas como Ciprofloxacina 400 mg dos veces al día o Levofloxacina 500-750 mg cada día, esto en el caso de cepas sensibles (concentración mínima inhibitoria menor a 0,06 mg/ml).^{1,9,36,37}

Como una alternativa a las fluoroquinolonas intravenosas se cuenta con las Cefalosporinas intravenosas de tercera generación; específicamente Cefotaxime (2 gramos cada 8 horas) o Ceftriaxona (1-2 gramos cada día). Dada la creciente incidencia de cepas resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados, puede que en algunas oportunidades amerite la utilización de carbapenémicos.^{1,7,36,37}

Trimetoprim-sulfametoxazole (TMP/SMX) y Ampicilina pueden utilizarse en el caso de franca sensibilidad comprobada.^{1,36-38}

Con respecto a la duración de la cobertura antibiótica en el caso de las bacteriemias; la misma está directamente influenciada por el estado inmunológico del paciente. Por lo general en pacientes sin compromiso de la respuesta inmune, son suficiente 14 días de cobertura antibiótica para la resolución de la bacteriemia. Siendo siempre necesaria la realización de hemocultivos control tras 72 horas de cobertura antibiótica para definir si se trata de una bacteriemia complicada o no. Se requiere de ciclos más prolongados (4-6 semanas) en el caso de pacientes con una inmunosupresión severa (HIV/SIDA, trasplante de órgano sólido o de médula ósea) o en caso de recaída tras haber iniciado el tratamiento. Puede ser adecuado el uso de un período de terapia de supresión tras completar el tratamiento inicial, esto en el caso de que se haya documentado recaída en el ciclo inicial de



tratamiento. Esta terapia de supresión podría realizarse con una fluoroquinolona o con TMP/SMX por vía enteral.^{1,7,9, 36-38}

Las complicaciones focales supurativas van a ameritar el drenaje completo de la lesión seguida por al menos 3 semanas de cobertura antibiótica, en caso de que no se asocie alguna otra complicación. Incluso en circunstancias especiales puede requerirse de hasta 6 a 12 semanas de tratamiento antibiótico.^{1,9}

Los pacientes que no reciben tratamiento antibiótico, en quienes se opta por un manejo expectante, e incluso en algunos pacientes que recibieron cobertura antibiótica que podía considerarse adecuada, existen algunos que puede desarrollar la condición de portador crónico, la cual se describe con más detalle a continuación.¹

Estado de portador crónico

El estado de portador es una condición que sobre todo se ha asociado a las variantes tifoideas de Salmonella. Se puede documentar la presencia de patógenos a nivel de las heces incluso de 3 a 6 semanas después de la resolución del proceso infeccioso; no obstante, del 1 al 3% de los pacientes desarrollan una condición de portadores crónicos, excretando las salmonellas de forma intermitente por tiempo indefinido. Este hallazgo obliga a la exploración de la vesícula y la vía biliar, teniendo en consideración que el estado de portador crónico aumenta el riesgo cáncer de vesícula. Pese a que esta condición no es tan característica de las infecciones por SNT, los adultos que se recuperan de una infección por estos patógenos, los mismos pueden excretarse de 4 a 8 semanas.^{1,2,9}

Si se pretende erradicar el estado de portador crónico, puede recurrirse a ciclos prolongados de Amoxicilina o Cotrimozacol, no obstante la tasa de resolución es baja. La Ciprofloxacina y la Norfloxacina parecen ser una alternativa muchos más eficaz; alcanzando una tasa de respuesta que

oscila el 80%. Estos pacientes además del tratamiento antibiótico pueden ameritar la realización de colecistectomía.^{1,2,9}

En el caso de los portadores crónicas a nivel del tracto urinario deberán estudiarse para descartar la presencia de anomalías a este nivel; entre ellas la coexistencia de schistosomiasis urinaria.^{1,2,9}

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (Eds). *Principles and practice of Infectious Diseases*. Philadelphia. Churchill Livingstone. 8th Edition, 2015.
2. Dennis L. Kasper, et al (Eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-hill. 18th Edition, 2011.
3. Groisman, E., Mouslim, C. *Molecular mechanisms of Salmonella pathogenesis*. Current Opinion in Infectious Diseases. 2000;13:519-522
4. Li, C.W., et al. *Non-typhoidal Salmonella bacteremia among adults: An adverse prognosis in patients with malignancy*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2012;45, 343-349
5. Sánchez-Vargas, F., et al. *Salmonella infections: An update on epidemiology, management, and prevention*. Travel Medicine and Infectious Disease. 2011;9; 263-277.
6. Shimoni, Z., et al. *nontyphoid salmonella bacteremia: age-related differences in clinical presentation, bacteriology, and outcome*. Clinical Infectious Diseases. 1999; 28:822-827
7. Deng, Z., et al. *Genomic epidemiology of Salmonella enterica serotype Enteritidis based on population structure of prevalent lineages*. Emerging Infectious Diseases. 2014; Vol. 20, No. 9: 1481-1489.



8. Grassla, G.A, Finlaya, B. *Pathogenesis of enteric Salmonella infections*. Current Opinion in Gastroenterology. 2008; 24:22–26
9. Cook G.C. (Ed.). *Manson's. Tropical Diseases*. Londres, WB Saunders Company Ltd. 22th Edition, 2014.
10. Hohmann, E. *Nontyphoidal Salmonellosis*. Clinical Infectious Diseases. 2001;32:263-269
11. Zhou, L., Pollard, A. *A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella enterica serovar Typhi*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2010; 9:14.
12. Abuhasna, S. *Non-Typhoidal Salmonella group D bacteremia and urosepsis in a patient diagnosed with HIV infection*. Journal of Global Infectious Diseases 2012; Vol-4, Issue-4: 218-219.
13. Dhanoa, A., Fatt, Q.K. *Non-typhoidal Salmonella bacteraemia: Epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials 2009, 8:15.
14. Tang, T., et al. *Reviews in Salmonella Typhimurium PhoP/PhoQ two-component regulatory system*. Reviews in Medical Microbiology. 2013;24:18-21.
15. Lee, C.H., et al. *Humoral immune responses inhibit the antitumor activities mediated by Salmonella enterica serovar Choleraesuis*. J Immunother. 2009; 32:376–388.
16. Groisman, E., Mouslim, C. *Molecular mechanisms of Salmonella pathogenesis*. Current Opinion in Infectious Diseases. 2000;13:519-522.
17. Abbott, S. *Increase in extraintestinal infections caused by Salmonella enterica subspecies II-IV*. Emerging Infectious Diseases. 2012; Vol. 18, No. 4: 637-639.
18. Bassetti, M., et al. *Disseminated Salmonella paratyphi infection in a Rheumatoid Arthritis patient treated with Infliximab*. Clin Microbiol Infect .2010; 16: 84–85
19. Chai, S.J., et al. *Salmonella enterica serotype Enteritidis: Increasing incidence of domestically acquired infections*. Clinical Infectious Diseases. 2012; 54(S5):S488–497.
20. Gordon, M. *Salmonella infections in immunocompromised adults*. Journal of Infection 2008; 56: 413-422.
21. Higgins, P., et al. *Prior Helicobacter pylori infection ameliorates Salmonella typhimurium-induced colitis: Mucosal crosstalk between stomach and distal intestine*. Inflamm Bowel Dis. 2011;17:1398–1408.
22. Mokhtar Arshad, M., et al. *Epidemiologic attributes of invasive non-typhoidal Salmonella infections in Michigan, 1995–2001*. International Journal of Infectious Diseases. 2008;12, 176-182
23. Mølbak, K., et al. *Seroincidence of human infections with Nontyphoid Salmonella compared with data from public health surveillance and food animals in 13 european countries*. Clinical Infectious Diseases. 2014; Vol2: 627.
24. Rodicio, M.R., et al. *Acquisition of antimicrobial resistance determinants by virulence plasmids specific for nontyphoid serovars of Salmonella enterica*. Reviews in Medical Microbiology. 2011;22:55–65
25. Yung-Fong, T., et al. *Prognostic factors and clinical features of Non-typhoid Salmonella bacteremia in adults*. J Chin



- Med Assoc. 2009; Vol 72, No.8: 402-407.
26. Yung-Fong, T., *et al.* Prognostic factors and clinical features of Non-typhoid *Salmonella* bacteremia in adults. J Chin Med Assoc. 2009; Vol 72, No.8: 402-407.
 27. Hsu, R.B., Lin, F.Y. Nontyphoid *Salmonella* infection in heart transplant recipients. Am J Med Sci. 2008; 336(5):393–396.
 28. Yacoub, A., *et al.* Nontyphoidal *Salmonella* infections in cancer Patients. Infect Dis Clin Pract. 2014;22: 232-234.
 29. Gerada, J., *et al.* Infectious aortitis in a liver transplant recipient. American Journal of Transplantation. 2013;13: 2479–2482.
 30. Chen, P.L., *et al.* Extraintestinal focal infections in adults with nontyphoid *Salmonella* bacteraemia: predisposing factors and clinical outcome. J Intern Med. 2007; 261: 91–100.
 31. Hsu, R.B., *et al.* Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have Nontyphoid *Salmonellosis*. Clinical Infectious Diseases. 2003; 36:829–34.
 32. Parry, C.M. Antimicrobial drug resistance in *Salmonella enterica*. Current Opinion in Infectious Diseases. 2003;16:467–472.
 33. Parry, C.M., Threlfall, E.J. Antimicrobial resistance in typhoidal and nontyphoidal salmonellae. Current Opinion in Infectious Diseases. 2008; 21:531–538
 34. Dunne, E., *et al.* Emergence of domestically acquired Ceftriaxone-resistant *Salmonella* infections associated with *AmpC* β -Lactamase. JAMA. 2000; Vol 284, No. 24: 3151-3156
 35. Morgan, J., Laber, D. Ceftriaxone-resistant *Salmonella* septicemia and osteomyelitis in sickle cell disease adults. Southern Medical Journal. 2006; Volume 99, Number 6: 625-627
 36. Varma, J., *et al.* Antimicrobial-resistant Nontyphoidal *Salmonella* is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations. The Journal of Infectious Diseases. 2005;191:554–561
 37. Weinbergera, M., Kellerb, N. Recent trends in the epidemiology of nontyphoid *Salmonella* and antimicrobial resistance: the Israeli experience and worldwide review. Curr Opin Infect Dis. 2005; 18:513–521
 38. Raveendran, R., *et al.* High level ciprofloxacin resistance in salmonella enterica Isolated from blood. Indian Journal of Medical Microbiology, 2008; 26(1): 50-3

CONFLICTO DE INTERÉS Y/O AGRADECIMIENTOS

Los autores declaran que no existió ningún conflicto de interés en el presente reporte.