

11244 / 4

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CURSO DE ESPECIALIZACION EN REUMATOLOGIA CLINICA

"ARTRITIS POR Salmonella enteritidis EN
PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO
SISTEMICO. IDENTIFICACION DE ESTADO DE
PORTADOR CRONICO"

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN:
REUMATOLOGIA CLINICA
PRESENTA:
DR. FRANCISCO MEDINA RODRIGUEZ

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS JAVIER JARA QUEZADA

DR. JESUS ARENAS OSUNA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO LA RAZA
DR. JUAN MANUEL MIRANDA LIMON
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGIA
CENTRO MEDICO LA RAZA



IMSS

2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**“Artritis por *Salmonella enteritidis*  
en pacientes con lupus  
eritematoso sistémico.  
Identificación de estado de  
portador crónico”.**

... a la Dirección General de ...  
UNAM a difundir en formato electrónico el  
contenido de mi trabajo res.

NOMBRE: Dra. Dora Liliana  
Candía Zúñiga

FECHA: 8/11/82

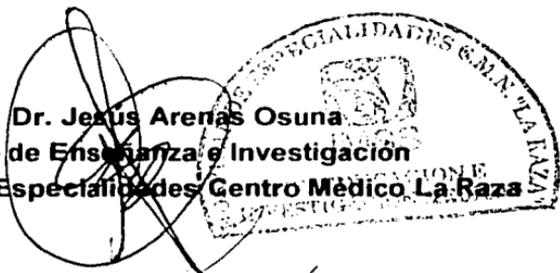
FIRMA: 

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
REUMATOLOGÍA CLÍNICA**

**"Artritis por *Salmonella enteritidis* en pacientes  
con lupus eritematoso sistémico.  
Identificación de estado de portador crónico".**

**Dr. Jesús Arenas Osuna**  
Jefe de Enseñanza e Investigación  
Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza



**Dr. Juan Manuel Miranda Limón**  
Jefe del Departamento de Reumatología  
Centro Médico La Raza



**Dr. Luis Javier Jara Quezada**  
Asesor de Tesis



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

SECRETARÍA DE SALUD  
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA  
SECRETARÍA DE ECONOMÍA

## ANTECEDENTES

El término Salmonellosis se refiere a todos los síndromes que se presentan como consecuencia de la infección bacteriana del género *Salmonella*, y que se denomina así en honor del patólogo veterinario Daniel Elmer Salmon, que fue quien primero aisló la bacteria en 1,885<sup>1</sup>. En 1,820, Bretonneau describió las lesiones intestinales causadas por *Salmonella sp.* En 1,837 Gerhard puntualizó las diferencias clínicas entre tifo y tifoidea<sup>2</sup>. Eberth en 1,880<sup>3</sup> observó por vez primera al bacilo tifoídico en linfonodos y bazo, y fue aislada por Gafky en 1,884. En 1,888 Gaertner aisló *Salmonella enteritidis* en la necropsia de un paciente que falleció a consecuencia de comer carne contaminada, y en ese mismo año Durham y Noble aislaron *S. typhimurium* en pacientes con gastroenteritis. En 1896 Gruber y Durham demostraron la presencia de aglutininas circulantes en la sangre de cuyos inmunizados, y Widal introdujo a la clínica la cuantificación serológica de aglutininas<sup>4</sup>.

*Salmonella sp.* se encuentra ampliamente distribuida en la naturaleza y su tendencia a persistir por largos períodos de tiempo sin causar enfermedad evidente ha hecho que este género tenga presentación mundial, permaneciendo como enfermedad endémica en muchos países de Medio y Lejano Oriente, Africa y Latinoamérica, ya que es un reflejo de los niveles de sanidad y abastecimiento de agua<sup>5</sup>.

El género *Salmonella* tiene una compleja estructura genética y antigénica, con gran distribución en diferentes animales y en el hombre. Es un bacilo Gram negativo, no esporulado, móvil, con 8 a 12 flagelos. El bacilo es grueso y corto, de 0.5 a 0.8 micras de grosor por 1 a 3.5 micras de largo<sup>6</sup>. Es aerobio y anaerobio facultativo. Las especies se identifican a partir de su capacidad para fermentar hidratos de carbono específicos. Sin embargo, la clasificación e identificación final se basa en su estructura antigénica. También existen bacteriófagos específicos para las cepas que contienen antígeno Vi, de los cuales se han identificado alrededor de 95 fagotipos diferentes.

Inicialmente, la nomenclatura del género *Salmonella* fue designada de acuerdo con las alteraciones producidas en el hombre y animales, o de donde habían sido aisladas por primera vez (*S. typhi*, *S. typhimurium*). Posteriormente, cada especie antigénicamente diferenciable fue clasificada de acuerdo con el lugar en el que se había aislado (*S. Dublin*, *S. Arizona*, *S. Muenchen*, *S. Newport*, *S. Heidelberg*, etc.)<sup>7</sup>. Actualmente, este grupo consta de más de 2,000 tipos serológicos, los cuales se agrupan en 3 especies, dependiendo de su preferencia por un huésped determinado: *Salmonella typhi* con huésped natural en el hombre, *S. choleraesuis* que tiene como huéspedes animales y *S. enteritidis* a ambos<sup>8,9</sup>. En las dos primeras especies no se han identificado serotipos, sin embargo, *S. enteritidis* tiene más de 2,000 serotipos.

*Salmonella sp.* no produce exotoxina, pero como bacteria Gram negativa produce endotoxina, que es un complejo específico proteína-lipopolisacárido (LPS). Los LPS de la pared celular son heteropolisacáridos, macromoléculas ácidas anfipáticas, compuestas de una cadena "O" específica unida a una estructura central ("core" o núcleo)<sup>10</sup>. El core a su vez, se une a un oligosacárido acilado con propiedades lipídicas denominado lípido A<sup>11</sup>. El LPS se sintetiza en la membrana citoplásmica bacteriana, de donde es transportado hacia la membrana externa en donde, junto con las proteínas forma la porción mas superficial, la cual funciona como una barrera. Cuando el LPS se encuentra intacto, hay mayor estabilidad contra el efecto de algunos antibióticos, sustancias nocivas, detergentes y contra los mecanismos de defensa del huésped durante las infecciones<sup>12,13</sup>.

El LPS actúa sobre el complemento (el polisacárido activa el complemento por la vía alterna, en tanto que el lípido A lo hace por la vía clásica), ejerce acción por ambas vías de la coagulación. Asimismo, tiene un efecto directo sobre plaquetas, células cebadas, basófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales y sistema fagocítico mononuclear<sup>14</sup>.

En huéspedes inmunocompetentes la infección por *Salmonella* no *typhi* se presenta mas comúnmente como una gastroenteritis autolimitada que generalmente no requiere terapia específica, sin embargo, en pacientes con alteraciones en el sistema

inmune primarias o adquiridas, se encuentran en riesgo elevado para desarrollar infecciones salmonelósicas severas, con síndromes clínicos de bacteremia, infecciones extraintestinales localizadas, además de las manifestaciones gastrointestinales mas comunes, así como con tendencia a presentar recaídas<sup>15</sup>.

### **PATOGENIA**

La *Salmonella sp.* penetra al aparato digestivo por la boca, y estudios en voluntarios humanos indican que la dosis infectante media es de aproximadamente 100,000<sup>16</sup>. Se desarrolle o no enfermedad, *Salmonella sp.* se multiplica al llegar al yeyuno e íleon y pueden presentar coprocultivos positivos sin tener manifestaciones clínicas<sup>17,18</sup>. El bacilo es transportado a través del epitelio intestinal por medio de macrófagos, aparentemente sin causar daño importante en los tejidos intestinales. El yeyuno parece ser la porción en donde el paso de bacterias se realiza en mayor cantidad, pues es en este sitio en donde se han encontrado algunos cambios inflamatorios mediante biopsias intestinales<sup>19</sup>. *Salmonella sp.* es transportada hacia los linfonodos regionales, en donde se vuelve a multiplicar, y se dirige hacia los órganos del sistema reticulo endotelial, fundamentalmente al hígado, en donde son fagocitadas y posteriormente reproducirse para provocar la segunda bacteremia. Cuando esto ocurre, *Salmonella sp.* puede ser eliminada por el hígado, infectar la vesícula y posteriormente

reinfectar el tracto digestivo y poder condicionar estado de portador posteriormente<sup>20</sup>.

### **FRECUENCIA DE ESTADO DE PORTADOR**

Se ha reportado gran variación en el tiempo y patrón de persistencia de las infecciones por *Salmonella sp.*, ya que la excreción intermitente es común después de la terapia antimicrobiana<sup>21</sup>, aunque esto se ha reportado en ausencia de tratamiento.

Las fuentes de información sobre los factores que afectan la excreción de *Salmonella sp.* fueron 33 estudios con adecuada información respecto de: edad y cuadro clínico de los pacientes, cultivos positivos, tamaño de la muestra y serotipo de *Salmonella sp.*, así como seguimiento y duración del estudio<sup>22-54</sup>. Respecto del tiempo para ser catalogados como portadores en pacientes con *Salmonella no typhi*, basados en la información sobre portadores de *S. typhi* se ha clasificado en temporales a aquellos en que terminaba la excreción de microorganismos en semanas o meses, y permanentes si excretaban las bacterias por mas de un año<sup>55,56</sup>.

La excreción intermitente observada en los pacientes portadores de *Salmonella sp.* puede ser debida en parte a los métodos utilizados en la recolección de especímenes, ya que al tomar muestras con hisopo, se obtuvieron 2 cultivos negativos en forma consecutiva en el 33% de los excretores convalescientes que posteriormente tuvieron coprocultivos positivos<sup>57</sup>; y por otro

lado, al utilizar muestras de materia fecal no se obtuvieron cultivos negativos en forma consecutiva. Esto es aún mas evidente en los portadores crónicos, ya que el 70% de los pacientes tuvieron patrón intermitente de eliminación, con evidencia de 2 a 9 cultivos con hisopo negativos, pero solo un paciente tuvo 2 coprocultivos negativos consecutivos, por lo que es recomendable realizarlos con técnicas de cultivo que obtengan la muestra directamente de materia fecal, y en serie de 3 por lo menos en 2 ocasiones<sup>58-60</sup>.

Otro aspecto que influye en la variabilidad de las tasas de excreción es el número de microorganismos eliminado, ya que los niños generalmente eliminan  $>10^9$  microorganismos de *Salmonella*/g por un período mucho mayor que el de los adultos<sup>29</sup>. La edad parece influir en la duración de la excreción, ya que el 48% de los pacientes de menos de 6 meses de edad presentaron coprocultivos positivos por lo menos durante 14 semanas, comparado con el 10% de más de 10 años de edad ( $p < 0.001$ )<sup>64</sup>. Sin embargo, las manifestaciones clínicas estuvieron presentes en el 98% de los niños y solo en el 40% de los adultos, por lo que la mayoría de los pacientes que continúan excretando *Salmonella sp.* después de seis meses tiene menos de 2 años de edad<sup>63-65</sup>. En pacientes ancianos debilitados, así como en inmunocomprometidos, es posible que esta permanencia pueda ser al menos de 6 meses, tal y como se ha reportado en

pacientes con neoplasias e infección por virus de inmunodeficiencia humana<sup>66-69</sup>.

No se han establecido criterios estándar para definir la negatividad de eliminación. Sin embargo, una persona es generalmente considerada curada de un cuadro por *S. typhi* después de seis coprocultivos negativos, o si presenta negatividad en los coprocultivos por un año, conjuntamente con bilicultivo negativo<sup>28,47,40,55,57</sup>. En los casos de *Salmonella* no *typhi*, las autoridades en este terreno sugieren que 2 o 3 coprocultivos consecutivos tomados con intervalos de uno a tres días sin crecimiento de microorganismos, son evidencia suficiente de erradicación bacteriana<sup>5</sup>.

### **METODOS BACTERIOLOGICOS**

Los procedimientos de siembra directa para aislamiento primario de *Salmonella sp.* la detectan solo cuando el tamaño del inóculo excede de 1,000 microorganismos/g de heces<sup>70,71</sup>. Sin embargo, al añadir caldo selenito como medio de enriquecimiento, la positividad aumenta del 16 al 40%<sup>72</sup>, por lo que la utilización de dichos métodos es obligada para detectar *Salmonella sp.* durante las fases finales del estado de portador, cuando se eliminan solamente entre 1 y 1,000 microorganismos/g.

Las infecciones gastrointestinales por todos los tipos de *Salmonella sp.* pueden producir tres diferentes condiciones articulares<sup>73</sup>:

**a) artritis reactiva, b) osteomielitis, y c) artritis séptica.**

## ARTRITIS REACTIVA

En 1963 se reportaron 6 pacientes con poliartritis posterior a un episodio de gastroenteritis por *Salmonella sp.*<sup>74</sup>, y desde entonces se han reportado numerosos casos de poliartritis migratoria después de infección salmonelósica<sup>75,76</sup>. La incidencia de artritis reactiva después de una infección por *Salmonella sp.* se ha estimado entre 1.6-3.9%<sup>77</sup>.

La etiología de la artritis reactiva permanece incierta; ya que la asociación entre los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad humano (HLA) y la susceptibilidad hacia la enfermedad ha sido explicada por hipótesis que impliquen la función del antígeno B27 como receptor de los antígenos bacterianos, o debido a reactividad cruzada de los determinantes antigénicos entre algunas bacterias y el HLA-B27, que se ha denominado teoría del mimetismo molecular<sup>78,79</sup>. A este respecto hay reportes sobre la asociación significativa entre la artritis reactiva por *Salmonella sp.* y HLA-B27 (69% en los pacientes positivos, y 7% en los pacientes B27 negativo)<sup>80</sup>. La artritis puede ser debida a complejos inmunes circulantes atrapados en forma intraarticular<sup>81</sup>, y después de episodios de gastroenteritis por *Salmonella sp.*, los complejos inmunes se han detectado en suero y en líquido sinovial<sup>82</sup>. Los complejos inmunes solamente son detectables durante la fase de artritis, ya que desaparecen con la resolución clínica de la sintomatología articular.

El diagnóstico de artritis reactiva debida a infección por *Salmonella sp.* se basa en el antecedente de diarrea, presencia de líquido sinovial inflamatorio estéril en las articulaciones afectadas, aislamiento de los bacilos de *Salmonella sp.* de hemocultivo o coprocultivo, además de elevación en los títulos de aglutininas para antígenos de *Salmonella sp.* (prueba de Widal). Este tipo de afección articular se observa en gente previamente sana.

El cuadro de gastroenteritis por *Salmonella sp.*, tiene una duración de 3-4 días y rara vez más de una semana, la fiebre es discreta y generalmente remite después de los primeros 2 días<sup>83</sup>. La presencia de fiebre hética sugiere episodios de bacteremia y/o infección metastásica. En los casos en que la salmonellosis se presenta como fiebre entérica, por regla general se aprecia fiebre prolongada, y solo el 10% de los pacientes refieren diarrea. En este tipo de pacientes, está plenamente establecido que pueden ocurrir complicaciones a distancia como perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal, colecistitis aguda, neumonía, miocarditis e infección urinaria<sup>84</sup>.

Analizamos 44 pacientes con artritis reactiva, la edad media fue de 28 años, pero solo 2(4%), tuvieron menos de 10 años de edad. Veintitrés de ellos fueron varones (52%), contrastando con la predominancia masculina observada en síndrome de Reiter. No hubo enfermedades predisponentes, en 2 pacientes

asintomáticos se identificó *Salmonella sp.* en coprocultivo, y varios miembros de la familia presentaron enteritis por *Salmonella sp.*, aunque solo el *propositus* desarrolló artritis reactiva. En 42/44 pacientes (95%) se identificó síndrome diarreico los 10 días anteriores al inicio de la sintomatología articular, a diferencia de lo observado en artritis séptica.

En los pacientes con artritis reactiva, el aumento de volumen a menudo es periarticular, con enrojecimiento local y discreto aumento de la temperatura, las articulaciones afectadas mas frecuentemente se localizaron en las extremidades inferiores, aunque cualquier articulación puede ser afectada. El cuadro fue monoarticular en 4 casos (9%), 5 pacientes (11%) con afección en 2 articulaciones, y 35/44 (79%) presentaron afección de 3 o mas articulaciones, con artritis migratoria sin cambios destructivos. Las articulaciones mas frecuentemente reportadas fueron: rodilla en 29 (61%), tobillo en 25 (56%), muñeca en 14 (31%), sacroiliitis en 6 (13%).

En casos de bacteremia, cerca del 10% pueden presentar infección focal intravascular, meningitis y osteomielitis. Otras manifestaciones encontradas en casos sistémicos fueron faringitis, adenopatía, cefalea, tos, y pleuritis<sup>15</sup>.

En pacientes con HLA-B27 positivo son mas frecuentes los casos de artritis reactiva posterior a infección por *Salmonella sp.*<sup>85</sup>, y asimismo, en los casos de espondiloartropatía con HLA-B27+, la infección por *Salmonella sp.* también puede exacerbar

La sintomatología articular preexistente<sup>86</sup>. La especie de *Salmonella* mas frecuentemente aislada de sangre y/o de heces ha sido *S. enteritidis*, aunque *S. choleraesuis* también puede ser cultivada de los mismos sitios.

Los cambios radiográficos en las articulaciones afectadas muestran aumento de partes blandas, distensión de la cápsula articular y osteopenia periarticular; y aunque son inespecíficos, los estudios radiográficos deben realizarse ya que la artritis reactiva puede ser consecuencia de osteomielitis preexistente<sup>87</sup>.

Respecto al gamagrama, en ocasiones el uso de pertecnato con <sup>99</sup>Tc puede servir para demostrar inflamación articular subclínica, y los rastreos con <sup>67</sup>Ga pueden servir para diferenciar procesos infecciosos de aquellos en los que hay solo reparación ósea y articular, ya que este radioisótopo tiene preponderancia para acumularse en los exudados de tipo inflamatorio<sup>88</sup>.

## OSTEOMIELITIS

La osteomielitis se puede presentar como una complicación de la diseminación por vía hematógena en cuadros de septicemia por *Salmonella sp.*, con acceso óseo a través de la vía hematógena, y aunque su frecuencia ha disminuido con el uso de antibióticos en forma temprana, puede estar presente en niños y adultos jóvenes con enfermedades predisponentes como: **a)** drepanocitemia (con afección ósea múltiple), **b)** neoplasias, **c)** enfermedades del tejido conectivo, particularmente LES, y **d)** infección por virus de inmunodeficiencia humana.

En niños, la línea fisiaria funciona como barrera protectora de la infección articular, a menos que el proceso infeccioso esté dirigido lateralmente y ocasione perforación cortical, con la consecuente elevación y pérdida de continuidad perióstica. Con la madurez y subsecuente cambio a hueso adulto, la reabsorción y calcificación del cartilago de crecimiento permite la diseminación de la infección hacia el área subarticular, permitiendo el desarrollo de artritis infecciosa secundaria<sup>89</sup>.

Sir James Paget describió la osteomielitis asociada a *Salmonella sp.* en 1876<sup>90</sup>: "*la periostitis posterior al desarrollo de fiebre tifoidea era mas frecuente en tibia, sin embargo, se le ha observado en fémur, cúbito y en hueso parietal*". En 1916 Murphy<sup>91</sup>, revisó la literatura y observó que el 0.78% (164 de 18,480) de los pacientes con fiebre tifoidea analizados tenían

periostitis y osteitis. Las costillas, tibia y columna vertebral fueron los sitios más frecuentemente implicados. Respecto de *Salmonella* no *typhi*, durante 1939 a 1953 se identificó una cifra similar de osteomielitis en 59 de 7,779 pacientes (0.76%), con costillas, columna vertebral y huesos largos como los más frecuentemente afectados. La mayoría fueron casos de osteomielitis crónica y *S. choleraesuis* fue la responsable en el 37%<sup>92</sup>.

La asociación entre anemia de células falciformes y osteomielitis por *Salmonella sp.* ahora es reconocida fácilmente, gracias a que en 1951 Hodges y Holt<sup>93</sup> mostraron la asociación entre estas 2 patologías. En 33 casos de drepanocitemia e infección por *Salmonella sp.*, 94% tenían osteomielitis<sup>94</sup>. Adeyokunnu<sup>95</sup>, analizó 63 casos de osteomielitis por *Salmonella sp.* en Nigeria y encontró que 57 pacientes (90%) tenían drepanocitemia. En 62 casos de osteomielitis en pacientes con anemia drepanocítica, en 55 (89%), se encontró osteomielitis por *Salmonella sp.*<sup>96</sup>.

Debido al cúmulo de reportes en la literatura mundial a este respecto durante la era antibiótica, identificamos 150 pacientes con una edad media de 26 años (de 3 meses a 90 años), mayor incidencia de osteomielitis en niños, y 49 (27%) en menores de 5 años. Asimismo, hubo una fuerte correlación entre anemia de células falciformes (drepanocitemia) y osteomielitis por *Salmonella sp.*, ya que 43 pacientes (32%) la presentaron, así como 7 pacientes (5%) con drepanocitemia C, 2 con talasemia-

drepanocitemia y 1 portador de drepanocitemia. Los pacientes con drepanocitemia y osteomielitis por *Salmonella sp.* fueron mas jóvenes (edad media 9 años) y presentaron afección en mas de un hueso, ya que el 58% tuvo 2 o mas huesos afectados. La distribución de los serotipos de *Salmonella sp.* fue similar a la observada en artritis reactiva. En 12 pacientes existía afección ósea preexistente en el sitio de la osteomielitis y en 9 había antecedente de trauma del sitio afectado. Otras condiciones predisponentes incluyeron: Diabetes mellitus, tratamiento esteroideo e inmunodepresor en 8 pacientes, LES en 4 pacientes e infección por VIH en 2 pacientes<sup>68,69,97-106</sup>.

## ARTRITIS SEPTICA

La artritis por *Salmonella sp.* fue descrita por primera vez en 1895 por Achard y Bensaude<sup>107</sup>, quienes reportaron una niña de 7 meses de edad, en la que cultivaron bacilos paratifoídicos de la articulación esternoclavicular derecha, fue tratada con drenaje quirúrgico y 3 semanas después se encontraba asintomática. La artritis por *Salmonella sp.* ocurrió en 19 de 7,779 casos (0.24%)<sup>108</sup>, lo que corresponde aproximadamente a la décima parte de los casos de artritis reactiva por *Salmonella sp.*

Seligmann *et al.*<sup>109,110</sup> observaron esta artritis en solo el 0.03% (1 de 3,000 casos), de pacientes con infecciones debidas a *Salmonella no typhi*.

En 224 casos de artritis séptica en los Estados Unidos de 1947 a 1972, se documentaron 25 casos en los que el germen causal fue un bacilo Gram negativo, y en, 2 de ellos fue aislada *Salmonella sp.* en el líquido sinovial. En 1960, David y Black<sup>111</sup> al revisar la literatura mundial de la literatura al respecto de artritis séptica por *Salmonella sp.* encontraron 84 casos; sin embargo, 48 de los 84 fueron antes del advenimiento de la era antibiótica, y solo 9 de 36 tuvieron cultivo positivo para *Salmonella sp.* documentado de material intraarticular.

En nuestra revisión de infecciones articulares por *Salmonella sp.* durante la era antibiótica, hasta 1994 encontramos 94 casos documentados de artritis séptica con cultivo sinovial positivo, ya que se eliminaron los casos en los que se cultivara mas de un

germen, o en los que el antibiótico utilizado no se especificara<sup>66,94,111-136</sup>.

La edad promedio de estos pacientes fue de 28.3 años de edad, similar a la de pacientes con artritis reactiva, con edades que fluctuaron de 2 meses a 89 años, y se observó una incidencia en niños menores de 5 años del 15%.

Con respecto de la sintomatología, ésta fue de una semana en los casos en los que este dato se encontraba registrado. Algunos casos presentaban factores predisponentes que los hacían susceptibles a infecciones por gram negativos. El 18% de los casos tenían tratamiento con esteroides o con otros inmunodepresores antes que desarrollaran la artritis séptica por *Salmonella sp.* Se identificó LES en el 14%, infección por VIH en 5%, neoplasia en 4%. En 3 pacientes se encontró drepanocitemia (todos ellos con osteomielitis asociada), y uno de ellos era portador crónico de *S. typhi*. En 5 pacientes se había colocado prótesis, y en 4 mas se identificó necrosis avascular adyacente a la articulación infectada<sup>120</sup>.

En la mayoría de los pacientes (92%), se encontró fiebre con dolor e inflamación articular, y en el 44% se observó diarrea como antecedente; sin embargo, solo 4 de los 9 pacientes con diarrea aguda tuvieron coprocultivo positivo. Se informó linfadenopatía en 12 pacientes y esplenomegalia en 8.

La articulación mas afectada fue la rodilla con 61%, seguida por cadera con 17%, codo con 8%, tobillo con 6% y hombro con

5%. Otras articulaciones afectadas fueron muñecas, sacroiliacas y acromioclavicular. La mayoría de los pacientes presentaron afección monoarticular, aunque en 8 de estos pacientes (9%), se cultivó *Salmonella sp.* en 2 articulaciones, y 9 de los pacientes presentaron dolor e inflamación en mas de una articulación.

El líquido sinovial se describió como turbio, opaco o purulento en 82% de los pacientes, y coloración pajiza o serosanguinolenta en el 18% restante. La cuenta media de leucocitos fue de 62,000/mm<sup>3</sup>, con 68% de neutrófilos, aunque hubo informes con cifras totales de leucocitos por debajo de 30,000/mm<sup>3</sup>. La tinción de Gram mostró bacilos Gram negativos en el 57% de los casos.

En 53% se observó leucocitosis. Los hemocultivos fueron positivos en 65% de los pacientes y los coprocultivos en el 43%.

El serotipo mas frecuentemente aislado varió en forma importante de acuerdo con la región geográfica analizada; así en Europa y Estados Unidos fue *S. typhimurium* con 39%, seguido por *S. cholerasuis* con 11%. Por otro lado, en México y otros países con deficientes condiciones higiénicas *S. enteritidis* fue el mas frecuentemente aislado, seguido por *S. typhimurium*. Lo anterior parece reflejar diferencias geográficas mediadas por serotipos y distinta capacidad artritogénica de *Salmonella sp.*

Respecto de las alteraciones radiológicas, en 68% de los pacientes se documentó evidencia de lesiones óseas; 49% con lesiones osteolíticas y 19% con desmineralización ósea periarticular.

## TRATAMIENTO

En los casos de artritis reactiva, el uso de antiinflamatorios no esteroideos como la indometacina a dosis de 100-150 mg/día es adecuado, y los esteroides (orales y/o intraarticulares) son raramente utilizados en este tipo de artritis.

Para lograr un tratamiento efectivo en artritis séptica se debe incluir tratamiento antibiótico prolongado durante 3-4 semanas y por vía parenteral las 14 primeros días, así como drenaje articular. De los 62 pacientes en que se documentó adecuado seguimiento, 30/49 (61%) pacientes tratados médicamente, se obtuvieron arcos de movilidad completos al término del seguimiento. En los pacientes con buena respuesta se utilizó cloramfenicol en 12, ampicilina en 10 casos. Se utilizó ceftriaxona en 4 casos y ciprofloxacina en 4 pacientes<sup>121-122</sup>.

Aunque *Salmonella sp.* es susceptible a varios antibióticos *in vitro*, su conocida localización intracelular condiciona fallas terapéuticas y estado de portador crónico, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos (neoplasia, LES, pacientes VIH+), actualmente las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas constituyen el estándar de oro debido a su adecuada penetración intracelular v menor posibilidad de recidivas.

En lo que respecta al drenaje articular, éste puede ser realizado mediante artrocentesis evacuadoras tan a menudo como se acumule el líquido dentro de la articular para evitar lesiones

irreversibles en cartílago y sinovial. También puede ser realizado mediante irrigación articular, limpieza artroscópica y por artrotomía, que seguramente se utilizará con mayor frecuencia en un futuro por su menor presencia morbilidad y adecuada exploración. En lo que respecta a artrotomía, el 53% (7 de 13) de los pacientes tratados con drenaje quirúrgico, las articulaciones afectadas tuvieron buen pronóstico. En casos de localización poco accesible para punciones repetidas, como en coxofemoral, se recomienda artrotomía inicial para evitar demoras y complicaciones.

Se identificaron 5 casos de artritis séptica por *Salmonella sp.* en pacientes con articulaciones protésicas, y solo en uno de ellos se observó buen pronóstico con remoción de la prótesis y antibioticoterapia prolongada.

El género *Salmonella* constituye la enterobacteria que con mayor frecuencia provoca osteomielitis, sobre todo en pacientes con enfermedad predisponente como drepanocitemia, LES y neoplasia, por lo que habría que considerar en estos pacientes como osteomielitis potencial, sobre todo en casos de artritis séptica.

irreversibles en cartílago y sinovial. También puede ser realizado mediante irrigación articular, limpieza artroscópica y por artrotomía, que seguramente se utilizará con mayor frecuencia en un futuro por su menor presencia morbilidad y adecuada exploración. En lo que respecta a artrotomía, el 53% (7 de 13) de los pacientes tratados con drenaje quirúrgico, las articulaciones afectadas tuvieron buen pronóstico. En casos de localización poco accesible para punciones repetidas, como en coxofemoral, se recomienda artrotomía inicial para evitar demoras y complicaciones.

Se identificaron 5 casos de artritis séptica por *Salmonella sp.* en pacientes con articulaciones protésicas, y solo en uno de ellos se observó buen pronóstico con remoción de la prótesis y antibioticoterapia prolongada.

El género *Salmonella* constituye la enterobacteria que con mayor frecuencia provoca osteomielitis, sobre todo en pacientes con enfermedad predisponente como drepanocitemia, LES y neoplasia, por lo que habría que considerar en estos pacientes como osteomielitis potencial, sobre todo en casos de artritis séptica.

## **PRONOSTICO**

La artritis reactiva tiene buen pronóstico en términos generales, ya que en mas del 80% de los casos se autolimita en 6 meses y el paciente se encuentra asintomático y con adecuada motilidad. Los casos de artritis séptica en sujetos inmunocompetentes habitualmente tiene buen pronóstico con antibioticoterapia y drenaje oportunos, pero en pacientes inmunocomprometidos la infección puede ser mas prolongada y el diagnóstico retrasarse al estar ante un cuadro clínico incompleto. Se identificaron factores asociados con mal pronóstico, que incluyeron: retraso en el diagnóstico de la artritis séptica, neoplasia subyacente, inmunodepresión severa (esteroides, LES, ciclofosfamida, infección por VIH); y localización de la artritis séptica en cadera. La presencia de contractura en flexión y limitación en arcos de motilidad de la articulación afectada se presenta en este tipo de pacientes. No se encontró diferencia en el pronóstico de acuerdo con la edad o al serotipo de *Salmonella sp.* En casos de estado de portador crónico en pacientes inmunocomprometidos, la posibilidad de presentar un nuevo evento de artritis séptica debe estar presente, por lo que debe intentarse tratamiento de erradicación.

Hubo 3 defunciones: dos pacientes con LES, sepsis y nefropatía, y un caso con radioterapia debido a linfoma histiocítico difuso.

### **Lupus eritematoso sistémico y *Salmonella sp.***

Por otro lado, se ha observado durante los últimos años que los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), tienen aumentada la susceptibilidad a infecciones, aún en ausencia de insuficiencia renal o de terapia esteroidea, y los procesos infecciosos constituyen la principal causa de muerte<sup>136</sup>. Este riesgo aumentado está relacionado a las alteraciones *in vitro* de la respuesta inmune, tanto celular como humoral, baja respuesta mitogénica a fitohemaglutinina y concanavalina A, fagocitosis disminuida<sup>137</sup>, alteraciones en la migración leucocitaria, disminución en la depuración de complejos inmunes y en la síntesis de inmunoglobulinas<sup>138</sup>. Estas y otras alteraciones de la respuesta inmune son responsables de la mayor frecuencia de infecciones en pacientes con LES al compararlos con controles sanos o con pacientes con otras enfermedades sistémicas como artritis reumatoide (AR)<sup>139</sup>. La actividad de la enfermedad se ha observado como factor de riesgo para infecciones en algunos reportes<sup>140</sup>, aunque esto no ha sido confirmado por otros autores<sup>141</sup>. El factor de riesgo mas frecuentemente identificado fue el tratamiento esteroideo en dosis fraccionada, encontrando que la tasa de infección estuvo elevada mas de cinco veces en pacientes con dosis >40 mg/día de prednisona<sup>139</sup>. Mas aún, los reportes mas recientes han mostrado que las infecciones son ahora la causa mas común de muerte en pacientes con LES<sup>136</sup>.

La correlación de las infecciones con terapia inmunodepresora se encuentra en forma lineal con el tiempo de tratamiento transcurrido. Se ha reportado infección fatal en pacientes con LES dentro de los primeros tres meses de tratamiento citotóxico<sup>136</sup>. Esta correlación con la inmunodepresión, mas que con la actividad lupica, muestra los riesgos del tratamiento excesivo, y que en ocasiones puede exceder los beneficios probables; aunque la respuesta a este interrogante vendrá de un estudio prospectivo adecuado acerca del riesgo/beneficio sobre la terapia inmunodepresora. Los factores que predisponen la bacteremia y posterior desarrollo de infecciones en pacientes con LES son: actividad de la enfermedad, depresión de la inmunidad mediada por células, hiperactividad de las células B con disminución en la formación de anticuerpos específicos contra virus y bacterias, disminución de la actividad fagocítica, tanto debida a factores intrínsecos con disminución en la expresión de receptores de membrana celular para C3b, CR1 y Fc<sup>137</sup>, como a factores extrínsecos por bloqueo de receptores debido a la presencia de inmunocomplejos circulantes<sup>140</sup>, también se ha observado deficiencia en la capacidad de opsonización del suero, con subsecuente fallo en la captación y depuración de complejos inmunes. La presencia de estas alteraciones anteriormente mencionadas han sido reportadas tanto en sangre periférica como en el líquido sinovial de pacientes con LES. En el líquido

sinovial la presencia de complejos inmunes y disminución de C3 favorece el proceso inflamatorio, ya que incrementa la permeabilidad vascular de la sinovia y permite el mayor flujo de inmunocomplejos circulantes.

Se han involucrado varios factores que pueden contribuir a la diseminación de la infección por *Salmonella sp.* en LES: El tratamiento inmunodepresor, el uso previo de antibióticos puede favorecer la diseminación, los mecanismos alterados de defensa, que pueden hacerlo susceptible a la infección por esta bacteria, que es intracelular y para cuyo control se requiere de una adecuada función del sistema reticuloendotelial.

La infección de pacientes con LES por *Salmonella sp.* ha motivado la publicación de varios trabajos<sup>140,141</sup>, y se ha observado que la bacteremia por *Salmonella sp.* es más común en pacientes hospitalizados que tienen otra enfermedad crónica y debilitante<sup>142</sup>. Se ha reportado artritis séptica por diferentes especies de *Salmonella* (*enteritidis B*, *cholerasuis*, *typhi*), tanto en países industrializados como en vías de desarrollo<sup>143</sup>. En 1984<sup>144</sup>, y posteriormente hasta 1988 se ha reportado que en México existe una mayor frecuencia de artritis séptica por *Salmonella enteritidis B* en pacientes con LES que en cualquier otra enfermedad del tejido conjuntivo. En el servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza durante 1979-1988 se observaron 48 casos de artritis infecciosa aguda, encontrando *Staphylococcus aureus*

en 15 pacientes (31%), *Salmonella enteritidis* en 9 (20%), *Escherichia coli* en 6 (14%), *Klebsiella pneumoniae* en 4 (8%), entre los gérmenes más importantes. Llamó fuertemente la atención que las 9 pacientes con artritis por *Salmonella sp.* tuvieran LES como enfermedad subyacente, por lo que se decidió tratar de determinar si el estado de portador de *Salmonella sp.* era un factor predisponente necesario para el posterior desarrollo de artritis séptica.

#### **MATERIAL Y METODOS**

Para identificar el estado de portador se estudiaron cuatro grupos de pacientes: el primero constituido por 12 pacientes con LES acorde con los criterios modificados del Colegio Americano de Reumatología<sup>145</sup>. La actividad se determinó de acuerdo con los criterios de Chubick<sup>146</sup>. El primer grupo estuvo integrado por pacientes con LES activo y una dosis de prednisona >30 mg/día; el segundo grupo estuvo integrado por 12 pacientes con LES inactivo y con dosis de prednisona inferior a 30 mg/día; de estos 24 pacientes 8 tenían glomerulonefritis proliferativa difusa. El tercer grupo estuvo integrado por 12 pacientes con AR, clasificados de acuerdo con los criterios de Ropes<sup>147</sup>, con dosis de prednisona <10 mg/día. El cuarto grupo, motivo del estudio, estuvo constituido por 7 pacientes con LES y con historia de artritis séptica por *Salmonella sp.* Ninguno de los pacientes de los grupos control,

o de los pacientes con LES e historia de artritis séptica por *Salmonella sp.* había sido esplenectomizado.

Se les efectuó reconocimiento clínico completo, así como las siguientes determinaciones de laboratorio, que incluyeron: biometría hemática completa, velocidad de eritrosedimentación por método de Westergren, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina activado con kaolín, examen general de orina, química sanguínea. Se les realizaron estudios serológicos para sífilis VDRL (*Venereal Disease Reference Laboratory*) y FTA (*Fluorescent Treponemal Antibody*). Con respecto de los anticuerpos antinucleares (AAN), se determinaron por inmunofluorescencia indirecta utilizando células Hep-2 como sustrato (*Antibodies Inc., Davis CA*). Los anticuerpos contra ácido desoxirribonucleico de doble cadena (ADN-ds), se cuantificaron de acuerdo al método de inmunoprecipitación (Farr) utilizando las condiciones descritas por Pincus. Para las determinaciones de factor reumatoide se utilizó nefelometría (se consideró normal menos de 10 unidades relativas de dispersión luminica), y también por medio de la prueba de fijación de látex (Behring, Marburg, West Germany). Las fracciones tercera (C3) y cuarta (C4) del complemento fueron determinadas por inmunodifusión radial (*Research Products, Immunodiffusion plates, Miles*), y CH50 por el método de Mayer modificado de actividad hemolítica.

Las muestras biológicas para el cultivo de *Salmonella sp.* fueron tomadas independientemente del estado de la enfermedad (LES activo o inactivo), de sangre periférica, heces, bilis, médula ósea y absceso glúteo, utilizando técnica estéril cuando se juzgó necesario. Las muestras fueron cultivadas en medio de McConkey-Kauffman. Los coprocultivos fueron realizados con intervalos de 3 días y 3 muestras negativas fueron evidencia suficiente de la negatividad o de erradicación de la infección en ese momento biológico acorde con los criterios del CDC. Los copro y hemocultivos fueron tomados en cuatro ocasiones con intervalos de tres meses; los bilicultivos y las muestras de médula ósea para mielocultivo fueron tomadas por lo menos en dos ocasiones. Las reacciones febriles fueron determinadas por la técnica de Widal.

Para obtener el líquido biliar del contenido duodenal se utilizó una cápsula de Beal<sup>148,149</sup>, que consiste en una cápsula farmacéutica de gelatina (tamaño 00), cubierta en su cara interna por silicón ahulado; dicha cápsula contiene en su interior un hilo de nylon de 1 m. de largo que sale por un orificio en un extremo de la misma. Se fija el extremo del hilo al ángulo nasogeniano y se deglute la cápsula; la gelatina se disuelve en el estómago y queda el extremo del hilo (unido a la bolsa ahulada), la cual llega por medio de movimientos peristálticos al duodeno, donde permanece por espacio de 6 horas (al paciente se le permite tomar solo agua durante este lapso).

Durante las primeras 2 horas el paciente permanece acostado en decúbito derecho para permitir que la cápsula pase a la segunda parte del arco duodenal. Al terminar la prueba, el hilo se retira de la boca; la bolsa ahulada eventualmente se desprende durante este proceso. Por lo general, los últimos 30 cms. del hilo se encuentran impregnados de moco biliar, el cual se exprime bajo condiciones estériles para estudio bacteriológico. Si el hilo no está teñido por el líquido biliar, la alcalinidad del líquido obtenido se considera evidencia suficiente de contenido duodenal.

## RESULTADOS

En los grupos controles con LES clínicamente activo o inactivo, todas las muestras biológicas obtenidas para cultivo de *Salmonella sp.* fueron negativas. En el grupo con AR, solo una paciente tubo bilicultivo positivo para *Salmonella typhi* y reacciones febriles con títulos elevados de anticuerpos; la paciente no tenía historia de cuadro sugestivo de fiebre tifoidea. Todos los pacientes fueron del sexo femenino, con edad promedio de 27 años (18-44). Solo una paciente tenía historia de infección gastrointestinal previa. Ocho de las pacientes presentaron datos de LES activo, y ocho tuvieron datos de glomerulonefritis proliferativa difusa. Todos los pacientes tenían dosis elevada de esteroides (>60 mg de prednisona al día), y 8 recibían ciclofosfamida (CFA), a dosis de 75-150 mg al día). Todos los pacientes desarrollaron la artritis séptica por

*Salmonella sp.* en los primeros 30 días de tratamiento, con CFA: ocho pacientes recibieron antibióticos por infecciones no relacionadas (bronquitis, infección de vías urinarias), en los 2 meses previos al desarrollo de artritis séptica. Las articulaciones más frecuentemente afectadas por *Salmonella sp.* fueron: rodillas (10), codos (4) y tobillos (2). En 2 pacientes se afectaron simultáneamente 2 articulaciones y en un paciente 3 articulaciones. La mayoría de los pacientes presentaron poliartrosis cuando desarrollaron la artritis séptica.

El diagnóstico de artritis séptica por *Salmonella sp.* se estableció de 1 a 25 días después del inicio de los síntomas articulares, con un promedio en el inicio del tratamiento de 12.2 días. Todos los pacientes (a excepción de los 2 que fallecieron debido a sepsis y actividad de la enfermedad), recibieron cloramfenicol 3-4 g/día intravenoso por 8 días, y continuaron con la misma dosis por vía oral por 2 semanas más. Simultáneamente, 4 de las pacientes recibieron trimetoprim con sulfametoxazol (320/1600 mg/día) por 21 días. En los pacientes que desarrollaron osteomielitis, el tratamiento se continuó por más de 8 semanas. Cinco pacientes fueron sometidos a artrotomía por persistencia de la infección con el drenaje cerrado. Una paciente requirió artrodesis por destrucción articular severa y dolor persistente. Cinco pacientes desarrollaron osteomielitis crónica como complicación de la artritis séptica. La osteomielitis estuvo asociada con el retraso

en el diagnóstico. En los 2 pacientes con evolución satisfactoria (sin datos de osteomielitis), el tratamiento específico se administró en los primeros 7 días de evolución de la artritis séptica. Se observó artritis séptica recidivante por *Salmonella enteritidis* en 2 pacientes, con un lapso intermedio de 12 meses o más. En 7 de los 9 pacientes con LES e historia de artritis séptica por *Salmonella sp.* se realizaron los cultivos para investigar el estado de portador. Se cultivó y aisló *Salmonella enteritidis* en 4 pacientes: en los 4 de heces, en 2 de líquido biliar y en 2 de médula ósea. El estado de portador crónico fluctuó de 1 a 6 años. Los títulos elevados de anticuerpos contra antígenos bacterianos estuvieron relacionados con la obtención de *Salmonella sp.* de las diferentes muestras biológicas; estos hallazgos contrastan con la negatividad de las pruebas en los pacientes utilizados como controles. Una paciente (paciente No. 4), presentó artritis séptica poliarticular recidivante, y dos años después del episodio inicial desarrolló absceso glúteo por *Salmonella enteritidis* y colecistitis aguda que se resolvió quirúrgicamente (el cultivo transoperatorio de vesícula desarrolló *Salmonella enteritidis*); el mielocultivo también desarrolló *S. enteritidis*. Se administró tratamiento combinado de cloramfenicol (3 g/24 hrs. por 14 días) y trimetoprim-sulfametoxazol (320/1,600 mg/24 hrs. por 21 días); ocho meses más tarde, y a pesar del tratamiento médico y quirúrgico, tanto el coprocultivo como el mielocultivo fueron

positivos. La paciente falleció de afección a sistema nervioso central. Los 3 pacientes restantes no desarrollaron *Salmonella sp.* en heces, bilis o médula ósea 8 meses después de haber recibido tratamiento combinado.

## DISCUSION

La infección por *Salmonella sp.* en el hombre presenta un amplio espectro de síndromes clínicos que incluyen: fiebre, gastroenteritis aguda, infecciones localizadas y generalizadas por diseminación hematógena; así como del estado de portador transitorio y crónico<sup>5</sup>. Todas las especies del género *Salmonella* son capaces de producir cada uno de estos síndromes clínicos. La infección por *Salmonella sp.* es endémica en los países en vías de desarrollo<sup>3</sup>, aunque en los Estados Unidos de Norteamérica los reportes de infección por *Salmonella sp.* han ido aumentando progresivamente hasta llegar a ser de 40,000 por año<sup>15</sup>. Como se sabe que por cada caso reportado existen aproximadamente 20-40 que no se comunican, se ha calculado que la cifra anual de infecciones varía de 800,000 a 3,700,000; de aquí la importancia de estudiar los factores de riesgo por infección por *Salmonella sp.* en países con enfermedades subyacentes.

La bacteremia por *Salmonella sp.* es más común en niños<sup>41-43</sup> y en pacientes de edad avanzada<sup>58</sup>. Las enfermedades

subyacentes más comunes son anemia de células falciformes, leucemia, enfermedad de Hodgkin y carcinoma en los primeros; y linfoma, leucemia, carcinoma y enfermedad hepática en los últimos<sup>66</sup>. Recientemente se han reportado infecciones por *Salmonella sp.* en pacientes con infección por VIH<sup>67-69</sup>.

En 1985 se reportó que la bacteremia por *Salmonella sp.* era más frecuente en pacientes hospitalizados de Nueva York (Bellevue Hospital) que tenían LES como enfermedad subyacente, que en pacientes hospitalizados por cualquier otra enfermedad subyacente<sup>143</sup>. En 45 pacientes con artritis séptica vistos en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, 9 desarrollaron artritis séptica por *Salmonella enteritidis*, encontrando que todos tenían LES como enfermedad subyacente. Con los resultados del presente estudio, para analizar la frecuencia de estado de portador crónico por *Salmonella enteritidis* en pacientes con LES y antecedentes de cuadro de artritis séptica por *Salmonella sp.*, en cuatro de los siete pacientes estudiados (57%), se logró aislar y cultivar de diferentes muestras biológicas, incluyendo materia fecal, bilis y aspirado de médula ósea, hasta 7 años después del episodio inicial de artritis séptica por *Salmonella sp.* En 2 casos hubo episodios recurrentes de artritis séptica por *Salmonella sp.* con un intervalo mínimo de 12 meses. La frecuencia de estado de portador crónico por *Salmonella sp.* en pacientes con LES e historia de artritis séptica por *Salmonella sp.* difirió

significativamente de la observada en los controles, ya que ninguno de los 24 pacientes con LES y solo 1 de los pacientes con AR (ambos grupos sin historia de artritis séptica por *Salmonella sp.*), mostraron evidencia de ser portadores crónicos de esta bacteria. Es bien conocido que solo del 2 al 4% de los pacientes infectados con *Salmonella typhi* se convierten en portadores crónicos así como que la edad y el sexo son factores determinantes<sup>58</sup>. Ames y Robins (), observaron que solo el 0.3% de los pacientes con menos de 20 años de edad se convierten en portadores crónicos, y que esta proporción aumenta al 10% en pacientes mayores de 50 años; la frecuencia de estado de portador en las mujeres (3.8%), es prácticamente del doble que la encontrada en el hombre (2.1%). Aunque parece ser que el estado de portador crónico por *Salmonella no typhi* es poco frecuente, este hecho no está bien fundamentado ya que solo hay unos cuantos reportes en la literatura al respecto. Musher y Rubenstein (), investigaron la frecuencia de estado de portador por *Salmonella sp.* en Massachusetts de 1960 a 1969 y reportaron que el 0.2% de los pacientes adultos con salmonellosis se convirtieron en portadores, y que el 69% de los portadores fueron mujeres. Por otro lado, Guidi<sup>39</sup>, encontró que el 1.4% de las mujeres y el 0.8% de los hombres infectados se volvieron portadores crónicos. En un análisis que valoró 4'086,753 sujetos asintomáticos de 25 estudios en países desarrollados, la tasa

de estado de portador crónico fue de 0.12%; mientras que en la valoración de 20 estudios de países en vías de desarrollo que incluyó 102,311 sujetos asintomáticos, la tasa del estado de portador crónico fue de 1.8%, casi 12 veces mayor que la observada en países desarrollados. En la mayor parte de los pacientes portadores de *Salmonella sp.* se desconoce la localización del foco infeccioso; los sitios que se han mencionado como responsables son: vesícula biliar, médula ósea, tracto intestinal, linfonodos mesentéricos, anomalías del tracto urinario, hígado e infección pulmonar crónica<sup>14,65</sup>. En los pacientes con LES del presente estudio, los focos infecciosos no difirieron de los ya previamente reportados para *Salmonella sp.*, ya que se cultivó *S. enteritidis* de heces, bilis y médula ósea. Por analogía con lo que sucede en los portadores crónicos de *Salmonella typhi*, es de esperarse que el 80% de los portadores con *Salmonella sp.* tengan como sitio de localización bacteriana la vesícula biliar, y curen con la colecistectomía, con aumento hasta del 95% de curación cuando se efectúe tratamiento combinado (quirúrgico y antimicrobianos), aunque hay reportes de resultados contradictorios y no tan satisfactorios. Los 4 pacientes portadores crónicos de *Salmonella enteritidis* y la paciente con AR del presente estudio, recibieron tratamiento médico combinado por un lapso no menor de 3 semanas; cuatro se negativizaron por un lapso no menor de 2 años (3 casos de

LES y la paciente con AR), y solamente una paciente con LES persistió con cultivos positivos en médula ósea y en heces. De nuestro conocimiento, no hay estudios previos acerca del estado de portador de *Salmonella sp.* en LES ni en ninguna otra enfermedad del tejido conectivo. La alta frecuencia de bacteremia por *S. enteritidis* en esta enfermedad, la mayor incidencia de artritis séptica por *Salmonella sp.*, y la alta frecuencia de focos crónicos de infección, apoyan el concepto de que estos pacientes tienen un alto riesgo de convertirse en portadores crónicos de esta bacteria. Los factores que predisponen a los pacientes con LES para ser portadores crónicos de *Salmonella enteritidis* se pueden inferir parcialmente:

**A)** el tratamiento de la enfermedad compromete directamente los mecanismos inmunológicos de defensa; Bowen ha demostrado que la administración de cortisona a ratones disminuye la resistencia a la infección por *Salmonella typhimurium*<sup>150</sup>, y adicionalmente Hammond reportó que el tratamiento con mostaza nitrogenada hace más susceptible a los ratones a infección por *S. enteritidis*<sup>151</sup>. Estos hallazgos en los pacientes con LES apoyan estas observaciones experimentales, ya que todos los pacientes se encontraban en tratamiento con prednisona, y todos desarrollaron la artritis séptica antes de cumplir 30 días de haber iniciado el tratamiento con CFA.

**B)** Además de la prednisona y la CFA, la glomerulonefritis proliferativa difusa parece ser un factor predisponente para desarrollar artritis séptica por *Salmonella sp.*, ya que 8 de las 9 pacientes tenían este tipo de lesión renal. La asociación de salmonelosis y glomerulonefritis en LES ha sido reportada previamente, así como en un brote de infección por *Salmonella enteritidis* en pacientes urémicos y en pacientes receptores de trasplante renal<sup>152,153</sup>.

**C)** La administración inespecífica e indiscriminada de antibióticos, así como el esquema incompleto de los mismos, constituye un factor de riesgo reconocido para la diseminación de focos de infección crónica<sup>154</sup>; de hecho, 8 de las pacientes los recibieron poco antes de la artritis séptica.

**D)** El hecho reconocido que los pacientes con LES se encuentren inmunológicamente comprometidos, los hace especialmente susceptibles a infecciones por *Salmonella sp.* La *Salmonella sp.* es un organismo intracelular que requiere de una función adecuada del sistema reticuloendotelial (SRE); por lo menos en animales de experimentación, y el desarrollo de la infección por *Salmonella sp.* depende de la actividad fagocítica del hígado y del bazo. La integridad del sistema fagocítico mononuclear para erradicar la infección del huésped<sup>155</sup>. Por otro lado, la depuración de eritrocitos sensibilizados con IgG y marcados con Cr51 está disminuida en los pacientes con LES por el bloqueo de receptores Fc por complejos inmunitarios

circulantes, y por la disminución de receptores eritrocitarios de C3b<sup>156</sup>. Así, la alteración de la función del SRE en pacientes con LES, los hace vulnerables a la diseminación de *Salmonella sp.*

E) Los pacientes con enfermedad celiaca, anemias de células falciformes<sup>157</sup>, colitis ulcerativa y neoplasias, son enfermedades asociadas a hipoesplenismo con susceptibilidad aumentada a infección grave por *Salmonella sp.*, tal y como ocurre en LES<sup>158,159</sup>.

F) Finalmente, se ha postulado que la bacteremia por *Salmonella sp.* es mas frecuente en pacientes con enfermedades que cursan con hemólisis; Kaye ha demostrado la relación experimental existente entre hemólisis y el desarrollo de septicemia por *Salmonella typhimurium* en ratones<sup>160</sup>; en este contexto, es importante señalar que 3 de nuestros pacientes tuvieron evidencia clínica de hemólisis durante los períodos de actividad del LES. Con respecto a la respuesta inmune del paciente con enfermedad drepanocítica e infección, la evidencia se ha acumulado en el hecho de que la función fagocítica está alterada a diferentes niveles: hemólisis, eritrofagocitosis, deficiencia en la capacidad de opsonización, asplenia funcional, así como alteraciones en la vía alterna de activación del complemento.

En la anemia de células falciformes y en el LES existe una mayor frecuencia de bacteremia por *Salmonella sp.*<sup>161</sup>, y en

ambos grupos de pacientes, la artritis séptica y la osteomielitis pueden ser el desenlace final de este tipo de infección. Es interesante señalar que ambas enfermedades tienen un denominador común que las hace susceptibles a estas infecciones, ya que en ambas se ha demostrado disminución de la capacidad opsonizante del suero dependiente de opsoninas termolábiles de la vía alterna del complemento.

#### **COROLARIO**

Podemos concluir que la prevalencia de artritis por *Salmonella* sp. es baja, mas frecuente en grandes articulaciones de miembros inferiores con buen pronóstico en inmunocompetentes. En pacientes inmunocomprometidos (VIH+, LES, neoplasia), presenta un comportamiento agresivo si no es diagnosticada oportunamente, con presencia de osteomielitis e incapacidad funcional, pudiendo requerir manejo quirúrgico. Los datos son insuficientes para evaluar cual es el tipo de manejo óptimo con el fin de evitar recidivas, aunque los pacientes con inicio temprano requirieron cursos mas cortos de antibioticoterapia. Las cefalosporinas de tercera generación y quinolonas constituyen el tratamiento de elección, por vía parenteral durante 2-4 semanas. Se deben realizar artrocentesis repetidas, incluso 3 veces o mas por día, necesarias para remover el líquido purulento. El tratamiento quirúrgico está indicado si la articulación no puede ser fácilmente puncionada (cadera), sospecha de afección ósea,

infección en articulación protésica o falta de descenso leucocitario en líquido sinovial.

De los hallazgos originales reportados en el presente trabajo, se puede concluir que en las áreas endémicas de salmonellosis se debe investigar el estado de portador crónico de *Salmonella sp.* en pacientes con LES, con objeto de administrar tratamiento antibiótico combinado, antes de proceder el tratamiento con inmunodepresores para controlar la actividad de la enfermedad. De esta manera, se evitarán complicaciones graves que son potencialmente invalidantes y que ponen en peligro la vida del paciente.

**Tabla 1. Artritis séptica por *Salmonella* sp. en pacientes con LES.**

Paciente	Edad/Género	Articulación afectada	Salmonella aislada de liq sinovial	Enfermedad subyacente	Tratamiento	Evolución
1	29/F	Rodilla	enteritidis B	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Osteomielitis crónica
2	25/F	Rodilla	enteritidis B	LES inactivo Nefropatía	Prednisona Ciclofosfamida	Osteomielitis Crónica
3	18/F	Tobillo Rodilla	enteritidis B	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Osteomielitis Crónica
4	22/F	Tobillo Rodilla Codo	enteritidis A	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Osteomielitis Crónica
5	25/F	Codo Rodilla	enteritidis B	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Falleció
6	25/F	Codo	enteritidis B	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Osteomielitis Crónica
7	29/F	Rodilla	enteritidis B	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Curación
8	38/F	Rodilla	enteritidis B	LES activo	Prednisona Azatioprina	Curación
9	21/F	Rodilla	enteritidis A	LES activo	Prednisona Ciclofosfamida	Falleció

**Tabla 2.** Estado de portador cróniuco de *Salmonella sp.* en pacientes con LES e historia de artritis séptica.

Paciente	Portador crónico	Coprocultivo	Hemocultivo	Bilcultivo	Mielocultivo	Reacción de Widal	Cultivo	Cultivo meses tratamiento
1	18	<i>S. enteritidis</i> (2 cultivos)	Negativo (N = 3)	Klebsiella Yersinia	Negativo	O 1:160 H 1:640 A 1:320 B 1:320		Negativo
4	22	<i>S. enteritidis</i> (6 cultivos)	Negativo (N = 3)	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>	O 1:160 H 1:320 A 1:320 B 1:320	Absceso glúteo	Negativo
6	84	<i>S. enteritidis</i> (4 cultivos)	Negativo (N = 3)	Negativo	Negativo	O 1:320 H 1:640 A 1: 80 B 1: 80		Mielocul negativo
8	46	<i>S. enteritidis</i> (2 cultivos)	Negativo (N = 3)	<i>Salmonella enteritidis</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>	O 1:320 H 1:320 A 1:160 B 1: 80		Negativo

## REFERENCIAS

- 1.- Lorraine S, Smith A. In: *Microbiology and Pathology*. Mosby Ed., Saint Louis 1972. pp 202-8.
- 2.- Davis B. En: *Tratado de Microbiología*. Ed. Salvat México, 1978. pp 797-801.
- 3.- Kumate J. En: *Manual de Infectología*. Ediciones Médicas Hospital Infantil "Federico Gómez", México, 1980. pp 45-55.
- 4.- Calderón Jaimes E. En: *Infectología*. Ed Méndez Cervantes, México, 1976. pp 279-54.
- 5.- Blaser MJ, Newman LS: A review of human salmonellosis: I Infective dose. *Rev Infect Dis* 1982;4:1096-106.
- 6.- Petersdorf H. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Twelfth Ed McGraw Hill Ed, Philadelphia 1990. pp. 957-61.
- 7.- Wingaarden JB In:Wynngaarden JB, Smith LJ eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 17th Ed Philadelphia, WB Saunders, 1985. pp. 1587-9.
- 3.- Guevara L: Salmonelosis. Primera parte. *Rev Fac Med Mex* 1981 Mayo:17-31.
- 9.- Fanta E: Fiebres tíficas. *Infectología* 1981;3:203-11.
- 10.- Galanos C: Newer aspects of the chemistry and biology of bacterial lipopolysaccharides, with special reference to their lipid A component. *Biochem Lip* 1977;11(14):225-46.
- 11.- Chalker RB, Blaser MJ: A review of human salmonellosis: III Magnitude of *Salmonella* infection in the United States. *Rev Infect Dis* 1988;10:111-24.

- 12.- Meléndez M; Inmunidad en fiebre tifoidea. *Bol Of Sanit Panam* 1982;92:85-91.
- 13.- De la Cruz R: Pared celular de bacterias Gram negativas. *Infectología* 1982;4:675-82.
- 14.- Morrison D: The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol* 1978;93:527-32.
- 15.- Cohen JI, Bratlett JA, Corey GR: Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* Infections. *Medicine* 1987;66:349-88.
- 16.- Buchwald D,S, Blaser MJ: A Review of human salmonellosis: II Duration of excretion following infection with non typhi *Salmonella*. *Rev Infect Dis.* 1982;4:1096-104.
- 17.- Hornick RB: *Salmonella* infections other than typhoid fever. In: Wyngaarden JB, Smith LJ eds. *Cecil Textbook of Medicine*, 17th Ed. Philadelphia, WB Saunders 1985. pp 1589-92.
- 18.- Mendoza Hernández P: Experiencias bacteriológicas, clínicas y terapéuticas en 1,676 casos de fiebre tifoidea. *Gac Med Mex* 1979;115:307-17.
- 19.- Klotz S: Typhoid fever: *Arch Intern Med* 1984;144:533-7.
- 20.- *Salmonella* isolates-United States, 1982. *MMWR* 1983;32:598-600.
- 21.- Vogelsang TM, Boe J: Temporary and chronic carriers of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi B*. *J Hyg (Lond)* 1948;46:252-61.
- 22.- Bille B, Melbin T, Nordbring F: An extensive outbreak of gastroenteritis caused by *Salmonella newport*. I. Some observations on 745 known cases. *Acta Med Scand* 1964;175:557-67.

23.- Communicable Disease Surveillance Centre (Public Health Laboratory Service) and the Communicable Diseases Unit (Scotland). Persistent excretion of salmonellas. *Br Med J* 1978;2:509.

24.- Rubenstein AD, Feemster RF, Smith HM: Salmonellosis as a public health problem in wartime. *Am J Public Health* 1944;34:841-53.

25.- Dixon JMS: Effect of antibiotic treatment on duration of excretion of *Salmonella typhimurium* by children. *Br Med J* 1965;2:1343-5.

26.- Clementi KJ: Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of carriers of *Salmonella sp.* *J Infect Dis* 1973;128:S367-42.

27.- Bailey GK, Fraser PK, Ward CP, Bouttell G, Kinnear E: Enteritis due to *Salmonella panama* from infected ham. *J Hyg (Lond)* 1972;70:113-9.

28.- Kazemi M, Gumpert TG, Marks MI: A controlled trial comparing sulfamethoxazole, trimethoprim, ampicillin and no therapy in the treatment of *Salmonella* gastroenteritis in children. *J Pediatr* 1973;83:645-50.

29.- Abrams IF, Cochran WD, Holmes LB, Marsh EB, Moore JA: A *Salmonella newport* outbreak in a premature nursery with a one-year follow-up. Effect of ampicillin following bacteriologic failure to response to kanamycin. *Pediatrics* 1966;37:616-23.

30.- Van Schothorst M, Beckers HJ: Persistent excretion of *Salmonella* (letter). *Br Med J* 1978;4:1301.

31.- MacDonald WB, Friday F, McEacharn M: The effect of chloramphenicol in *Salmonella enteritis* of infancy. *Arch Dis Child* 1954;29:238-41.

32.- Bessudo D, Duarte AH, Bucio R: Rifampycin in eradication of *Salmonella* from the intestinal tract. *Chemotherapy* 1972;17:71-8.

33.- Rosenstein BJ: Salmonellosis in infants and children. Epidemiologic and therapeutic considerations. *J Pediatr* 1967;70:1-7.

34.- Brown WG, Martin GK, Taylor AW: An outbreak of food poisoning in an urban hospital. *Can J Public Health* 1958;49:95-100.

35.- Gotoff SP, Boring JR, Lepper MH: An epidemic of *Salmonella saint-paul* infections in a convalescent home. *Am J Med Sci* 1966;251:16-22.

36.- Lennox M, Harvey RWS, Thompson S: An outbreak of food poisoning due to *Salmonella typhi-murium* with observations on the duration of infection. *J Hyg (Lond)* 1954;52:311-4.

37.- McCullough NB, Eisele CW: Experimental human salmonellosis. I. Pathogenicity of strains of *Salmonella meleagridis* and *Salmonella anatum* obtained from spary-dried whole egg. *J Infect Dis* 1951;88:278-89.

38.- Grant J: Human salmonellosis. *Medical Officer* 1951;85:117-9.

39.- Guidi E: Osservazioni sui portatori sani di salmonelle in Provincia di Ferrara nel 1975. *Ann Sclavo* 1978;20:53-63.

40.- McCullough NB, Eisele CW: Experimental human salmonellosis III. Pathogenicity of strains of *Salmonella newport*, *Salmonella derby* and *Salmonella bareilly* obtained from spray-dried whole-egg. *J Infect Dis* 1951;89:209-13.

41.- Kazemi M, Guimpert G, Marks MI: Clinical spectrum and carrier state of nontyphoidal salmonella infections in infants and children. *Can Med Assoc J* 1974;110:1253-7.

42.- Szanton VL: Epidemic salmonellosis. A 30-month study of 80 cases of *Salmonella oranienburg* infection. *Pediatrics* 1957;20:794-808.

43.- Shroeder SA, Aserkoff B, Brachmen PS. Epidemic salmonellosis in hospitals and institutions. A five-year review. *N Engl J Med* 1968;279:674-8.

44.- Poole PM, Ardley J: Description of twenty cases of *Salmonella enteritidis* infection. *Monthly Bulletin of the Ministry of Health and Public Health Laboratory Service* 1958;17:147-54.

45.- Leeder PS: An epidemic of *Salmonella panama* infections in infants. *Ann NY Acad Sci* 1956;66:54-60.

46.- Smith ER, Badley BWD: Treatment of *Salmonella enteritis* and its effect on the carrier state. *Can Med Assoc J* 1971;104:1004-6.

47.- Mosher WE Jr, Wheeler SM, Chant HL, Hardy AV: Studies of the acute diarrheal diseases. V. An outbreak due to *Salmonella typhi murium*. *Public Health Rep* 1941;56:2415-26.

48.- Silverstolpe L, Plazilkowski U, Kjellander J, Vahne G: An epidemic among infants caused by *Salmonella muenchen*. *J Appl Bacteriol* 1961;24:134-42.

49.- Sharp JCM: Convalescent excretion of *Salmonellae* and *Shigellae*. *Health Bull (Edinbr)* 1970;28:19-22.

50.- Pettersson T, Klemola E, Wager O: Treatment of acute causes of *Salmonella* infection and *Salmonella* carriers with ampicillin and neomycin. *Acta Med Scand* 1964;175:185-90.

51.- Thomas MEM, Mogford HE: Salmonellosis in general practice. Observations of cases and their households in Enfield. *J Hyg (Lond)* 1970;68:663-71.

52.- Van Schothorst M, Husiman J, van Os M: *Salmonella*-onderzoek in Huishoudens met *Salmonellose* bij Zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1978;122:1121-5.

53.- Hauschild AHW, Bryan FL: Estimate of cases of food and waterborne illness in Canada and the United States. *J Food Protect* 1980;43:435-40.

54.- Cohen ML, Fontaine RE, Pollard RA, Von Allmen SD, Vernon TM, Gangarosa EJ: An assessment of patient related economic costs in an outbreak of salmonellosis. *N Engl J Med* 1978;299:459-60.

55.- Garbat AL: Typhoid carriers and typhoid immunity. *Monographs of the Rockefeller Institute of Medical Research* 1982;16:24-9.

56.- McCall CE, Sanders WE, Boring JR, Brachman PS, Wikingsson M: Delineation of chronic carriers of *Salmonella derby* within an institution for incurables. *Antimicrob Agentss Chemother* 1965;1964:717-21.

57.- Members of the Association for the Study of Infectious Disease. Effect of neomycin in non-invasive *Salmonella* infections of the gastrointestinal tract. *Lancet* 1970;2:1159-61.

58.- Musher DM, Rubenstein AD: Permanent carriers of non-typhosa *Salmonellae*. *Arch Intern Med* 1973;132:869-72.

59.- Vogelsang TM: The campaign against typhoid and paratyphoid B in western Norway. Results of cholecystectomy. *J Hyg (Lond)* 1964;62:443-9.

- 60.- Tynes BS, Utz JP: Factors influencing the cure of *Salmonella* carriers. *Ann Intern Med* 1962;57:871-82.
- 61.- Dinbar A, Altmann G, Tulciunsky DB: The treatment of chronic biliary *Salmonella* carriers. *Am J Med* 1969;47:236-42.
- 62.- Baine WB, Gangarosa EJ, Bennet JV, Barker WH Jr: Institutional salmonellosis. *J Infect Dis* 1973;128:357-60.
- 63.- Main RG: Treatment of the chronic alimentary enteric carrier. *Br Med J* 1961;1:328-33.
- 64.- Perkins JC, Devetski RL, Dowling HF: Ampicillin in the treatment of *Salmonella* carriers. *Arch Intern Med* 1966;118:528-33.
- 65.- Reiss-Levy E, Isaacs F, Tully M, Clark E: Chronic pulmonary infection with *Salmonella typhimurium*. *Med J Aust* 1980;2:674-5.
- 66.- Wolfe WS, Armstrong D, Louria DB, Blevins A: Salmonellosis in patients with neoplastic disease. A review of 100 episodes at Memorial Cancer Center over a 13-year period. *Arch Intern Med* 1971;128:546-54.
- 67.- Sperbey SJ, Schlepner LJ: Salmonellosis during infection with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987;9:925-34.
- 68.- Hughes RA, Rowe IF, Shanson D, Keat ACS: Septic bone and muscle infections associated with human immunodeficiency virus infection. *Br J Rheumatol* 1992;31:381-8.
- 69.- Louthrenoo W: *Salmonella* septic arthritis in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Rheumatol* 1993;20:1454-5.

70.- Thomson S: The numbers of pathogenic bacilli in faeces in intestinal diseases. *J Hyg (Lond)* 1954;52:67-70.

71.- McCall CE, Martin WT, Boring JR: Efficacy of cultures of rectal swabs and faecal specimens in detecting *Salmonella* carriers; correlation with numbers of *Salmonella* sp. excreted. *J Hyg (Lond)* 1966;64:261-9.

72.- Chattopadhyay B, Pilfold JN: The effect of prolonged incubation of selenite F broth on the rate of isolation of *Salmonella* from faeces. *Med Lab Sci* 1976;33:191-4.

73.- Fraga A, Lavallo C: *Salmonella* Arthritis. In: Espinoza L, Goldenberg L, eds. *Infections in the rheumatic diseases*. Orlando, Flo. Grune & Stratton Inc., 1988. pp. 27-30.

74.- Berglof FE: Arthritis and intestinal infection. *Acta Rheum Scand* 1963;9:141-9.

75.- Vartiainen J, Hurri L. Arthritis due to *Salmonella typhimurium*. Report of 12 cases of migratory arthritis in association with *Salmonella typhimurium* infection. *Acta Med Scand* 1964;175:771-6.

76.- Warren CPW: Arthritis associated with *Salmonella* infection. *Ann Rheum Dis* 1970;29:483-7.

77.- Friis J, Svejgaard A: *Salmonella* arthritis and HL-A27. *Lancet* 1974;1:1350.

78.- Rynes RI, Volastro PS, Bartholomew LE: Exacerbation of B27 positive spondyloarthropathy by enteric infections. *J Rheumatol* 1984;11:96-7.

79.- Aho K, Ahvonen P, Lassus A, Sievers, Tiilikainen A: A HL-A27 in reactive arthritis following infection. *Ann Rheum Dis* 1974;17:521-4.

80.- Hakansson U, Eitrem R, Low B, Winblad S: Hla-antigen B27 in cases with joint affections in an outbreak of salmonellosis. *Scand J Infect Dis* 1976;8:245-8.

81.- Hannu TJ, Leirisalo-Repo M: Clinical picture of reactive *Salmonella* arthritis. *J Rheumatol* 1988;15:1668-71.

82.- Manicourt DH, Orloff S: Immune complexes in polyarthritis after *Salmonella* gastroenteritis. *J Rheumatol* 1981;8:613-20.

83.- Levine J, Honig PJ, Boyle T: *Salmonella* reactive arthritis: Clues to diagnosis. *J Pediatr* 1979;94:596-7.

84.- Naidu P, Satyavathi S: *Salmonella* species at aberrant sites: A review. *Ind J Med Sci* 1974;28:149-51.

85.- Trull AK, Eastmond CJ, Panayi GS, Reid TMS: *Salmonella* reactive arthritis: serum and secretory antibodies in eight patients identified after a large outbreak. *Br J Rheumatol* 1986;25:13-9.

86.- Mnaymneh W: *Salmonella* spondylitis. Report of 2 cases. *Clin Orthop* 1977;126:235-8.

87.- Osteomyelitis, septic arthritis and soft tissue infection: the organisms. In *Diagnosis of bone and joint disorders*. Resnick D, Niwayama G eds. WB Saunders Company Philadelphia 1981. pp 2154-237.

88.- Amundsen TR, Siegel MJ, Siegel BA: Osteomyelitis and infarction in sickle cell hemoglobinopathies: differentiation by combined technetium and gallium scintigraphy. *Radiology* 1984;153:807-12.

89.- Brooks DJ, Cant AJ, Lambert HP, Wansbrough-Jones MH: Recurrent *Salmonella* septicemia with aortitis, osteomyelitis and psoas abscess. *J Infect* 1983;7:158-68.

90.- Paget J: On some of the sequels of typhoid fever. *St. Bartholomew's Hosp Reports* 1876;12:1-4.

91.- Murphy JB: Bone and joint disease in relation to typhoid fever. *Surg Gynecol Obstet* 1916;23:119-43.

92.- Saphra I, Winter JW: Clinical manifestations of salmonellosis in man. An evaluation of 7,779 human infections identified at the New York *Salmonella* Center. *N Engl J Med* 1957;256:1128-34.

93.- Hodges FJ, Holt JF, Jacox HW, Collins VP. Editorial comments. In: *Yearbook of radiology*. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1957, pp 89-90.

94.- Hook EW, Campbell CG, Weens HS, Cooper GR: *Salmonella* osteomyelitis in patients with sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1957;257:403-7.

95.- Adeyokunnu AA, Hendrickse RG: *Salmonella* osteomyelitis in childhood. A report of 63 cases seen in Nigerian children of whom 57 had sickle cell anemia. *Arch Dis Child* 1980;55:175-84.

96.- Diggs LW: Bone and joint lesions in sickle cell disease. *Clin Orthop* 1967;52:119-43.

97.- Barrett-Connor E: Bacterial infection and sickle cell anemia. An analysis of 250 infections in 166 patients and a review of the literature. *Medicine* 1971;50:97-112.

98.- Specht EE: Hemoglobinopathic *Salmonella* osteomyelitis: Orthopedic aspects. *Clin Orthop Rel Res* 1971;79:110-8.

99.- Weiss H, Katz S: *Salmonella* paravertebral abscess and cervical osteomyelitis in sickle.thalassemia disease. *South Med J* 1970;63:339-41.

100.- White G, Meynell MJ: Paratyphoid C osteomyelitis of the tibia. *Lancet* 1956;1:362-3.

101.- Constant E, Green RL, Wagner DK: *Salmonella* osteomyelitis of both hands and the hand-foot syndrome. *Arch Surg* 1971;102:148-51.

102.- Ebrahim G, Greech P: *Salmonella* osteomyelitis in infants. *J Bone Joint Surg* 1966;48B:350-3.

103.- Meyers BR, Berson BL, Gilbert M, Hirschman SZ: Clinical patterns of osteomyelitis due to gram-negative bacteria. *Arch Intern Med* 1973;131:228-33.

104.- Miller GAH, Ridley M, Medd WE: Typhoid osteomyelitis of the spine. *Br Med J* 1963;1:1068-9.

105.- Ortiz-Neu C, Marr JS, Cherubin CE, Neu HC: Bone and joint infections due to *Salmonella*. *J Infect Dis* 1978;138:820-8.

106.- Achard C, Bensaude R: Infections paratyphoidiques. *Société Médicale des Hopitaux de Paris Bulletins et Memoires* 1896;13:820-56.

107.- Saphra Y, Winter JW: Clinical manifestations of salmonellosis in man. An evaluation of 7,779 human infections identified at the New York Salmonella Center. *N Engl J Med* 1957;256:1128-34.

108.- Selingman E, Saphra Y, Wassermann M: *Salmonella* infections in man. An analysis of 1,000 cases bacteriologically identified by the New York *Salmonella* Center. *Am J Hyg* 1943;38:226-49.

109.- Selingman E, Saphra Y, Wasserman M: *Salmonella* infections in man. A second series of 2,000 human infections recorded by the New York *Salmonella* Center. *J Immunol* 1946;54:69-87.

110.- David JR, Black RL: *Salmonella* arthritis. *Medicine* 1960;39:385-403.

111.- Asmar BI, Dajani AS: Ampicillin-chloramphenicol interaction against enteric gram-negative organisms. *Pediatr Infect Dis* 1983;2:39-42.

112.- Brodie TD, Ehresmann GR: *Salmonella dublin* arthritis: An initial case presentation. *J Rheumatol* 1983;10:144-6.

113.- Carroll WL, Balistreri WF, Brillì R, Parish RA, Greenfeld DJ: Spectrum of *Salmonella* associated arthritis. *Pediatrics* 1981;68:717-20.

114.- Case Records of Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1968;278:441-50.

115.- Cheng N, Mulier JC: *Salmonella* osteomyelitis in total hip replacement. A case report of hematogenous infection from gastrointestinal tract. *Arch Orthop Traumat Surg* 1982;99:281-3.

116.- Ebrahim G, Greech P: *Salmonella* osteomyelitis in infants. *J Bone Joint Surg* 1966;48B:350-3.

117.- Gordon HS, Hoffman SJ, Schultz A, Lomborg F: Serous arthritis of the knee joint. Report of a case caused by *Salmonella*

*typhosa* and *Salmonella montevideo* in a child. *JAMA* 1949;141:460-1.

118.- Habermann ET, Friedenthal RB: Septic arthritis associated with avascular necrosis of the femoral head. *Clin Orthop* 1978;134:325-31.

119.- Koshi G: Uncommon manifestations of *Salmonella* infections. *Ind Med Res* 1976;64:314-21.

120.- Langenskiold A, Riska EB: Haematogenous *Salmonella* infection around a metal hip endoprosthesis. *Acta Orthop Scand* 1967;38:220-5.

121.- Lovy MR, Ryan PFJ, Hughes GRV: Concurrent systemic lupus erythematosus and salmonellosis. *J Rheumatol* 1981;8:605-12.

122.- May ARL: *Salmonella* arthritis from a tortoise. *Br J Clin Pract* 1975;29:217.

123.- Mussche MM, Lameire NH, Ringoir SMG: *Salmonella typhimurium* infections in renal transplantation patients. Report of five cases. *Nephron* 1975;15:143-50.

124.- Palmer DW, Ellman MH: Septic arthritis and Reiter's syndrome in sickle cell disorders. Case report and implications for management. *South Med J* 1976;69:902-4.

125.- Rae S, Webley M, Snaith ML: *Salmonella typhimurium* arthritis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehab* 1977;16:150-1.

126.- Roberts AR, Hillburg LE: Sickle cell disease with *Salmonella* osteomyelitis. *J Pediatr* 1958;52:170-5.

127.- Shiota K, Miki F, Kanayama Y, *et al.*: Suppurative coxitis due to *Salmonella typhimurium* in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1981;40:312-4.

128.- Swaak ALG, Van Soesbergen RM, van der Korst JK: Arthritis associated with *Salmonella* Infection. *Clin Rheumatol* 1982;1:275-9.

129.- Talbot JM, Hunt JA: Infection of bone and joint by *Salmonellae*. *Br Med J* 1957;2:1095-6.

130.- Vinke TH, Downing HG: *Salmonella* infection involving knee joint: Report of a case. *J Bone Joint Surg* 1947;29:232-3.

131.- Warren CPW: Arthritis associated with *Salmonella* infection. *Ann Rheum Dis* 1970;29:483-7.

132.- Westerlund NC, Bierman AH: Salmonellosis: report of an unusual case. *Am J Clin Pathol* 1970;53:92-4.

133.- Medina F, Fraga A, Lavalle C: *Salmonella* septic arthritis in systemic lupus erythematosus. The importance of chronic carrier state. *J Rheumatol* 1989;16:203-8.

134.- Sharam F, Akbarian M, Davatchi F: *Salmonella* infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:55-9.

135.- Kraus A, Guerra-Bautista G, Alarcón-Segovia D: *Salmonella arizona* arthritis and septicemia associated with rattlesnake ingestion by patients with connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1991;18:1328-31.

136.- Hellman DB, Petri M, Whiting-O'Keefe Q: Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66:341-348.

137.- Philips R, Lomnitzer R, Wade AA, Rabson AR: Defective monocyte function in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1985;34:69-76.

138.- Jasin HE, Orozco JH, Ziff M: Serum heat-labile opsonins in SLE. *J Clin Invest* 1974;53:343-353.

139.- Ginzler E, Diamond H, Kap'lan D, Weiner M, Schlesinger, Seleznick M: Computer analysis of factor influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1978;21:37-44.

140.- Guthaner DF, Stathers GM: *Salmonella typhimurium* septicemia complicating disseminated lupus erythematosus. *Med J Aust* 1969;2:1156-1158.

141.- Lovy MR, Ryan PFJ, Hughes GRV: Concurrent systemic lupus erythematosus and Salmonellosis. *J Rheumatol* 1981;8:605-612.

142.- Frayha RA, Jizi I, Saadeh G: *Salmonella typhimurium* bacteriuria. An increased infection rate in systemic lupus erythematosus. *Arch Int Med* 1985;145:645-647.

143.- Abramson S, Kramer SB, Radin A, Holzman R: *Salmonella* bacteremia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1985;28:75-79.

144.- Fraga A, Loyo E, Bravo G, *et al.*: Artritis sépticas agudas. *Cirugía y Cirujanos* 1984;52:313-319.

145.- Tan EM, Cohen AS, Fries JF, *et al.*: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-1277.

146.- Chubick A, Sontheimer RD, Gillian JN, Ziff M: An appraisal tests for native DNA antibodies in connective tissue diseases. *Ann Int Med* 1978;89:186-192.

- 147.- Ropes MW, Bennett EA, Cobb S, *et al.*: Revision of diagnostic criteria of rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 1958;9:175-176.
- 148.- Beal CB, Viens P, Grant RGL, Hughes JM: A new technique for sampling duodenal contents. *Am J Trop Med Hyg* 1970;19:349-352.
- 149.- Bezjak B: Evaluation of a new technique for sampling duodenal contents in parasitological diagnosis. *Am J Dig Dis* 1972;17:848-850.
- 150.- Bowen ST, Gowen JW, Tauber OE: Cortisone and mortality in mouse typhoid. Effect of hormone dosage and times of infection. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;94:476-483.
- 151.- Hammond CW, Tompkins M, Miller CO: Occurrence of generalized infection of enteric origin in mice poisoned with nitrogen mustard. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;82:137-142.
- 152.- Feinfeld DA, Cherubin CE, Carvounis G, *et al.*: An outbreak of *Salmonella enteritidis* and septicemia in a population of uremic patients. *Arch Int Med* 1980;140:943-945.
- 153.- Samra Y, Shaked Y, Maser MK: Nontyphoid salmonellosis in renal transplant recipients: Report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1986;8:431-440.
- 154.- Rosenthal SL: Exacerbation of *Salmonella enteritidis* due to ampicillin. *N Engl J Med* 1969;280:147-148.
- 155.- Bowring CS, Class HI, Lewis SM: Rate of clearance by the spleen of heat-damaged erythrocytes. *J Clin Pathol* 1976;29:852-854.
- 156.- Svensson B: Monocyte in vitro function in SLE. *Scand J Rheumatol (suppl)* 1980;31:29-41.

**157.-** Ryan FP, Smart RC, Holdsworth CD, *et al.*: Hyposplenism in inflammatory bowel disease. *Gut* 1978;19:50-55.

**158.-** Dillon AM, Stein HB, English RA: Splenic atrophy in systemic lupus erythematosus. *Ann Int Med* 1982;96:40-43.

**159.-** Foster PN, Hardy GJ, Losowsky MS: Fatal *Salmonella* septicaemia in a patient with systemic lupus erythematosus and splenic atrophy. *Br J Clin Practice* 1984;38:434-435.

**160.-** Kaye D, Gill FA, Hook EW: Factors influencing host resistance to *Salmonella* infections: the effects of hemolysis and erythrophagocytosis. *Am J Med Sci* 1967;254:205-216.