



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“BACTERIEMIA POR *SALMONELLA NO TYPHI* EN PACIENTES DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: REVISIÓN DE 3 AÑOS (2011-
2014)”.**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

NANCY EVELYN AGUILAR GÓMEZ

TUTOR :

DR. NAPOLEÓN GONZALEZ SALDAÑA

MÉXICO, D.F.

2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



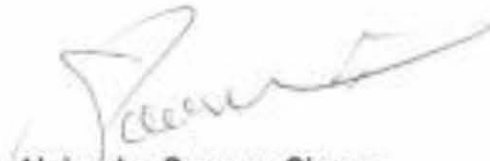
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**"BACTERIEMIA POR SALMONELLA NO TYPHI EN PACIENTES
DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: REVISIÓN DE 3
AÑOS (2011-2014)".**



**Dr. Alejandro Serrano Sierra
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**



**Dra. Rosaura Rosas Vargas
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**Dr. Manuel Enrique Flores Landero
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**Dr. Napoleón González Saldaña
TUTOR DE TESIS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

INDICE

1. ANTECEDENTES	3
1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	3
1.2 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.3 FISIOPATOLOGÍA	6
1.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	8
1.5 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE	9
1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	9
1.7 TRATAMIENTO	10
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
3. JUSTIFICACIÓN	12
4. OBJETIVOS	13
4.1 GENERALES:	13
4.2 ESPECÍFICOS:	13
5. MATERIAL Y MÉTODO	13
5.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	13
5.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	14
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	14
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	14
5.3 EXPLICACIÓN DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS QUE PARTICIPARÁN EN LA INVESTIGACIÓN:	14
5.4 VARIABLES	15
6. ANALISIS ESTADISTICO	17
7. RESULTADOS	18
7.1 CEPAS	18
7.2 CARACTERISTICAS DEMOGRÁFICAS	18
7.3 INMUNOSUPRESION ASOCIADO A BACTERIEMIA	19
7.4 CARACTERÍSTICAS CLINICAS	20
7.5 HALLAZGOS PARACLÍNICOS	21
7.6 SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS	22

8. DISCUSION	24
9. CONCLUSIONES	26
10. BIBLIOGRAFÍA	27
11 .CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28

1. ANTECEDENTES

1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La salmonelosis es una enfermedad de distribución mundial que afecta tanto a países en vías de desarrollo como a los desarrollados y es considerada un problema relevante de salud pública debido al gran impacto socioeconómico que ocasiona.⁸

En las naciones del primer mundo, desde la década de los ochenta, la incidencia de salmonelosis aumento considerablemente, alcanzando proporciones epidémicas en varios países, siendo los menores de 5 años los más vulnerables.⁷

La infección es causada por *Salmonella spp*; primeramente conocida como *salmonella choleraesuis* y fue descubierta en 1886 por Theobald Smith y Daniel Elmer Salmon.¹³ Esta bacteria es un bacilo gramnegativo, anaerobio, fragmentador de glucosa, productor de gas, móvil y no esporulado que pertenece a la familia de las enterobacterias, mide aproximadamente 0.7 a 1.5 μm de ancho y 2 a 5 μm de longitud.^{4,13}

Existen dos especies: *Salmonella bongori* y *Salmonella Entérica*; esta última con 6 subespecies: *Salmonella entérica subsp. entérica (I)*, *Salmonella entérica subsp. salamae (II)* *Salmonella entérica subsp. arizonae (III)*, *Salmonella entérica subsp. diarizonae (IIIb)*, *Salmonella entérica subsp. houtenae (IV)* y *Salmonella entérica subs.indica VI*.^{9,13} Casi todas las cepas son patógenas tanto para los hombres como para los animales, pero algunos serotipos muestran determinadas preferencias de huésped; en específico, *Salmonella Typhi* sólo afecta al ser humano.⁵ Actualmente existen más de 2 500 serotipos y los que se han aislado con mayor frecuencia en México son: *typhimurium*, *enteritidis*, *derby*, *agona* y *anatum*.⁴

La infección por *salmonella no typhi* de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud se ha estimado en 1.4 millones de casos tan sólo en los Estados Unidos de América (2010); de los cuales de 80 mil a 160 mil pacientes buscan atención médica, aproximadamente 16 mil son hospitalizados y 600 personas mueren por dicha enfermedad.¹⁵

La presencia de diarrea es una de las manifestaciones de dicha enfermedad y esta continúa siendo una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad sobre todo en lactantes y niños. Se ha estimado que en Asia, África y Latinoamérica, dependiendo de factores socioeconómicos y nutricionales, la probabilidad de que un niño muera por enfermedad diarreica antes de los 7 años puede llegar al 50%.²

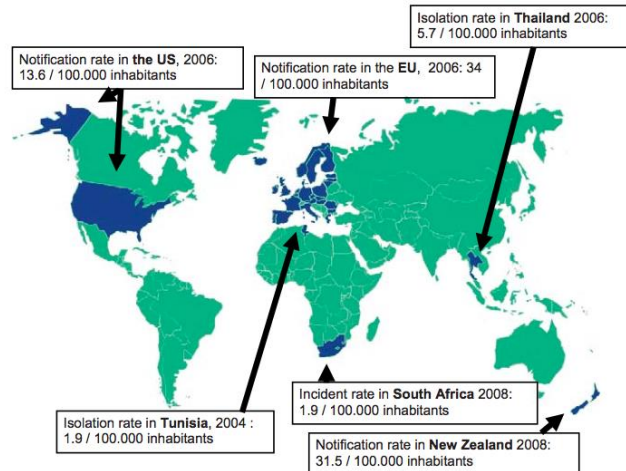


Figure 4. Examples of incident, notification, and isolation rate in different parts of the world. (Bangtrakulnonth and Tishyadhigame; 2006; Aissa et al., 2007; Anonymous, 2008c; Anonymous, 2008d; Anonymous, 2008e).

A pesar de lo anterior son pocos los países alrededor del mundo que han establecido laboratorios para vigilancia epidemiológica de infección por *salmonella no typhi*; actualmente únicamente países como Estados Unidos de América, Sudáfrica, Nueva Zelanda y Tailandia cuentan con centros donde se realizan notificaciones de incidencia, evolución y el impacto que tiene la infección en la sociedad.¹³

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *Salmonella no typhi* tiene distribución mundial, tanto en humanos como en animales (domésticos y salvajes) con gran capacidad de adaptación a diversos nichos ecológicos y particular disposición para afectar al ser humano.⁸

Las infecciones por este microorganismo han aumentado en forma considerable en todo el mundo y no solo en países en vías de desarrollo. Así según estadísticas estadounidenses (Centers for Disease Control, CDC), el número de casos se duplicó en los últimos 10 años y más de 98% de los serotipos aislados son *salmonella spp (no typhi)*.⁵ En México, en los últimos cinco años (1994 a 1998), las notificaciones de casos por salmonelosis registran un incremento de 100 342 casos, en 1994, a 215 155, en 1998 (tasa de 111.21 y 223.53 por 100 000 habitantes, respectivamente).^{4,8}

La salmonelosis tiene una gran cantidad de hospederos y presenta una fuerte asociación a productos de la agricultura; el aumento de la centralización y la industrialización del suministro de alimentos se ha asociado a la distribución de estos organismos. La transmisión se presenta por animales como reptiles, pájaros, huevo, agua contaminada, de persona a persona por la ruta feco-oral, fómites, transmisión nosocomial y drogas contaminadas.¹⁴

Existen pocas series de casos publicados de bacteriemia por *salmonella no typhi* en el mundo, específicamente la mayoría de los reportes son en países de Asia,

África y Latinoamérica. En México por su dificultad diagnóstica, muy probablemente debido a que los reportes de frecuencia estén subestimados; se ha reportado que hasta el 2011, Tabasco ocupaba uno de los primeros lugares de incidencia con 15.64 casos por 10 mil habitantes, seguido de Chiapas con 12.04, Coahuila con 11.2, Quintana Roo con 5.4 y Aguascalientes con 5.47 casos por 10 mil habitantes.

8

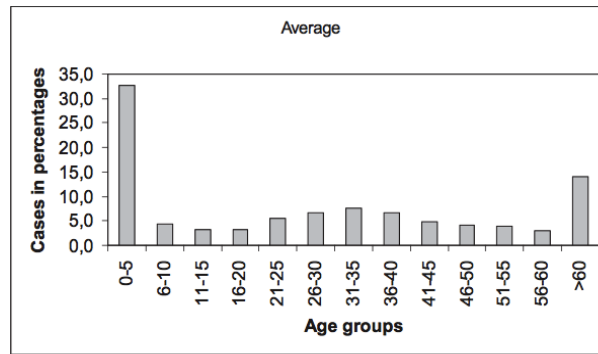


Figure 5. Distribution of age among Thai patients with salmonellosis from 2002 -2007 (VI)

En cuanto a la edad de presentación la mayor tasa de infección ocurre en pacientes menores de 20 años siendo los lactantes, adultos mayores y los pacientes inmunocomprometidos independientemente de la edad los más afectados con un pico de incidencia en los menores de 5 años y mayores de 60 años.

Existen además diversos estudios que reportan que la incidencia de la infección por salmonellosis se asocia a la estación del año con un aumento de frecuencia en los meses de abril y mayo alcanzando un pico en junio con una disminución en septiembre y octubre.¹³

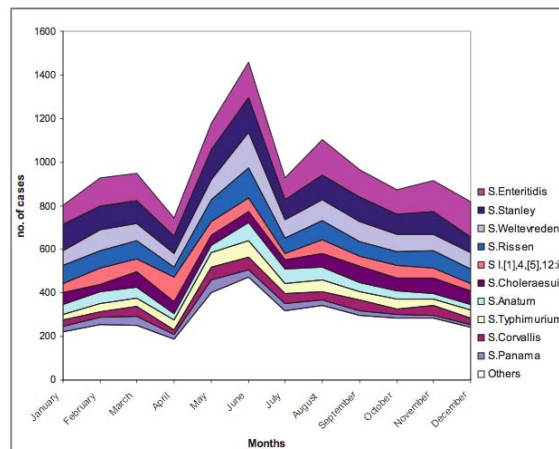


Figure 6. Seasonal variation of Salmonella cases from Thai Patients between 2002 - 2007.(VI)

La bacteriemia y otras formas de infección extra intestinal por *salmonella no typhi* son complicaciones serias las cuales no se sospechan al inicio de la infección y que varían geográficamente. En un estudio sistemático que extrapola la incidencia global en infecciones invasivas por *salmonella no typhi* basado en 10 estudios se estimaron 49 casos por 100,000 personas a nivel mundial en el 2010. La mayor incidencia se presentó en África con una incidencia estimada de 227 casos por 100,000 personas; la alta prevalencia de Malaria en ese continente se ha asociado a dichos resultados.^{9,12.}

En un estudio realizado en Kenya se identificaron los siguientes factores de riesgo de padecer salmonelosis: menores de 3 meses, inmunodeprimidos (leucemias, linfomas), desnutridos, con defectos congénitos en la inmunidad humoral incluyendo agammaglobulinemia ligada al X, inmunodeficiencia común variable, enfermedad granulomatosa crónica, hemoglobinopatías, malaria, infección por virus de inmunodeficiencia humana con hospitalización reciente y tratamiento previo con antimicrobianos.¹

La mortalidad es baja, si bien en recién nacidos o ancianos alcanza el 7%, en pacientes inmunocomprometidos se eleva hasta el 12 al 30%.^{12,8} Según registros de la CDC (Centers for Disease Control, CDC) aproximadamente existen 400 a 600 muertes de forma anual por dicha patología.¹⁴

1.3 FISIOPATOLOGÍA

Los niños adquieren la infección por la ingestión de alimentos o agua contaminada, de portadores asintomáticos por exposición directa de la excreta de reptiles, mascotas u otros animales. La infección se transmite por contacto en los hogares o de manera intrahospitalaria.⁴

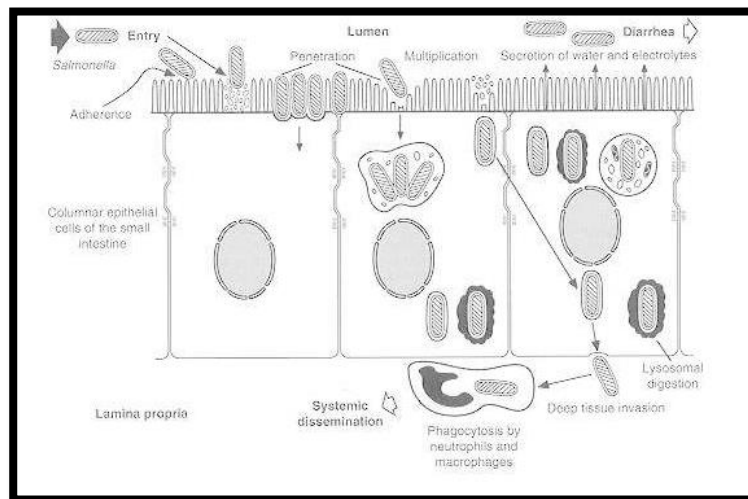
La infección por *salmonella* spp. Depende de diversos factores: a) ingesta de cantidad suficiente de microorganismos; La cantidad media de inóculo para producir una infección sintomática es de 10^6 - 10^9 microorganismos. b) capacidad para atravesar las barreras defensivas del huésped. c) capacidad invasiva del germen; la presencia de flora saprofita en el colon evita que se adhiera una parte de *salmonella* spp. a la mucosa, por lo que los pacientes que presentan una reducción de la flora intestinal tras recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro tienen más probabilidades de presentar infección con menor inóculo y d) presencia de inmunidad específica (IgA), que impide que los microorganismos se adhieran y una adecuada función de los linfocitos T.⁵

Estos gérmenes se multiplican en el intestino delgado y a continuación atraviesan la mucosa en la última porción del íleon y la primera del intestino grueso, lo que origina una inflamación con exudado purulento que se manifiesta por la presencia

de polimorfonucleares en las heces; asimismo, pueden atravesar la mucosa sin lesionarla a través de un proceso de translocación.⁵

El mecanismo por el que se inicia la diarrea no está claro, aunque al parecer puede desencadenarse por enterotoxinas o por una respuesta inflamatoria local activada por prostaglandinas. Ambos mecanismos inducirían la formación de AMP cíclico, el cual a su vez provoca secreción de líquidos e iones a la luz intestinal e impide su absorción. Localmente, *Salmonella spp.* Puede originar citotoxinas que inhiben la síntesis proteica de las células intestinales y contribuyen a su necrosis. Una vez que atraviesan la mucosa, alcanzan los ganglios mesentéricos.⁵

La invasión sanguínea es característica de *S. typhi*, aunque puede ocurrir con cualquier otra especie. *S. cholerae-suis* y *S. dublin* invaden rápidamente el torrente circulatorio y originan así bacteriemia con poca afectación intestinal. A menudo producen metástasis sépticas. *S. anatum*, *S. derby* y *S. newport* rara vez invaden el intestino, y *S. typhimurium* posee una capacidad invasiva intermedia. Otro factor que predispone al desarrollo de bacteriemia es la deficiencia inmunitaria del huésped, sobre todo de inmunidad celular. Por ello, más de la mitad de los pacientes con bacteriemia por *Salmonella spp.* Padecen enfermedades subyacentes importantes, entre las que destacan por su frecuencia linfomas, leucemias, enfermedades sistémicas, trasplantes y sida.⁵



1.4 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Los síntomas de infección por salmonella usualmente aparecen entre las 6 y 72 horas después de la ingestión del microorganismo, aunque pueden retrasarse los síntomas hasta una semana y tiende a resolverse el cuadro de 5 a 7 días¹⁵; el inicio es insidioso y se caracteriza por cefalea, anorexia y malestar general. En cuadros agudos no complicados, las manifestaciones clínicas pueden incluir: fiebre generalmente continua (puede llegar hasta 40 C), escalofríos, constipación, dolor abdominal tipo cólico, tenesmo, evacuaciones diarreicas (habitualmente sin sangre y abundantes), náusea, vómito, irritabilidad, epistaxis, hiporexia, tos seca, erupción cutánea (manchas planas de color rojo en tórax y abdomen y menos frecuente en cara interna de muslos), debilidad y fatiga.^{5, 13.}

La enfermedad severa o complicada incluye: sangrado de tubo digestivo bajo; alteraciones neurológicas (confusión, delirio, alucinaciones o desorientación, letargia y pobre respuesta a estímulos); diarrea severa con datos de deshidratación y desequilibrio hidroelectrolítico; perforación intestinal, peritonitis con datos de choque, en niños menores de 5 años puede presentarse en forma atípica o subclínica resultado de inmadurez en el sistema retículoendotelial, artritis, osteomielitis, colecistitis, y endocarditis, meningitis, pericarditis, neumonía, pielonefritis y otros menos frecuentes cada uno de ellos con sus propias características clínicas.⁶

El desarrollo de infecciones extra intestinales se asocia a una mayor tasa de mortalidad, manifestaciones más severas de sepsis, larga estancia intrahospitalaria y duración prolongada de tratamiento antimicrobiano.¹⁵

Aparece bacteriemia de 1 a 4% de los casos, la cual es un problema serio y potencialmente fatal aunque en los niños menores de tres años, inmunocomprometidos la probabilidad es superior: 8 a 16% y la mortalidad se incrementa hasta en un 47%.¹⁵ En ausencia de factores de riesgo, la morbilidad es la misma en los pacientes con bacteriemia o sin ella. El cuadro cede en pocos días (tres a seis) y el pronóstico en general suele ser favorable por autolimitarse.⁵

Algunas enfermedades predisponen a aumentar la gravedad. Así, en los pacientes con VIH/sida, el aislamiento de *Salmonella spp.* Es ocasional,¹² incluso en presencia de diarrea aguda o crónica, la incidencia de bacteriemia y la duración y gravedad de la enteritis son mayores.⁵

En el curso de gastroenteritis se produce bacteriemia de 1 a 4% de los casos, aunque en la mayoría de ellos es improbable que existan complicaciones. Los serotipos que con mayor frecuencia causan bacteriemia y metástasis sépticas son, en primer lugar, *S. cholerae-suis* (14-15) y *S. dublin*, y en menor grado, *S. typhimurium* y *S. heidelberg*; se asocian a neoplasias hematológicas malignas, desnutrición, hepatitis crónica, uso de catéteres vasculares, sondas urinarias, leucopenia, neutropenia y uso crónico de esteroides.⁵

Los pacientes con leucemia y linfoma presentan a menudo bacteriemia por *Salmonella spp.*, con aumento en la frecuencia de metástasis focales (en particular

de localización pleuro-pulmonar), baja incidencia de enteritis y de portador crónico de *Salmonella spp.*; mortalidad de 42%, en especial cuando existe hipotensión, focos a distancia, estancia prolongada en terapia intensiva o linfopenia severa.⁵

Las metástasis sépticas en los huesos predominan en pacientes con drepanocitosis y con prótesis óseas. A menudo se asientan en diáfisis y epífisis, al contrario de las originadas por otras bacterias, que afectan las metáfisis. La articulación se infecta por extensión de osteomielitis o de forma primaria. Las articulaciones afectadas con mayor frecuencia son rodillas, hombros, caderas y las sacroilíacas.⁵

La meningitis por este microorganismo es más frecuente en la edad infantil, y en particular en recién nacidos, se asocia a una elevada incidencia de secuelas neurológicas y mortalidad de 40 a 60%.⁵

1.5 ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

El “estándar de oro” para identificar la causa de cualquier infección es el aislamiento e identificación del agente causal de la enfermedad.⁶

Salmonella no typhi es un organismo vigoroso y crece rápidamente en medios de cultivos aerobios y anaerobios por lo que el crecimiento del mismo en hemocultivo, coprocultivo, urocultivo y mielocultivo resultará en un diagnóstico positivo.¹²

La concentración de la bacteria en médula ósea es 10 veces mayor que en sangre por lo que en pacientes que recibieron tratamiento antibiótico aún se puede encontrar la bacteria en médula ósea aunque no se encuentre en hemocultivo.¹⁵

Si las manifestaciones clínicas corresponden a enteritis, el coprocultivo será con frecuencia positivo; en caso de fiebre entérica, el hemocultivo también será positivo.⁵

Los coprocultivos de control generalmente no están indicados para pacientes con salmonelosis intestinal no complicada una vez que el tratamiento se dio de forma adecuada.¹⁴

1.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial ha de hacerse con enteritis por otros microorganismos (virus, *Shigella spp.*, *Yersinia enterocolítica*, *Campylobacter jejuni*, etc.), colitis pseudomembranosa, enfermedad inflamatoria del colon y, en algunos casos, con “abdomen quirúrgico” secundario a apendicitis aguda o perforación intestinal.⁵

1.7 TRATAMIENTO

En los últimos años aparecieron resistencias a diferentes antibióticos por parte de *salmonella spp.* En relación con su utilización indiscriminada tanto en humanos como en animales. En estados unidos, la resistencia de *salmonella spp.* a la ampicilina va de 17% a 43%; el cotrimoxazol, de 10 a 46% y el cloranfenicol de 0.6 a 0.8%. Respecto a las quinolonas en especial ciprofloxacino, la sensibilidad es variable, su eficacia y mecanismos de resistencia han sido objeto de estudio por su importancia como alternativas de manejo en caso de infecciones graves.^{5,14.}

Los agentes antimicrobianos no se recomiendan de forma rutinaria en las infecciones gastrointestinales no complicadas causadas por *salmonella no typhi* en pacientes sanos ya que habitualmente la infección se auto-limita y el tratamiento se reserva sobre todo en pacientes con enfermedad severa, inmunosuprimidos o que sufren de bacteriemia.¹³

El tratamiento de primera línea incluye la ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol; debido a que en los últimos años la resistencia antimicrobiana se ha presentado a estos medicamentos es común la utilización cada vez más frecuente de ciprofloxacino y las cefalosporinas de tercera generación con una duración de 5-7 días.¹³

El ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas previamente habían estado restringidas en niños, sin embargo una revisión sistemática sobre la seguridad del ciprofloxacino documentó que los efectos adversos musculo esqueléticos eran infrecuentes, generalmente leves y reversibles.⁹

El tratamiento de la bacteriemia por *salmonella no typhi* es generalmente con ampicilina, cefalosporinas de tercera generación ó quinolonas. Debido a las resistencias se sugiere el doble tratamiento a base de cefalosporinas de tercera generación con fluoroquinolonas hasta que el resultado de la susceptibilidad a antibióticos sea obtenida. Si los resultados de los hemocultivos no son persistentemente positivos y no hay sospecha de foco endovascular; la bacteriemia que complica a la gastroenteritis usualmente se trata de 10 a 14 días. Si se sospecha de foco endovascular hemocultivos de control deben de ser realizados y se deberán realizar estudios de imagen necesarios.¹⁴

Si hay sospecha de meningitis o involucro de sistema nervioso central se deben de dar altas dosis de ceftriaxona ya que presenta excelente penetración a SNC. Si hay infección de tejidos blandos, se realizara drenaje ó debridación con tratamiento durante 4- 6 semanas y si existe involucro urinario se dará tratamiento con medicamentos que se excretan por la orina como lo son TMP – SX o quinolonas para erradicar la infección.¹⁴

La duración estándar del tratamiento antibiótico para la bacteriemia por salmonella no typhi es de 10 a 14 días dependiendo de la condición clínica y la respuesta del paciente. Sin embargo los criterios para valorar la condición y la respuesta de un paciente son subjetivos especialmente en niños previamente sanos.¹¹

Azitromicina y aztreonam son otra alternativa que se ha estudiado recientemente y son especialmente útiles en pacientes con múltiples alergias u organismos con patrones de resistencia inusual.¹⁴

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La salmonelosis es una enfermedad aguda de distribución mundial, con variaciones en la frecuencia de serotipos de un país a otro, con importancia en áreas que no han alcanzado las condiciones de saneamiento e higiene adecuados y no cuentan con medidas de Salud Pública óptimas, por lo que es importante establecer medidas preventivas en nuestro país para lograr detectar pacientes susceptibles a desarrollarla y evaluar sus comorbilidades para obtener una evolución favorable de la enfermedad.

El Instituto Nacional de Pediatría (INP), cuenta con una población de características diversas aunque una gran parte son pacientes inmunosuprimidos, oncológicos, hematológicos, con enfermedades reumatológicas, con historia de larga estancia intrahospitalaria, multi invadidos, reciben tratamientos antibióticos prolongados, inclusive con uso de fármacos inmunosupresores. Todo lo anterior los hace susceptibles a infecciones invasivas y en el caso particular del estudio a adquirir infección por *salmonella no typhi*; y a pesar de que la bacteriemia a nivel mundial es baja menor del 3% en pacientes con factores de riesgo como los anteriormente mencionados el riesgo se eleva significativamente y la morbimortalidad incrementa, por lo que es importante realizar medidas preventivas, detección oportuna y dar un tratamiento empírico adecuado hasta tener resultados de panel de sensibilidad antimicrobiana.

Es tema de controversia la duración del tratamiento a nivel mundial ya que es susceptible a modificaciones según la presentación clínica inicial, el estado inmunológico del paciente y la respuesta al tratamiento empírico. Por lo que en nuestro medio en el cuál la población es de riesgo y tiene altas probabilidades de tener resistencia antimicrobiana es prioritario establecer lineamientos formales para el manejo intrahospitalario de estos pacientes y detectar quienes pueden tener manejo extra hospitalario con seguimiento estrecho, detectando oportunamente complicaciones que se pudieran desarrollar como parte de la evolución natural de la enfermedad.

2.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son aspectos clínicos y bacteriológicos de los pacientes pediátricos con bacteriemia por *Salmonella no typhi*?

¿Cuál es la duración del tratamiento antibiótico indicado para pacientes con bacteriemia por *Salmonella no typhi*?

3. JUSTIFICACIÓN

La salmonelosis no typhi es una causa importante de infección invasiva bacteriana en la edad pediátrica, a pesar de las estadísticas sólo se han publicado algunas series de estudios clínicos descriptivos en México, con últimos reportes en el año 2011 y en el Instituto Nacional de Pediatría, que es un centro de referencia de la población pediátrica en el país no cuenta con estudios al respecto.

Este estudio permitirá detectar a los pacientes vulnerables al desarrollo de bacteriemia por *salmonella no typhi* como lo son: menores de 3 meses, pacientes desnutridos, con defectos congénitos en la inmunidad humoral incluyendo agammaglobulinemia ligada al X, inmunodeficiencia común variable, enfermedad granulomatosa crónica, infección por virus de inmunodeficiencia humana, leucemia u otros tipos de enfermedades oncológicas, pacientes post trasplante de médula ósea con hemoglobinopatías, infecciones como malaria incluso pacientes con hospitalización reciente y tratamiento previo con antimicrobianos por tiempo prolongado con la finalidad de sospechar e identificar a tiempo la infección por *salmonella no typhi*, dar el tratamiento antibiótico adecuado, evitar resistencia antimicrobiana y prevenir complicaciones graves como lo son: bacteriemia, deshidratación, perforación intestinal, peritonitis, artritis, osteomielitis, colecistitis, endocarditis, meningitis, pericarditis, neumonía y pielonefritis.

Con lo anteriormente mencionado se conocerán los datos epidemiológicos y microbiológicos necesarios para instaurar medidas preventivas que contribuyan a disminuir la incidencia, morbimortalidad y el impacto socioeconómico de esta enfermedad en México.

4. OBJETIVOS

4.1 GENERALES:

Revisar los aspectos clínicos y bacteriológicos de los expedientes de pacientes pediátricos con bacteriemia por *Salmonella no typhi* en el INP del 3 de marzo del 2011 hasta el 24 de noviembre del 2014.

4.2 ESPECÍFICOS:

- Describir los datos sociodemográficos de los pacientes con bacteriemia por *salmonella no typhi*.
- Describir las antecedentes patológicos de los pacientes con bacteriemia por *salmonella no typhi*.
- Describir las principales manifestaciones clínicas al inicio de la infección, tomando en cuenta la duración de los signos clínicos en pacientes con bacteriemia por *salmonella no typhi*.
- Describir los hallazgos paraclínicos más frecuentes al momento del diagnóstico de bacteriemia por *salmonella no typhi* tomando en cuenta la biometría hemática y la PCR del mismo día en que en el hemocultivo se desarrollo la bacteria *salmonella no typhi*.
- Describir los hallazgos microbiológicos, la sensibilidad a los antibióticos y la duración del tratamiento utilizado en los pacientes con bacteriemia por *salmonella no typhi*.
- Describir las complicaciones ocurridas en los pacientes con bacteriemia por *salmonella no typhi* la duración de la hospitalización y el desenlace de la infección.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

5.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO

Son los expedientes de pacientes con hemocultivos positivos para *salmonella no typhi* en el INP, durante el periodo comprendido entre el 3 de marzo del 2011 hasta el 24 de noviembre del 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Expedientes de los pacientes menores de 18 años del Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de bacteriemia: definida como uno o más hemocultivos positivos para *Salmonella no typhi* del 5 de marzo del 2011 hasta el 24 de noviembre del 2014.
- Expedientes de pacientes de ambos sexos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

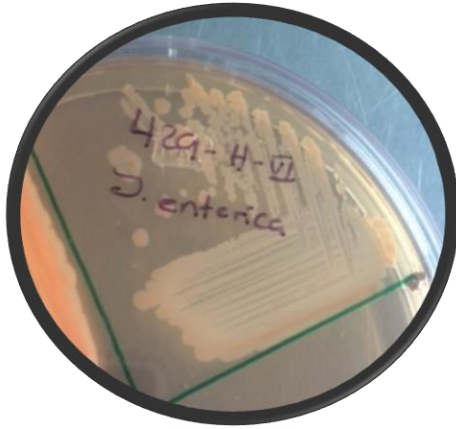
- Expedientes de pacientes con aislamiento de *salmonella typhi* en los hemocultivos de los pacientes comprendidos del 5 de marzo del 2011 hasta el 24 de noviembre del 2014

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- La información de los expedientes se encuentre incompleta para las variables a estudiar.

5.3 EXPLICACIÓN DE SELECCIÓN DE LOS SUJETOS QUE PARTICIPARÁN EN LA INVESTIGACIÓN:

Los hemocultivos se procesaron en el laboratorio de microbiología de dicha institución; las muestras se obtuvieron de vía central o periférica de pacientes con un volumen mínimo de 1ml -3 ml en el frasco de hemocultivo BACTEC peds plus/F posteriormente se incubaron en el equipo automatizado bactec FX; a todo resultado positivo, se realizó tinción de gram y posteriormente fueron sembrando en agar MacConkey ante la sospecha de salmonella, se realiza un nuevo cultivo en agar específicos como: agar salmonella-shigella y agar XLD. Una vez identificado el patógeno bacteriano se colocan las placas de identificación con paneles de NMIC/ID así como la detección de sensibilidad incubándose de 18 a 24 hrs en 35 °C de temperatura. Como último paso, se realizó serología para determinar los diferentes serotipos.



5.4 VARIABLES

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia del género.	Nominal	Masculino =1 Femenino =0
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. Es importante esta variable ya que a menor edad de aparición mayor es la incidencia y el riesgo de complicaciones del padecimiento.	Intervalo	Años
Diagnóstico de base	Es la forma por la cual se identifica una enfermedad. Es de importancia ya que pacientes con inmunosupresión son más susceptibles a padecer complicaciones del padecimiento.	Nominal	Carácter
Tratamiento Inmunosupresor	Es el conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad pero que tienen como característica causar inmunosupresión	Nominal	Sí=1 No =0
Leucocitos	Son un conjunto heterogéneo de células	Intervalo	$10^3/\mu\text{L}$

	sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria.		
Neutrófilos	También llamados polimorfonucleares, es el tipo de leucocito más predominante y su función principal es la fagocitosis.	Intervalo	$10^3/\mu\text{L}$
Plaquetas	Estas desempeñan un papel fundamental en la hemostasia y son la fuente natural de los factores de crecimiento.	Intervalo	$10^3/\mu\text{L}$
PCR	Es una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado y su nivel se eleva cuando hay inflamación.	Intervalo	mg/dl
Origen del aislamiento de hemocultivo	Es la identificación del agente causal de la enfermedad en base a la toma de la muestra; ya sea desde un catéter central o de una vía periférica.	Nominal	Central = 0 Periférico = 1
Tipo de salmonella	Son las distintas cepas en las que la salmonella no typhi se dividen para su estudio.	Nominal	Subtipo de Salmonella.
Susceptibilidad Antimicrobiana	Son métodos in vitro que determinan la susceptibilidad de los microorganismos a una variedad de agentes antimicrobianos, bajo condiciones de laboratorio específicas y estandarizadas.	Nominal	S=sensible R=resistente
Coprocultivo	Consiste en el cultivo de materia fecal. Es un método de diagnóstico microbiológico que permite identificar diferentes organismos causantes de enfermedades gastrointestinales.	Nominal	Si=1 No=0
Tratamiento antibiótico	Medicamento antimicrobiano utilizado para una infección determinada.	Nominal	Carácter
Duración del tratamiento	Número de días en que se dará el manejo médico y farmacológico de la enfermedad.	Intervalo	Número de días
Hemocultivo de control positivo	Es un cultivo microbiológico de la sangre. Es un método diagnóstico en medicina empleado para detectar infecciones por bacterias (Bacteriemia) u hongos en la sangre.	Nominal	Sí=1 No=0
Complicaciones	Se considera a la presencia de un estado no deseado y / o inesperado en la evolución prevista.	Nominal	Sí =1 No =0
Días de hospitalización	Estancia intrahospitalaria de los pacientes con una determinada infección	Intervalo	Número de días
Evolución del tratamiento	Resultado de la terapéutica utilizada para esta enfermedad.	Nominal	Vivió =1 Muerte =0

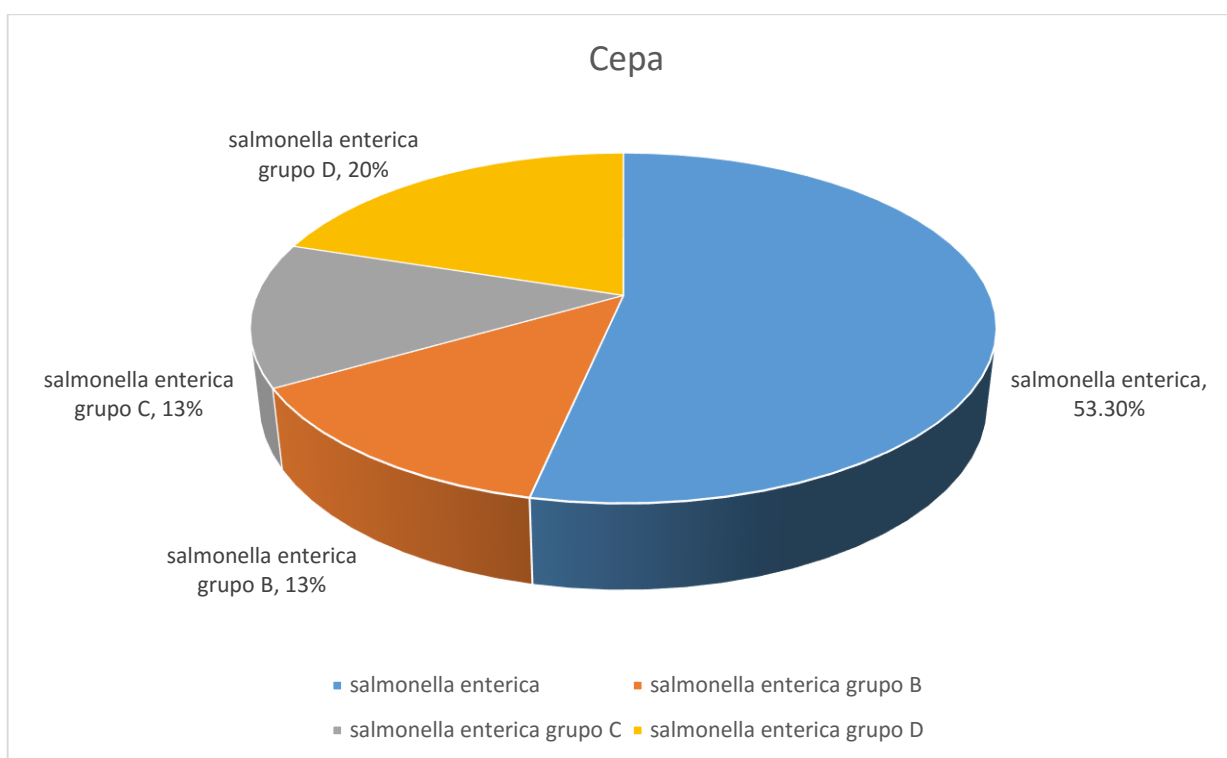
6. ANALISIS ESTADISTICO

- ✓ Se realizará una base de datos con la información que se va a recolectar de los expedientes.
- ✓ La Base de datos se realizará en Excel según las variables a utilizar.
- ✓ Para determinar las características sociodemográficas y clínicas se hará el análisis descriptivo de acuerdo a la variable a evaluar.
- ✓ Estos resultados se presentaran en tablas y gráficos dependiendo de las variables utilizadas.

7. RESULTADOS

7.1 CEPAS

Se revisaron los expedientes de pacientes pediátricos con reporte de bacteriemia por *Salmonella no typhi* por hemocultivo en el Instituto Nacional de Pediatría del 3 de marzo del 2011 hasta el 24 de noviembre del 2014; encontrándose un total de 26 pacientes con hemocultivo positivo siendo el microorganismo aislado en el 100% de los pacientes: salmonella entérica: *Salmonella Enterica* 53%, *Salmonella Enterica grupo D* 20%, *Salmonella Entericagrupos C y B* 13%.



7.2 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

Del total de pacientes (26); 11 eran hombres (42%) y 15 eran mujeres (57%). Ningún grupo de edad fue excluido siendo el paciente más joven de 9 meses y el mayor de 18 años con una media de 4 años.

Características de los pacientes (n=26)	
Edad	4 años (9 meses a 18 años)
Sexo	
Hombre	42,3% (11)
Mujer	57,7% (15)

7.3 INMUNOSUPRESION ASOCIADO A BACTERIEMIA

Del total de pacientes, 24 (92%) contaban con una patología que condicionaba inmunosupresión; el primer lugar lo ocuparon las neoplasias hematológicas (26%) seguidas por las neoplasias sólidas (11%), Desnutrición (7%), anemia aplásica (7%) y alteraciones hepáticas (7%).

Tratamiento inmunosupresor	
Si	61,5% (16)
Patología que condiciona inmunosupresión	
Si	92,3% (24)
Patología de base	
Neoplasias hematológica	26,9% (7)
Neoplasia sólida	11,5% (3)
DNT	7,7% (2)
Anemia aplásica	7,7% (2)
Alteraciones hepáticas	7,7% (2)

7.4 CARACTERÍSTICAS CLINICAS

Los motivos de ingreso del 100% de los pacientes fue síndrome febril; el 92% de los pacientes ingresados contaba con una patología que condicionaba inmunosupresión.

En cuanto a las manifestaciones clínicas la fiebre fue el signo de presentación más común (100%), seguido de diarrea (34%), dolor abdominal (30%), náusea (11%) y vómito (19%).

Diez niños (38%) presentaron fiebre sin foco y un paciente (3.8%) diarrea con sangre.

Es importante mencionar que la infección *por S. no typhi* es diferente en pacientes inmunocomprometidos; comúnmente presentan bacteriemia, leucopenia e infecciones oportunistas y ausencia de gastroenteritis además con poca frecuencia cursan con diarrea, la fiebre como único síntoma es más frecuente y la diarrea con sangre es excepcional.

Hallazgos clínicos y paraclínicos (n=26)

Síntomas	% (n)
----------	-------

Manifestaciones clínicas

Fiebre	100% (26)
Fiebre sin foco	38% (10)
Diarrea	34,6% (9)
Con sangre	3,8% (1)
Dolor abdominal	30,8% (8)
Nauseas	11,5% (3)
Vomito	19,2%(5)

En cuanto a los hallazgos paraclínicos la leucocitosis fue un hallazgo infrecuente (la mayoría de nuestros pacientes son inmunocomprometidos) con un valor medio de leucocitos en 6.750 cel/mm³ con un rango (100 – 24,300 cel/mm³).

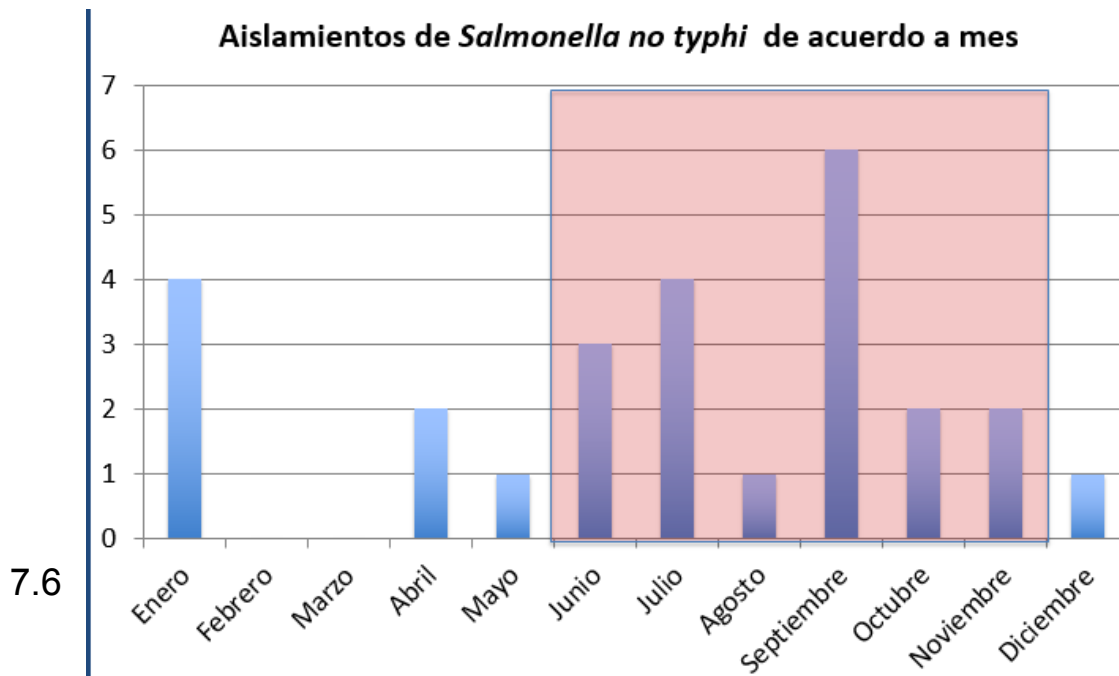
7.5 HALLAZGOS PARACLÍNICOS

La neutropenia fue un hallazgo frecuente con un una media de 3000 cel/mm³, con mínimo de 0 cel/mm³ y un máximo de 13,400 cel/mm³ con un recuento de plaquetas de 700 a 69,300 cel/mm³ con una media de 82,500 cel/mm³.

La PCR presento una media de 8.5 mg/dl con un rango de 1 hasta 31 mg/dl. Todos los pacientes con bacteriemia tuvieron un hemocultivo de control.

Hallazgos paraclínicos	
Leucocitos	6750 cel/mm ³ (100 - 24300 cel/mm ³)
Neutrófilos	3000 cel/mm ³ (0 - 13400 cel/mm ³)
Plaquetas	82500 cel/mm ³ (700 – 693000 cel/mm ³)
PCR	8,50 mg/dl (1 – 31 mg/dl)

Se encontraron entre 1- 5 casos de bacteriemia por Salmonella no typhi por año. El año con más casos fue el 2014. No se hallaron indicios de epidemia intrahospitalaria y en cuanto a la distribución anual, la mayoría de los casos ocurrieron en los meses comprendidos de junio a noviembre; siendo septiembre el mes que presento más casos.



SUSCEPTIBILIDAD A ANTIBIÓTICOS

El aislamiento en hemocultivo de salmonella no typhi se realizó en el 100% de los pacientes.

Todos los pacientes recibieron antibióticos intravenosos en un rango de 8-35 días.

Se reportó una sensibilidad del 71% a la ampicilina, 85% de TMP/SX, 82% al ciprofloxacino, 77% a la ceftriaxona, cefepime 95% y el 100% con los carbapenémicos.

Los antibióticos utilizados inicialmente fueron: ampicilina, ceftriaxona y ciprofloxacino, la mayoría de los pacientes mantuvieron su régimen antibiótico inicial, excepto los que presentaron complicaciones en los que se realizaron modificaciones de acuerdo a la sensibilidad de los antibióticos según el reporte de los hemocultivos.

Microbiología

Aislamientos

Salmonella entérica 100% (26)

% de sensibilidad a diferentes antimicrobianos

Imipenem 100% (22)

Meropenem 100% (21)

Ceftriaxona 77% (14)

Cefepime 95% (21)

Ciprofloxacino 82% (14)

TMP –SMZ 85% (14)

Ampicilina 71% (15)

Desenlace

Complicaciones 26,9% (7)

Muerte 0%

Se observaron complicaciones en 7 pacientes (26%), la mayoría con datos de inmunocompromiso. Las complicaciones que presentaron en orden descendente fueron: artritis séptica, osteomielitis, neumonía, absceso cerebral y reinfección por *salmonella no typhi*.

8. DISCUSION

En recientes estudios se ha encontrado un incremento en los pacientes infectados por *salmonella no typhi* sobre todo en pacientes con patología de base causante de inmunosupresión; las neoplasias y la infección por VIH son las dos condiciones que comúnmente se asocian con bacteriemia. En base a la literatura la infección por VIH se presenta sobre todo en el continente Africano mientras que las neoplasias son el principal factor de riesgo para bacteriemia en el resto del mundo. En nuestro estudio se corrobora dicho punto siendo los pacientes que eran portadores de una neoplasia al momento del diagnóstico un 26.9%.

En nuestro estudio se encontró que *S. Enterica* fue la subespecie que se aisló en todos los pacientes coincidiendo con la literatura en la que dicho patógeno es el que más frecuentemente produce cuadros de gastroenteritis y sobre todo en niños.

En cuanto la edad de presentación en nuestro estudio se obtuvo una media de 4 años coincidiendo con la literatura mundial en la que los pacientes que más frecuentemente la presentan son niños de 3 a 5 años, además contamos únicamente con un paciente menor de un año; el cuál presentó complicación focal con una remisión completa del cuadro; en la literatura mundial todo paciente menor de 3 meses con infección por *salmonella no typhi* presenta alta susceptibilidad de presentar bacteriemia e infección focal a diferencia del resto de los pacientes.

La *salmonella no typhi* es la tercera causa de gastroenteritis infantil después de *rotavirus* y *campylobacter jejuni*, y la primera causa de gastroenteritis bacteriana que precisa hospitalización. La puerta de entrada de la bacteriemia por *salmonella no typhi* es una gastroenteritis en la mayoría de los casos, en nuestro medio llama la atención que la totalidad de los pacientes iniciaron con fiebre con síntomas gastrointestinales en un 34%; con un coprocultivo positivo en un tercio de los pacientes, esto último debido a dificultades en la recolección de la muestra.

También es interesante el alto porcentaje de casos con bacteriemia sin sintomatología gastrointestinal que documentamos en este estudio lo cual coincide con la literatura mundial encontrándose esta presentación clínica en los pacientes con enfermedades crónicas; siendo la inmunosupresión el común denominador en la mayoría de los casos. Esto puede explicarse por la práctica habitual de toma de hemocultivo en el paciente inmunodeprimido febril en contraste con la escasez de hemocultivos tomados en el niño sano con gastroenteritis que precisa hospitalización. En series de gastroenteritis bacteriana con práctica sistemática de hemocultivo, la frecuencia de bacteriemia oscila entre 6 y el 15%; en este caso no se realizaron hemocultivos en todos los pacientes con gastroenteritis que acudieron a nuestra unidad para recibir atención ya que no es un estudio que de primera instancia se realice para el abordaje de gastroenteritis.

En este estudio las complicaciones ocurrieron en los pacientes inmunocomprometidos; principalmente las osteoarticulares y neumonía, lo cual

condiciono a larga estancia intrahospitalaria y modificación de esquemas antibióticos; tal y como lo maneja la literatura.

De las complicaciones focales al igual que en la literatura nuestro estudio mostro que las complicaciones osteoarticulares ocupan el primer lugar, seguidas de la meningitis y neumonía. Es destacable que no se diagnosticara ninguna meningitis por *salmonella no typhi*; esto puede explicarse por que la meningitis suele darse en menores de 3 meses y en nuestro estudio el paciente de menor edad fue de 9 meses.

Si bien en este estudio no se encontraron pacientes con VIH la literatura refiere que la infección por *salmonella no typhi* es más incidente en pacientes con dicha enfermedad y también incrementa la morbimortalidad.

La resistencia antimicrobiana de la infección por *salmonella no typhi* ha ido incrementando desde los años 1990's y se ha convertido en un serio problema en la mayoría de los países.

En nuestro medio se observa adecuada respuesta de la *salmonella no typhi* a los antibióticos a diferencia de la literatura mundial donde se reportan cifras altas de resistencia a los antibióticos de primera línea como lo son: trimetoprim-sulfametoxazol, amoxicilina y cloranfenicol.

En cuanto al ciprofloxacino en nuestro estudio los pacientes presentaron excelente sensibilidad a dicho antibiótico, a diferencia de lo que ocurre en la literatura donde actualmente se sabe que existen determinadas mutaciones responsables de la disminución en la sensibilidad del ciprofloxacino; regiones de genes como el gyrA, gyrB y par C ya se determinaron usando PCR

A pesar del tratamiento antibiótico apropiado, la bacteriemia persistente se detectó en el 5 % de los pacientes y la fiebre fue el único signo que se mantuvo presente en dichos pacientes.

Aunque la mortalidad en este estudio por la bacteriemia por *salmonella no typhi* fue nula es importante mencionar que las complicaciones ocurrieron en su mayoría en los pacientes inmunocomprometidos (reflejando la importancia que el sistema inmune tiene en la defensa contra la infección por salmonella, la inmunidad celular es vital para la defensa contra bacterias intracelulares como *salmonella no typhi* y los leucocitos especialmente los linfocitos son esenciales para la defensa del huésped) en el presente estudio, la inmunosupresión severa se presentó en los pacientes reflejando una cuenta significativamente baja linfocitos y que en la literatura mundial la muerte se atribuyó a la patología de base que presentaban los pacientes siendo variable el porcentaje en el que esta ocurre encontrándose una mortalidad máxima del 12%, Esta amplio rango refleja las diferencias en la severidad de la patología de base, los serotipos de salmonella, la disponibilidad de antibióticos y la resistencia antimicrobiana que ocurre en los distintos países.

9. CONCLUSIONES

La bacteriemia por *salmonella no typhi* es una entidad infrecuente pero debe ser considerada en lactantes y niños inmunocomprometidos, aunque pueden existir complicaciones focales, estos niños suelen recuperarse completamente con tratamiento antimicrobiano apropiado.

- Prácticamente TODOS los pacientes en el INP con enfermedad invasiva por *S. typhi* tienen una condición predisponente.
- La infección por *S. no typhi* es diferente en pacientes inmunocomprometidos; comúnmente presentan bacteriemia, leucopenia e infecciones oportunistas y ausencia de gastroenteritis.
 - Con poca frecuencia cursan con diarrea.
 - La diarrea con sangre es excepcional.
 - Fiebre como único síntoma es más frecuente
- Se reportan alta tasas de complicaciones (enfermedad focal).
- Como ocurre habitualmente, encontramos una mayor frecuencia de focos osteoarticulares.
- La resistencia antimicrobiana en nuestra serie es baja, en comparación a lo reportado en la literatura y a otros patógenos asociados a diarrea.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Diez R, Tagarro A. Bacteremia por Salmonella no typhi en niños: revisión de 11 años. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60 (4) 344-348.
2. Tsai MH, Huang Y, Chiu C. Nontyphoidal Salmonella Bacteremia in Previously Healthy Children: Analysis of 199 Episodes. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 909-913.
3. Gil-Setas A, Mazon A, Martín C. Salmonelosis no tifoidea en un área de salud de Navarra España. *Rev Esp Salud Pública* 2002; 76 (1): 50-56.
4. Vázquez Tsuji O, Herlinda SJ, Bacteremia Primaria por salmonella no typhi. *Revista de Enfermedades Infecciosas en pediatría*, 2014; 27 (405-407)
5. Frías Salcedo M.C Bacteriemia por Salmonela no tifoídica en pacientes inmunocomprometidos. *Revista de Enfermedades Infecciosas y microbiología*; 2009 29 (3): 145-149.
6. Huerta J, Contreras A. Prevención y Tratamiento de Fiebre Paratifoidea y Otras Salmonelosis en niños y adolescentes en Primero y Segundo nivel de Atención. *Catálogo Maestro de Guías de práctica Clínica* 2012: 1-44.
7. Paniagua –Contreras GL, Monroy E, Vaca S. Prevalencia de salmonella spp en diarrea de niños de una zona urbana del Estado de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2008; 71 (4) 192-198.
8. Gutierrez L. Montiel E. Serotipos de Salmonella identificados en los servicios de salud de México. *Revista de Salud Pública de México*. 2000;42:490-495.
9. Haeusler G, Curtis N Non-Typhoidal Salmonella in children: Microbiology, Epidemiology and treatment, Hot topics in infection and immunity in children IX , 2013 XVII, 252p.
10. Susan C. Habib O. Invasive Non-Typhi Salmonella Disease in Africa. *Clinical Infectious Diseases* 2009;49:606-611.
11. Chering Y. Cheng-Hsun C. Duration of antimicrobial therapy for non typhoid salmonella bacteremia in healthy children. *J Microbiol Immunol Infect* 2002; 35: 94-98.
12. Nontyphoidal Salmonella bacteremia. www.uptodate.com.unam.mx
13. Hendriksen R. Global epidemiology in non-typhoidal Salmonella Infections in humans. *National food Institute* January 2010.
14. L. Hohmann E. Nontyphoidal Salmonellosis. *Clinical Infectious Diseases* 2001: 32:363-369.
15. I. Onwuezobe, P. Oshun. Antimicrobials for treating symptomatic non- typhoidal Salmonella Infection (Review). *The Cochrane library* 2012, Issue 11. <http://thecochranelibrary.com>

11 .CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Junio	Julio	Agosto/Sept	Octubre/Nov	Diciembre/Enero
Búsqueda bibliográfica	*				
Planteamiento del problema	*				
Marco teórico		*			
Marco metodológico		*			
Entrega de protocolo		*			
Recolección de la información				*	
Procesamiento de la información				*	
Análisis de la información					*
Redacción de resultados					*
Tesis					*