

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**Relevancia clínica de bacteremia por *Salmonella*
enterica no-Typhi en un hospital de referencia en
México.**

Tesis que para obtener el Título de Especialista en Infectología presenta

Dra. YETLANEZI AURORA VARGAS INFANTE

Director de Tesis:

DR. JUAN G. SIERRA-MADERO

Asesores de Tesis:

DR. GUILLERMO M. RUIZ-PALACIOS Y SANTOS

DRA. ANGELINA VILLASÍS KEEVER

DR. JOSÉ SIFUENTES OSORNIO

DR. LUIS E. SOTO RAMÍREZ

DR. LUIS ALFREDO PONCE DE LEÓN GARDUÑO

MÉXICO D.F. MARZO 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradecimientos:

A cada uno de los que laboran en el INCMNSZ, por hacerlo posible día con día.

Al personal del Archivo Clínico y el Departamento de Infectología.

Al maravilloso y siempre bullicioso laboratorio de microbiología.

A la Dra. Beatriz E. Remus Galván,

Leticia Reyes González, Ana Lilia Rolón Montes de Oca

y Miriam Bobadilla

por su ayuda incondicional.

A Chelito que ha convertido un departamento en una hermandad.

A la vida

A mis padres, mis hermanas

Al Dr. Francisco Esquivel Rodríguez, mi querido maestro

Al Dr. Luis F. Uscanga Domínguez por su benefactor interés

A mis amigos por su paciencia y cariño

A todo aquél que en su camino ha hecho una pausa

para darme una mano.

A ti señor por estar siempre presente.

"El éxito es 1% inspiración y 99% transpiración".

Tomas Alba Edison.

Autores:

Yetlanezi A. Vargas Infante¹, Angelina Villasís-Keever¹, José Sifuentes-Osornio¹, Luis E. Soto-Ramírez¹, Luis A. Ponce de León-Garduño¹, Marina Rull Gabayet², Armando Navarro³, Alejandro Cravioto Quintana³, Fernando Tuz-Dzib¹, Guillermo M. Ruiz-Palacios¹, Juan G. Sierra Madero¹

¹Departamento de Infectología, INCMNSZ.

²Departamento de Reumatología, INCMNSZ.

³Departamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM.

Índice

I.- Introducción:

- **Antecedentes**
- **Justificación**

II.- Objetivos:

- **Objetivo general**
- **Objetivos específicos**
- **Hipótesis**

III.- Material y métodos:

- **Criterios de Inclusión**
- **Criterios de Exclusión**
- **Métodos Microbiológicos**
 - a) Aislamiento e identificación**
 - b) Serotipificación y pruebas de susceptibilidad**
- **Análisis Estadístico**

IV.- Resultados

V.- Discusión

VI.- Conclusiones

VII.-Referencias

ANTECEDENTES.

Microbiología

El género *Salmonella* pertenece a la tribu *Salmonella*, de la familia Enterobacteriaceae.

Los miembros del género *Salmonella* son bacilos gram-negativos, de 0.7-1.5 x 2.0-5 µm, no fermentadores de lactosa, generalmente móviles por flagelos peritricos (excepto *S. Gallinarum* y *S. Pullorum*), anaerobios facultativos, no esporulados. Estas bacterias se caracterizan por fermentar la glucosa con producción de ácido y gas (excepto *S. Typhi*). También fermentan la L-arabinosa, maltosa, D-manitol, D-manosa, L-ramnosa, D-sorbitol, trehalosa, D-xilosa y D-dulcitol. Son oxidasa negativo, catalasa positivo, indol y Voges-Proskauer negativo, rojo de metilo y citrato de Simmons positivo, urea negativo y producen SH₂.

Los miembros del género *Salmonella* están ampliamente distribuidos en la naturaleza, como comensales o patógenos. Frecuentemente colonizan el tracto gastrointestinal de mamíferos, reptiles, aves e insectos, causando un amplio espectro de enfermedades en el hombre y los animales.^{1,2}

Los miembros del género se pueden clasificar en tres grupos:

- a) Los que no tienen un huésped específico e infectan tanto al hombre como a los animales.
- b) Los que infectan sólo al hombre: *Salmonella Typhi*, *Salmonella Paratyphi A* y *Salmonella Paratyphi C*.
- c) Los que están adaptados a un huésped en especies animales: *S. Abortusovis*, a los ovinos; *S. Abortusequi*, a los equinos y *S. Gallinarum*, a las aves.

Nomenclatura

La nomenclatura y clasificación de la familia Enterobacteriaceae está definida por las características bioquímicas y antigénicas de sus miembros. Gracias a la determinación de la capacidad evolutiva a través de nuevas técnicas, como la hibridación y

secuenciación de ácidos nucleicos, ha sido posible identificar las relaciones evolutivas entre los organismos de la familia. Recientemente, estudios del DNA mostraron que el género *Salmonella* está constituido por 2 especies predominantes: *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori*. *Salmonella enterica* está compuesta por 6 subespecies: *Salmonella enterica* subesp. *enterica*, *Salmonella enterica* subesp. *salamae*, *Salmonella enterica* subesp. *arizonae*, *Salmonella enterica* subesp. *diarizonae*, *Salmonella enterica* subesp. *houtenae* y *Salmonella enterica* subesp. *indica*. A su vez las subespecies de *S. enterica* y la especie *S. bongori* se dividen en más de 2400 serovariedades que están definidas en función de diferentes asociaciones de factores antigénicos somáticos O y flagelares H. La mayoría de las serovariedades aisladas del hombre y de los animales de sangre caliente pertenecen a la subespecie *enterica* (subespecie I) y llevan un nombre por lo general relacionado con el lugar geográfico donde se aisló por primera vez.

Como las serovariedades no tienen nivel taxonómico de especie, sus nombres no siguen las reglas del "International Code of Nomenclature of Bacteria", de manera que sus nombres se deben escribir en letras romanas (no itálicas) y con mayúscula. Por ejemplo el nombre completo de *Salmonella* Typhimurium es *Salmonella enterica* subesp. *enterica* serovariedad Typhimurium. Como este nombre es muy largo, por fines prácticos se usa directamente *Salmonella* Typhimurium. Por otro lado, las serovariedades pertenecientes a las subespecies restantes y a *Salmonella bongori*, de baja incidencia en patología humana o animal se designan con el nombre de la subespecie seguido de la fórmula antigénica, *v. gr.*: *Salmonella* subesp. IV 50: b : - (*Salmonella enterica* subesp. *houtenae* 50:b : -).

Salmonella enterica subesp. *enterica* representa a gran parte de las salmonellas que afectan al hombre (99.8%). Esta especie está compuesta por numerosos serotipos y/o

serovariedades (de acuerdo a la nomenclatura sugerida por Hickman-Brenner o McWhorter-Mulin, respectivamente).^{1,2}

Aislamiento e Identificación.

Las probables colonias de *Salmonella* en los medios de aislamiento utilizados se confirman mediante pruebas bioquímicas recomendadas por Le Minor y Richard (5): desarrollo en agar-triple azúcar (TSI), utilizando la prueba de urea de Christensen, la determinación de lisina, ornitina decarboxilasa y arginina dihidrolasa; prueba de la beta-galactosidasa (ONPG), prueba del rojo de metilo, reacción de Voges-Proskauer y pruebas de fermentación de manitol y dulcitol (y otros azúcares específicos). Comúnmente se clasifica a los aislados de *Salmonella* a través de sistemas comerciales automatizados y posteriormente con antisueros polivalentes para aglutinar con grupos antigénicos somáticos (O). Este proceso culmina con el reporte del serogrupo identificado sin la complejidad de nomenclatura antes descrito. Por lo general, sólo en laboratorios de referencia se puede realizar la serotipificación definitiva y pruebas bioquímicas necesarias para determinar el serotipo completo.^{1,2}

Tabla 1. Clasificación de *Salmonella* spp. según Serogrupo (Grupos A-D)

A	B	C	D
Paratyphi-A	Paratyphi-B	Choleraesuis bioser. Kunzendorf	Miami
	Paratyphi-B, Odense bioser. Java	Braenderup	Typhi
	Stanley	Montevideo	Enteritidis
	Schwarzengrund	Oranienburg	Berta
	Staintpaul	Thompson	Dublin
	Reading	Infantis	Panama
	Chester	Bareilly	Javiana bioser. Pullorum
	Sandiego	Tennessee	
	Derby	Muenchen	
	Agona	Manhattan	
	California	Newport	
	Typhimurium	Blockley	
	Typhimurim, Copenhagen	Litchfield	
	Bredeney	Tallahassee	

Serotipificación

El sistema de serotipificación de *Salmonella* es probablemente el mejor sistema de tipificación fenotípica bacteriano jamás desarrollado. Tiene un alto poder discriminatorio y provee información con significado epidemiológico. La tipificación molecular brinda información adicional, pero no es un sustituto de la serotipificación. No obstante, la disponibilidad y el costo de antisueros de alta calidad necesarios para este procedimiento son un problema en algunos países y regiones.

El uso de reacciones antígeno – anticuerpo para la serotipificación de las bacterias se basa en que los microorganismos presentan diferencias en su constitución antigénica, aún entre grupos de microorganismos relacionados. Los microorganismos expresan una gran variedad de antígenos (Ags): componentes estructurales de la célula (pared, cápsula, fimbrias); productos de excreción (exotoxinas, enzimas extracelulares).

Químicamente, los Ags pueden ser proteínas, hidratos de carbono y complejos de polipéptidos y carbohidratos. Como son moléculas complejas tienen más de una subestructura que puede servir como determinante antigénico. Debido a esto en los sueros inmunes se encuentran anticuerpos que reaccionan contra distintos determinantes antigénicos de la misma molécula.

A) Antígenos somáticos O.

Están compuestos por complejos de fosfolípidos y polisacáridos; su composición es aproximadamente: 60% polisacáridos, 20-30% lípidos y 3.5-4% hexosamina. Son

cadenas laterales de polisacáridos del lipopolisacárido de envoltura (LPS) que se encuentra en todos los microorganismos gram-negativos.

La cadena de polisacáridos del antígeno O es un polímero de unidades repetidas de oligosacáridos (de 3 a 5 azúcares) lineales o ramificados. La naturaleza de los grupos terminales y el orden en que se encuentran las unidades repetidas de la cadena determina la especificidad antigénica somática de la bacteria. Como esta estructura difiere ampliamente entre las distintas serovariedades, hay diferencias en la especificidad antigénica O.

B) Antígenos Flagelares H

El flagelo es una estructura compleja que consiste en un cuerpo basal, un segmento de unión (anclaje) y un filamento. El cuerpo basal ancla el flagelo a la envoltura de la célula y el anclaje une el cuerpo basal con el filamento. En la serotipificación flagelar de *Salmonella* se usa solamente la especificidad antigénica del filamento.

El filamento está constituido por flagelina, proteína de alto peso molecular. En *Salmonella* se han encontrado más de 60 especificidades antigénicas flagelares. Las diferencias antigénicas surgen debido a variaciones en la estructura primaria (contenido en aminoácidos y orden de ubicación) de las distintas moléculas de flagelina. Estos antígenos son sensibles al calor. Unas pocas serovariedades de *Salmonella* poseen una sola fase flagelar (monofásicas), pero la gran mayoría de las serovariedades tienen dos fases flagelares, o sea, son cepas difásicas.

C) Antígeno Capsular Vi.

El antígeno capsular es un polisacárido, constituido por ácido N-acetilglucosaminourónico.

Entre los antígenos capsulares de las enterobacterias, el Vi es el más importante en el género *Salmonella*. Se encuentra en sólo tres serovariedades: *S. Typhi*, *S. Paratyphi C* y en algunas cepas de *S. Dublin*.

Sobre la base de los componentes antigénicos somáticos O y flagelares H se ha establecido lo que se denomina el esquema de Kauffmann-White, que agrupa a todos los serotipos conocidos. Los serotipos se agrupan en grupos somáticos, cada uno de ellos caracterizado por un factor O mayor. Así se determinan los grupos A, B, C, etc..

El esquema de Kauffmann-White presenta 67 grupos O, desde el grupo A hasta el Z y luego continúa con números, desde el O:51 hasta el O:67.

Existen más de 2400 serovariedades definidas en función de diferentes asociaciones de factores antigénicos somáticos O y flagelares H, y con el agregado del antígeno capsular (Vi) para unas pocas serovariedades.

Esta serotipificación también permite determinar la prevalencia de una serovariedad en distintas zonas geográficas, es de utilidad para el estudio de brotes y para conocer la fuente de infección y las vías de transmisión.^{1,2}

Familia	Género	Especie	Subespecie	Serovariedad		Grupo Evolutivo
Enterobacteriaceae	<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i>	<i>enterica</i>	Choleraesuis	6,7:c:1,5	HD Grupo 1 (I)
				Enteritidis	1,9,12:g,m:-	
				Typhi	1,9,12[Vi]:d:-	
				Typhimurium	1,4,5,12:i:1,2	

Epidemiología

De acuerdo con estimaciones epidemiológicas, las infecciones por *Salmonella* no-Typhi causan hasta 3.7 millones de infecciones gastrointestinales al año en Estados Unidos.^{3,4}

La infección por *Salmonella* puede ocurrir en brotes epidémicos; sin embargo, entre 60 y

80% de los casos son esporádicos.⁵ Los 10 serotipos más aislados pertenecen a los grupos C, B y D, que constituyen 72% de los casos reportados⁶.

En los ochentas, *Salmonella* spp. fue reportado como el bacilo gram negativo más frecuentemente aislado en sangre y orina de sujetos con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). En los albores de este decenio, los casos con bacteremia por *Salmonella* spp. se relacionaban predominantemente a esta enfermedad (20%).⁷⁻¹¹

Lo anterior se modificó con la aparición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).¹² En 1986 la infección por *Salmonella* no-Typhi ya se identificaba como una de las infecciones oportunistas asociadas al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Ya que el riesgo de bacteremia asociada en estos individuos era 20 veces mayor que en la población sana, anticipa en 3 a 11 meses al diagnóstico de infección por VIH y comúnmente la bacteremia precede o se acompaña de otras enfermedades oportunistas.¹³⁻¹⁵

Otros factores vinculados con la infección o estado de portador crónico por *Salmonella* son la hemólisis intravascular, reducción de acidez gástrica, tratamiento antibiótico durante la enterocolitis aguda, prácticas homosexuales, infecciones del tracto urinario por *Salmonella*, erosiones perianales, esquistosomiasis y consumo de productos contaminados (v.gr., marihuana contaminada y cápsulas de víbora de cascabel [10⁵ bacterias/cápsula]).¹⁴⁻²⁰

Fisiopatogenia.

En los pacientes con mayor riesgo de infección por *Salmonella*, como aquellos con enfermedades reumáticas, hematológicas, diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, neoplasias, receptores de trasplantes e infección por VIH, es clara la presencia de un deterioro en la respuesta inmune celular.²¹ Esto puede ser por alteraciones en

activación y ejecución de la fagocitosis, específicamente con niveles inadecuados de interferón γ e interleucina 12 y/o por la prescripción de tratamientos inmunosupresores concomitantes, que reducen la eliminación de gérmenes capaces de sobrevivir intracelularmente durante largos períodos a pesar de la presencia de anticuerpos específicos. Dichos gérmenes tienen propensión a infectar el endotelio, generar bacteremia persistente y asociarse a complicaciones purulentas, por lo que el tratamiento curativo frecuentemente requiere terapia antimicrobiana prolongada. Inmunosupresores como esteroides, azatioprina, metotrexate, hidroxiclороquina, leflunamida, ciclosporina, ciclofosfamida e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (infiximab y etanercept), dan mayor riesgo de infección grave y recurrente como una consecuencia de una menor capacidad de opsonización y quimiotaxis, asociadas a disfunción fagocitaria mononuclear, linfocitopenia de CD4, escasa producción de citocinas e inmunoglobulinas, niveles bajos de complemento e hipoesplenismo funcional. Especialmente los esteroides se asocian a un riesgo mayor de infecciones intracelulares y oportunistas. En el caso de *Salmonella* la relación más clara se ha establecido con dosis ≥ 30 mg de prednisona al día, en tratamientos de 2 a 3 meses de duración.²²⁻²⁷

Cuadro Clínico

La infección por *Salmonella* en pacientes inmunocomprometidos puede presentarse como bacteremia primaria ó como una infección extraintestinal.²⁸⁻³¹ En los pacientes con infección por VIH las especies de *Salmonella* no- Typhi son más comunes como causa de infección y usualmente, las manifestaciones clínicas son fiebre (72-100%), diarrea (38%), dolor abdominal (29%), sangre oculta en heces (43%) y esplenomegalia (19%). Aún en la era del tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), los pacientes con infección por VIH y bajas cuentas de linfocitos T-CD4+ tienden a presentar

periódicamente cuadros diarreicos. La etiología bacteriana sólo explica 19% de los casos; frecuentemente otras etiologías complican o retrasan el diagnóstico (parasitarias, virales y neoplásicas).^{14,15,25.}

Característicamente los pacientes con infección por *Salmonella* asociada a enfermedades reumáticas y tratamientos inmunosupresores no presentan aspecto tóxico a su ingreso al hospital.^{23,32,34} Más aún, en este tipo de pacientes la infección suele cursar subclínica durante etapas tempranas; sin fiebre (hasta en 15-20% de los casos), con síntomas gastrointestinales vagos y cuadros de artritis (0.6-2.5%). En reportes previos se ha descrito una susceptibilidad 2.6 veces mayor de complicaciones extravasculares que en la población general, tales como neumonía, osteomielitis e infecciones del tracto urinario (47%) en estos pacientes. Otras manifestaciones son celulitis, abscesos en tejidos blandos y/o vísceras, artritis, meningitis, aneurismas micóticos y pericarditis.³⁵⁻⁴³ Los síntomas gastrointestinales por enterocolitis (50-90%) y la esplenomegalia son particularmente frecuentes en pacientes con infección por VIH.^{14,15,44}

Finalmente, las complicaciones piógenas por *Salmonella* en el sistema nervioso central se presentan en menos de 0.9-1% de los individuos infectados. Los pacientes pueden cursar con encefalopatía por disfunción cerebral difusa y rápidamente progresiva (alteraciones del estado de conciencia, alteraciones cognitivas ó de la personalidad, convulsiones, etc.), aún sin evidencia de diseminación sistémica o colonización directa del sistema nervioso central.⁴⁵

La presencia de más de un agente infeccioso involucrado en un evento agudo en pacientes con VIH y LES es común (v.gr., neumocistosis, citomegalovirus y tuberculosis en ambos casos).⁴⁶⁻⁴⁸

Aislamiento en Hemocultivo

Los individuos con afección gastrointestinal en quienes se logra recuperar *Salmonella* spp. en hemocultivos es variable. En individuos sanos con gastroenteritis la frecuencia de bacteremia es de 1-4%, y si existen complicaciones tisulares extraintestinales sin enfermedad concomitante incrementa de 5 a 10%.^{30,49,50}

Desde los ochenta se advirtió que en los individuos con infección por VIH la frecuencia de bacteremia por este germen (78%) estaba 100 veces por encima de la reportada en la población general, con un riesgo significativamente mayor de complicaciones supurativas (7%) y recurrencias (hasta 44%), derivadas de recidiva de la infección o por reinfección. Sólo en 0.9 a 1.8% de estos casos el cultivo de *Salmonella* en heces es positivo.^{14,15,17}

Complicaciones

Las probabilidades de una evolución desfavorable son mayores en los pacientes inmunocomprometidos (57 vs. 15%). Las complicaciones dependen de diversos factores, incluidos la virulencia del germen (grupo específico de *Salmonella*⁵¹), y características clínicas del individuo.⁵²⁻⁵⁵ En pacientes con VIH y LEG las serovariedades de *Salmonella* no-Typhi usualmente descritas han sido de los grupos B (*S. Typhimurium*) y D (*S. Enteritidis*). No obstante, por razones desconocidas *S. Choleraesuis* es particularmente frecuente como causa de bacteremia e infección endovascular.⁵⁶⁻⁵⁷

La mortalidad asociada a bacteremia por *Salmonella* spp. se ha reportado de 5.3% en población general sin complicaciones secundarias, y 64% en poblaciones con deterioro inmunológico y patología pulmonar. Esta tasa se considera baja en comparación a otros bacilos gram negativos como *E.coli*, *Proteus mirabilis*, y *Pseudomonas* spp.³¹

Adicionalmente, existe una relación directa entre la eficacia del tratamiento antimicrobiano y la probabilidad de complicaciones. La potencia de un antimicrobiano puede ser modificada por las propiedades intrínsecas del agente (penetración fagocitaria, tolerancia en pH extremos y biodisponibilidad) y la creciente resistencia antimicrobiana.^{9,15,58} De manera alarmante, en presencia de resistencia a uno o más clases de antibióticos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfonamidas y tetraciclinas) existe un aumento de 20 a 25% en la tasa de mortalidad de los sujetos con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi.^{4,16,23,28,33,42,59} Específicamente, la resistencia antimicrobiana a fluoroquinolonas, consideradas actualmente como la primera opción terapéutica en sujetos con enfermedad diarreica infecciosa, eleva el riesgo de muerte 10.3 veces por encima del observado en los individuos infectados por cepas susceptibles a estos agentes.⁶⁰⁻⁶²

La mortalidad se relaciona también a otras complicaciones del huésped. En los pacientes con infección por VIH se reconocen como factores asociados a complicaciones: bajas cuentas celulares de CD4, elevadas cargas virales RNA del VIH, pobre respuesta a tratamiento antirretroviral y presencia de otras enfermedades oportunistas. En los individuos con LEG son predictores de mal pronóstico: edad temprana al diagnóstico, disfunción renal severa, anemia, y la presencia de 7 o más criterios diagnósticos de la Asociación Americana de Reumatología (ARA)⁶³.

El estado inmunológico del paciente, el secuestro de gérmenes viables a nivel hepático y/o esplénico, el estado de portador (entérico, biliar o genitourinario), y la afección de sistema nervioso central son alteraciones clínicas predictoras de falla terapéutica y recurrencia.^{9,16,18,31,41,42,64,65}

La bacteremia sintomática por *Salmonella* no-Typhi en general, ha sido vinculada con incremento de la mortalidad a largo plazo, independientemente de la patología de base del individuo (2.3 veces más que en la población general aún con cepas

pansusceptibles), lo cual se atribuye al deterioro inmunológico subyacente que propicia la infección.^{59,61}

Resistencia

Existe evidencia epidemiológica que confirma la influencia de la suplementación de agentes antimicrobianos en los alimentos animales como catalizador de resistencia antimicrobiana en *Salmonella* no-Typhi.^{66,67} Recientemente se conoce que los mecanismos de resistencia son transferibles entre especies bacterianas distintas, y que el riesgo evolutivo de esta cualidad tiene serias consecuencias, incluyendo el impacto en la salud humana.^{66,68,69}

La infección por organismos resistentes a antimicrobianos puede tener un peor pronóstico debido al retraso en el tratamiento efectivo, el empleo de opciones terapéuticas más tóxicas, o ambas.⁶⁷ Como consecuencia de esta resistencia antimicrobiana, las infecciones son más numerosas, son más graves, los tratamientos son más costosos y el pronóstico sombrío. La relación entre los agentes antimicrobianos, la resistencia antimicrobiana y la patogenicidad de los organismos es compleja. En estudios recientes, la virulencia no emerge directamente de la información genética que confiere resistencia *per se*, sino de complicadas *islas de patogenicidad* capaces de integrar el material genético que codifica resistencia y virulencia en ciertas bacterias.^{67,70}

En los últimos 20 años se ha reportado un alarmante incremento en la resistencia antimicrobiana de *Salmonella enterica* alrededor del mundo. En Estados Unidos la resistencia a tetraciclina aumentó de 9% en 1980 a 24% en 1990 y para ampicilina, de 10% a 14%. En el Reino Unido, *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium alcanza una resistencia antimicrobiana de 45% a tetraciclinas, 40% a sulfonamidas, y 17% para ampicilina. En gran medida, el incremento en la mutidrogoresistencia en *Salmonella*

Typhimurium se atribuye a la diseminación del plásmido DT104 a través de microflora en el tracto intestinal de animales para consumo humano. Hasta hace pocos años, los aislados de *Salmonella* DT104 típicamente contenían un integron cromosomal que codificaba todos o una fracción de los genes de resistencia antimicrobiana, pero más recientemente se encontró un integrón genético similar asociado a plásmidos transferibles en cepas de *Salmonella* Typhimurium multiresistentes.^{68,71}

Cepas de *Salmonella* resistentes a cefalosporinas de amplio espectro fueron reportadas por primera vez en los ochentas. La mayoría de las *Salmonellas* resistentes a cefalosporinas expresan una β -lactamasa de espectro extendido capaz de hidrolizar oximino cefalosporinas y monobactámicos, pero no cefamicinas. O bien, expresan beta-cefalosporinasas mediadas por plásmidos (AmpC-like) que hidrolizan las cefamicinas, cefalosporinas de espectro extendido y monobactámicos.^{68,71}

Por otro lado, existe información acumulada que sugiere que las infecciones por *Salmonella* no-Typhi con susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas pueden no responder satisfactoriamente a la terapia con ciprofloxacina o otras fluoroquinolonas, a pesar de valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) en actuales rangos de susceptibilidad por "The Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI). Los mecanismos de resistencia a quinolonas en *Salmonella* incluyen: la participación de bombas de flujo y reducción en la permeabilidad del agente en la pared bacteriana (falta de expresión de la porina OmpF) y mutaciones puntuales en los genes.^{70,72}

Las mutaciones de resistencia de *gyrA*, Ser-83 o Asp-87 son las más frecuentes en las cepas resistentes al ácido nalidíxico. Las mutaciones sencillas de *gyrA* que confieren resistencia al ácido nalidíxico y susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas pueden generarse por presión selectiva. De ahí que la identificación de resistencia al ácido nalidíxico sea un predictor confiable de susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas, que

al menos en Estados Unidos aumentó de 6.8% (1996-1997) a 23.2% (2000) en los últimos 10 años.^{72,73}

Las mutaciones cromosómicas espontáneas, el potencial de expansión clonal de *Salmonella* ácido nalidíxico-resistente, y el reciente descubrimiento de resistencia transmisible indican que las infecciones por *Salmonella* no-Typhi resistentes a fluoroquinolonas pueden resultar en un problema global de salud pública.⁷³

JUSTIFICACIÓN

Las infecciones por *Salmonella* son causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos. El tratamiento oportuno y efectivo es de crucial importancia para un buen desenlace en estos pacientes. Sin embargo, las presentaciones clínicas pueden ser atípicas y dificultar el tratamiento temprano. Por otro lado, las manifestaciones clínicas de bacteremia por *Salmonella* no-Typhi pueden ser diferentes entre pacientes con infección por VIH y otros individuos inmunosuprimidos. Pocos estudios han evaluado estas diferencias en la presentación de las infecciones por *Salmonella* entre diferentes grupos de pacientes. Finalmente, es importante definir el impacto de los serotipos predominantes y la resistencia antimicrobiana, en la evolución de los pacientes inmunocomprometidos en nuestro medio clínico.

OBJETIVOS

Objetivo General

Definir la frecuencia y serotipos causales más comunes de bacteremia por *Salmonella* no-Typhi, y su relación con las características clínicas de los pacientes inmunocomprometidos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Objetivos Específicos

1. Evaluar la frecuencia de bacteremia por *Salmonella* no-Typhi y distribución de serotipos identificados de acuerdo a la enfermedad concomitante en pacientes inmunocomprometidos.
2. Comparar las manifestaciones clínicas de los pacientes con bacteremia por *Salmonella* spp. de acuerdo a la patología concomitante, serotipo bacteriano identificado y patrón de resistencia.
3. Evaluar la frecuencia de resistencia antimicrobiana de las cepas de *Salmonella* spp. aisladas en los casos de bacteremia.
4. Evaluar la frecuencia de recurrencia y mortalidad asociados a bacteremia por *Salmonella* spp en pacientes inmunocomprometidos.
5. Evaluar factores de riesgo asociados con recurrencia y mortalidad en los pacientes con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi.

HIPÓTESIS GENERAL

Los síntomas y signos asociados a bacteremia por *Salmonella* spp. en pacientes inmunocomprometidos serán inespecíficos en la mitad de los casos, y la mortalidad secundaria a bacteremia no complicada será mayor de 6%.⁸⁷

MÉTODOS

Diseño del Estudio

Este es un estudio descriptivo, ambilectivo y comparativo.

Población del Estudio

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con hemocultivo positivo para *Salmonella* spp. de noviembre de 1992 hasta abril del 2003 obtenidos a través de la base de datos del Laboratorio de Microbiología del Departamento de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en México, D.F..

De los expedientes clínicos se obtuvieron los siguientes datos: Características demográficas, enfermedades concomitantes, el uso de esteroides u otro tratamiento inmunosupresor, manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad concomitante y/o al evento infeccioso agudo, resultados de los análisis paraclínicos practicados durante la infección aguda, tratamiento(s) antimicrobiano(s) recibido(s) un mes previo y posterior al diagnóstico, recurrencia de la infección y mortalidad.

Criterios de Inclusión

1. Uno o más hemocultivos positivos para *Salmonella* serotipo no-Typhi.
2. Diagnóstico concomitante de patología crónica y/o factores del huésped asociados a inmunocompromiso.

Criterios de Exclusión

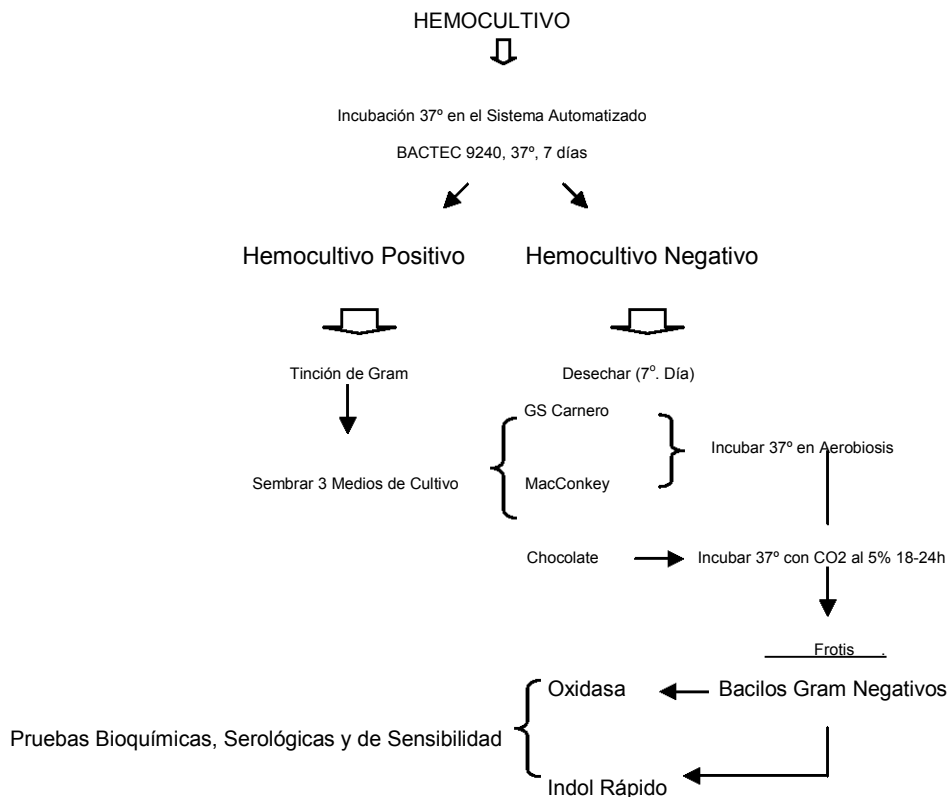
1. Expediente clínico no disponible para la recolección de datos.
2. Pacientes sanos.

MICROBIOLOGÍA

Cultivo

Convencionalmente se reciben para hemocultivo botellas de medio BACTEC PLUS Aerobic/F* para adultos (Becton Dickinson, Sparks, Maryland USA). Los frascos se incuban en un sistema automatizado Walkaway Vitek System 40 (bioMérieux Vitek, Inc. Hazelwood, Missouri, E.E.U.U.), a 37°C vigilados por un software que da lectura de CO₂ producido.^{18,19} Una vez activada la alarma se retira la botella, continuando el proceso de identificación de acuerdo al cronograma de la **Figura 1.**

Fig. 1. Algoritmo para Procesamiento de Hemocultivo



La identificación y sensibilidad de los bacilos Gram negativos se realizó en el sistema automatizado Walkaway Vitek System 40 (bioMérieux Vitek, Inc. Hazelwood, Missouri, E.E.U.U.).

Serotipificación

La identificación bioquímica de *Salmonella* spp. fue confirmada con el antisuero polivalente (A1Vi) BD DIFCO de Becton Dickinson en un primer escrutinio, y en caso positivo, se sometió a pruebas de aglutinación con los antígenos “O” específicos de los Grupos A-J. Posteriormente, las cepas fueron recuperadas de caldo glicerol para serotipificación específica del cepario del Laboratorio de Microbiología del Dpto. de Infectología en el INCMNSZ. Se realizó aislamiento en agar McConkey, agar verde-brillante, agar triptosa de soya y semisólido de Craig, para evaluar la pureza y movilidad de las cepas. Posteriormente, se realizó serotipificación antigénica (Vi, O, H fase 1 y 2) de acuerdo al esquema de Kauffmann-White, empleando sueros específicos O para determinar el serogrupo según el Sistema de Spicer-Edwards (Difco) y sueros específicos H (Difco) para determinar los antígenos flagelares de fase uno y dos.^{1,2}

Pruebas de Susceptibilidad a Antimicrobianos

A. Sistema VITEK y tarjetas.

El microorganismo se reportó como sensible de acuerdo a las siguientes concentraciones mínimas inhibitorias ($\mu\text{g/mL}$): Ampicilina ≤ 8 , Ciprofloxacino ≤ 0.5 , Ofloxacino ≤ 1 , Norfloxacino ≤ 4 , Ceftriaxona ≤ 8 , Trimetoprim con Sulfametoxazol ≤ 10 y Cloranfenicol ≤ 8 .

B. Ensayo de Microdilución.

Ochenta de 103 cepas/paciente aisladas en los hemocultivos, fueron extraídas del cepario del Dpto. de Infectología para serotipificación y ensayo de sensibilidad para ampicilina, cloranfenicol, ceftriaxona, ciprofloxacino, ácido nalidíxico, tetracilina, trimetoprim y estreptomina por ensayo de microdilución. El procedimiento se realizó e

interpretó de acuerdo a las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2005.

La concentración mínima inhibitoria obtenida fue integrada al análisis como variable continua y dicotómica de acuerdo a los valores de la **Tabla 3**.

Tabla 3. Sensibilidad a Antimicrobianos por Microdilución en Caldo (CLSI & CDC).

	Sensible	Intermedio	Resistente
Ac. Nalidíxico	≤ 16	-	≥ 32
Ampicilina	≤ 8	16	≥ 32
Ceftriaxona	≤ 8	16-32	≥ 64
Ciprofloxacino	≤ 1	2	≥ 4
Cloranfenicol	≤ 8	16	≥ 32
Estreptomina	≤ 32	-	≥ 64
Tetraciclina	≤ 4	8	≥ 16
Trimetroprim	≤ 8	-	≥ 16

Las unidades de medida se presentan en ug/ml.

C. Prueba-E

Mediante esta prueba se verificó la sensibilidad a ciprofloxacino en las cepas con resistencia antimicrobiana al ácido nalidíxico para evaluar la presencia de sensibilidad reducida a quinolonas (definida como CMI 0.125-1 ug/ml).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo mediante el uso de porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables se compararon mediante el uso de χ^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher, t de Student, U de Mann-Whitney, ANOVA o Kruskal-Wallis según correspondiera. Para el análisis de recurrencia de la infección y de muerte se realizaron curvas de Kaplan-Meier. Para evaluar los factores de riesgo asociados con mortalidad se calcularon razones de Momios e intervalos de confianza al 95%. Aquellas variables con significancia estadística se sometieron a un modelo de

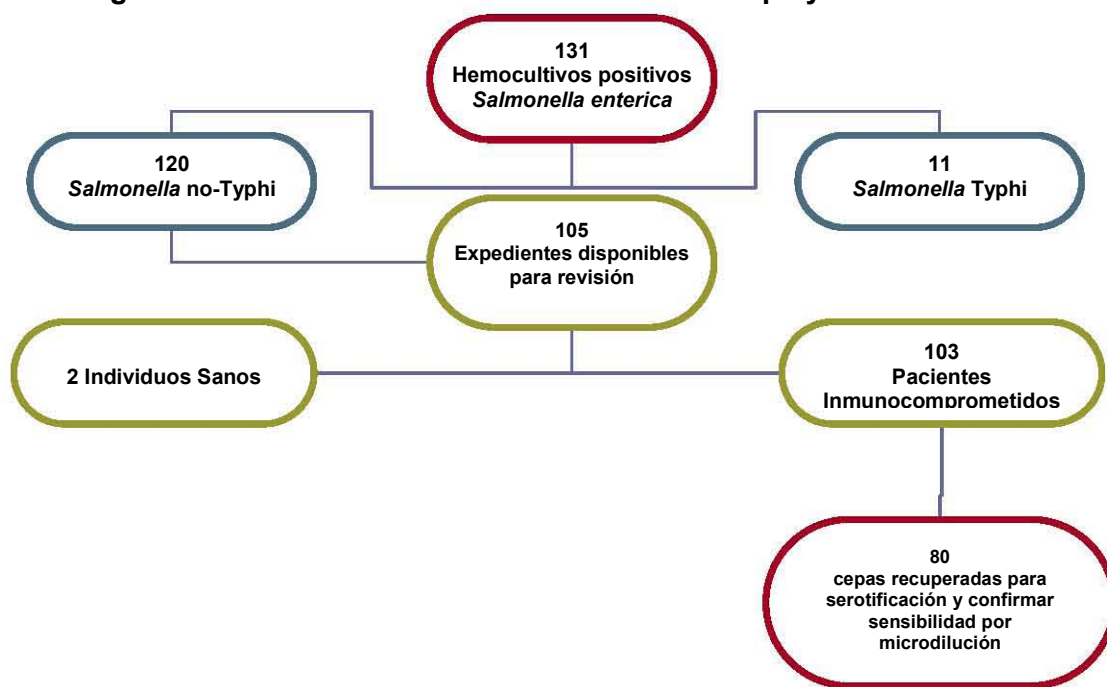
riesgos proporcionales de Cox. Se consideró significativo el valor de $p < 0.05$. Para realizar el análisis se utilizaron los softwares SPSS *versiones* 10.0 y 12.0.

RESULTADOS

Hemocultivos

De noviembre de 1992 a abril de 2003 se identificaron 131 pacientes con bacteremia por *Salmonella* spp.; 120 (92%) con *Salmonella* no-Typhi y 11 (9%) con *Salmonella* Typhi. En 105 (80%) casos el expediente clínico se encontró disponible para revisión y se incluyeron 103 pacientes con enfermedad concomitante asociada inmunosupresión. En 80/103 (78%) se pudo recuperar la cepa original para pruebas microbiológicas adicionales (**Figura 2**).

Figura 2. Selección de casos de acuerdo a serotipo y enfermedad de base.



En los 103 sujetos identificados con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi fueron tomados un total de 239 hemocultivos durante el episodio agudo de la infección, de los cuales 181 fueron positivos (76%), para un promedio de 1.75 cultivos positivos/paciente (1-5).

Descripción de la población.

Las enfermedades concomitante más comunes en los 103 sujetos con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi fueron: infección por el VIH en 37 (36%) y lupus eritematoso generalizado (LEG) en 30 individuos (29%). (**Tabla 4**).

Tabla 4. Enfermedades concomitantes

	No.	%
Infección por VIH	37	36
Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)	30	29
Enfermedad Autoinmune Diferente a LEG ¹	12	12
Enfermedad Hematológica ²	7	7
Neoplasia No Hematológica ³	5	5
Otras ⁴	12	12
Total	103	100

¹Enfermedad de la colágena diferente a LEG (artritis reumatoide, polimiositis, síndrome antifosfolípidos, poliarteritis nodosa, enfermedad mixta del tejido conectivo). ²Enfermedad hematológica (anemia hemolítica, síndrome mielodisplásico, púrpura trombocitopénica idiopática, leucemia mielógena aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma No Hodgkin). ³Neoplasia (cáncer de próstata, de riñón, hepatocarcinoma, sarcoma). ⁴Otras (diabetes mellitus, esclerosis múltiple, insuficiencia renal terminal asociada a glomerulonefritis y/o urolitiasis, hepatopatía crónica, enfisema pulmonar, desnutrición severa y trasplante renal alogénico).

La mediana de edad fue de 38 años (17-84) y 53% (n=55) fueron hombres. El 51% (n=53) recibían algún tipo de tratamiento inmunosupresor, principalmente en pacientes con enfermedades autoinmunes y neoplasias (**Tabla 5**).

Tabla 5. Características Generales de Pacientes con Bacteremia por *Salmonella* spp.

	Total N=103	VIH N=37	LEG N=30	Otras N=36	<i>P</i>
Edad en años mediana(intervalo)	38 (17-84)	34 (17-61)	34 (18-51)	44(17-84)	0.021 ³
Sexo masculino n (%)	58 (56)	34 (92)	1(3)	20 (55.5)	<0.001 ²
Uso de esteroides ^{2**} n (%)	48 (47)	1 (3)	27 (90)	20 (55.5)	<0.001 ²
Dosis ^{1 **} mediana (rango)	22 (5-150)	20	25 (5-150)	27 (10-80)	0.65 ¹
≥ 20 mg/día	26 (25)	0	15 (50)	11 (30.5)	<0.001 ³
Inmunosupresores no esteroides n (%)	28 (27)	0	16 (53)	13 (36)	<0.001 ²

¹ANOVA ²Prueba exacta de Fisher ³Kruskal-Wallis. Otros fármacos inmunomoduladores empleados en sujetos No-VIH fueron metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, interferón, gemcitabina, cisplatino, Ara-C, daunorubicina, asparaginasa, ciclosporina, citarabina, y mercaptopurina. ** El tratamiento esteroideo se refiere a dosis (mg/d) administrada por períodos ≥2meses, calculadas de acuerdo al equivalente en PDN.

Infección por VIH

Los 37 pacientes con infección por VIH se encontraban en estadios avanzados de la enfermedad (SIDA), con un promedio de linfocitos CD4+ de 73 células/ml. En 18/33 (54%) de los pacientes los conteos de linfocitos CD4+ fueron inferiores a 50 cel/uL, sólo 5 (15%) tuvieron más de 200 cel/uL. La bacteremia por *Salmonella* spp. fue la primera manifestación de la infección por VIH en 12 pacientes. (**Tabla 6**)

Tabla 6. Características de los Pacientes con Infección VIH y Bacteremia por *Salmonella* spp.

Característica	N=37
Tiempo desde el diagnóstico de infección por VIH (meses, promedio \pm DE)	38 \pm 41
Estadio según la clasificación de los CDC al diagnóstico n(%)	
	C2 5 (13.5)
	C3 32 (86.5)
Niveles de linfocitos CD4+ en el momento de la bacteremia cel/mL, mediana, intervalo)	73 (4-253)
Tratamiento antirretroviral antes del evento n(%)	17 (46)
	Monoterapia 5 (29)
	Biterapia 3 (18)
	TARAA [¶] 9 (53)
Pacientes con infección(es) oportunista(s) simultánea(s), N (%)*	10 (27)
Individuos con profilaxis a base de TMP/SMX (\pm 48 meses)	37(100)

* Diagnóstico dentro de los 2 meses del diagnóstico de Bacteremia por *Salmonella* spp. Toxoplasmosis, candidiasis, sífilis, MAC, TB, CMV, VPH, isosporidiasis, microsporidiasis, molusco contagioso, herpes virus, sarcoma de Kaposi, criptococosis meníngea. [¶] Tratamiento Antirretroviral Altamente Activo

Lupus Eritematoso Generalizado

De los 30 pacientes, 70% tenían actividad reumática e infección por *Salmonella* spp y seis (20%) fueron diagnosticados simultáneamente a la bacteremia por *Salmonella* no-Typhi. Hubo serositis en 10 (33%), manifestaciones renales en 8 (27%), neurológicas en 3 (10%), hematológicas en 3 (10%) y pulmonares en 2 (7%). Tres (10%) pacientes presentaban síndrome de Cushing, Diabetes mellitus Tipo 2 e insuficiencia renal crónica

al ingreso. Ninguno se encontraba en tratamiento sustitutivo de la función renal. El 50% de los individuos tenía dosis mayores a 20mg PDN/día/60 días. Las características de los pacientes con LEG se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Características de Pacientes con LEG y Bacteremia por *Salmonella* spp.

Característica	N=30
Tiempo al diagnóstico en meses. Mediana (rango)	144 (0-1008)
Manifestación Clínica de LEG por Individuo (%)	
Actividad cutánea y serositis	10 (33)
Hematológica	3 (10)
Renal	8 (30)
SNC	3 (10)
Tratamiento con Esteroides	
≥10 mg/día, n(%)	25 (83%)
≥20 mg/día, n(%)	15 (50 %)
Dosis de esteroide (≥2 meses en mg/día)	25 (5-150)
Mediana (rango)	
Otras infecciones concomitantes*	Tuberculosis(1) Candidiosis orofaríngea (1)

* La serositis se manifestó con artritis (50%), pericarditis (7%), pleuritis (3%), y peritonitis (3%).

Manifestaciones Clínicas

El síntoma más frecuente fue fiebre en 85% de los casos, y el 96% de los pacientes tuvieron síntomas gastrointestinales leves. En 20 (27%) individuos las manifestaciones de la infección habían sido atribuidas a otras infecciones intercurrentes y en 30 (40%) pacientes inespecíficas, adjudicadas a la patología de base. Los trastornos articulares fueron más frecuentes en los pacientes con LEG. Otros síntomas tuvieron frecuencia similar entre los distintos grupos (**Tabla 8**).

Tabla 8. Manifestaciones clínicas en pacientes con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi.

	Total	VIH	LEG	Otras	<i>p</i> *
	N 103	N 37	N 30	N 36	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Fiebre	88 (85)	33 (89)	27 (90)	28 (78)	0.22
Dolor Abdominal	66 (64)	25 (67.5)	17 (57)	24(67)	0.67
Diarrea	58 (56)	26 (70)	15 (50)	17 (47)	0.10
Cefalea	32 (31)	15 (40.5)	8 (27)	9 (25)	0.39
Manifestaciones pulmonares ¹	27 (26)	9 (24)	7 (23)	11 (30.5)	0.75
Alteraciones articulares ²	24 (23)	3 (8)	15 (50)	6 (17)	<0.001
Alteraciones genitourinarias ³	18 (17)	3 (8)	7 (23)	8 (22)	0.17
Alteraciones neurológicas ⁴	8 (8)	4 (11)	1 (3)	3 (8)	0.19
Hepatomegalia	16 (15.5)	7 (19)	5 (17)	4 (11)	0.89
Esplenomegalia	7 (7)	2 (5)	3 (10)	2 (5.5)	0.79
Ictericia	4 (4)	1 (3)	2 (7)	1 (3)	0.61

* Prueba exacta de Fisher ¹Los síntomas respiratorios más frecuentes fueron tos, disnea, polipnea y dolor pleurítico, ²Las Manifestaciones articulares fueron dolor, flogosis y limitación funcional. ³Los síntomas genitourinarios más frecuentes fueron disuria, tenesmo vesical, polaquiuria y dolor a la palmo-percusión en fosa renal. ⁴Las alteraciones en sistema nervioso central se caracterizaron por somnolencia, obnubilación y en un caso, crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas. Ningún caso presentó datos meníngeos.

Los hallazgos de laboratorio sobresalientes se muestran en la **Tabla 9**. Los pacientes con enfermedades reumáticas y neoplasias tuvieron con mayor frecuencia linfopenia, trombocitopenia, hipoalbuminemia y elevación de creatinina.

La esplenomegalia fue más frecuente en los pacientes con infección por *S. Enteritidis* (RM: 9.1; IC 95% 1.0-79.1, *P*=0.02). No existieron más diferencias en las manifestaciones clínicas observadas de acuerdo al serotipo de *Salmonella* identificado.

Tabla 9. Alteraciones en pruebas de laboratorio en pacientes con bacteremia por *Salmonella no-Typhi*.

	Total	VIH	LEG	Otras	<i>p</i>
	N=103	N=37	N=30	N=36	
Linfocitos Totales ¹	830	939.5	566	870	0.02
μ (Intervalo)	(44-6854)	(44-3424)	(94-6854)	(172-2745)	
Linfopenia n(%) ² <1,000 cel/mm ³	56 (54)	17 (46)	23 (77)	16 (44)	0.014
Anemia n(%) ² <10g/dL	39 (38)	11 (30)	15 (50)	13 (36)	0.22
Trombocitopenia ² n(%) <100,000 cel/mm ³	24 (23)	4 (11)	7 (23)	13 (36)	0.038
Creatinina ² n(%) >3mg/dL	8 (8)	0	1 (3)	6 (17)	0.012
ALT, AST ² n(%) >120 UI/mL	21 (20)	8 (22)	4 (13)	9 (25)	0.49
Hipoalbuminemia ² n(%) <2.5 mg/dL	24 (23)	3 (8)	11 (37)	10 (28)	0.017

¹ Kruskal-Wallis ² Prueba exacta de Fisher

Hospitalización

De los 103 pacientes evaluados, 69 (67%) fueron hospitalizados durante una mediana de 7 días (rango 1-55). No hubo diferencia en la frecuencia y la duración de la hospitalización de acuerdo a la enfermedad subyacente o al serotipo identificado.

Los antibióticos empleados con mayor frecuencia fueron fluoroquinolonas en 64 pacientes (62%), cefalosporinas en 58 (56%), aminoglucósidos 32 (31%), aminopenicilinas 19 (18%) y trimetoprim con sulfametoxazol 13 (13%). El tratamiento antimicrobiano se administró por un promedio de 25.5 días (\pm 29), y los pacientes hospitalizados recibieron tratamiento antimicrobiano parenteral durante una mediana de 10 días (Intervalo 1-43).

Nueve individuos (9%) no recibieron tratamiento antimicrobiano.

Complicaciones e infecciones por *Salmonella no-Typhi* a distancia

La presencia de bacteremia se asoció con complicaciones focales o disfunción orgánica en 44/103 pacientes (43%). En este grupo de complicaciones predominan los abscesos en tejidos blandos, hepatitis reactiva y alteraciones hematológicas compatibles con coagulación intravascular diseminada (**Tabla 10**).

Tabla 10. Manifestaciones infecciosas a distancia en bacteremia por *Salmonella* spp.

	N=44
	n(%)
Abscesos	17 (39)
<i>Tejidos blandos</i>	12 (27)
<i>Intraabdominales</i>	5 (11)
CID*	9 (20)
Hepatitis aguda	7 (16)
Osteoarticulares	5 (11)
Pericarditis purulenta	3 (7)
Endocarditis	2(4.5)

* Coagulación intravascular diseminada.

Se observó una tendencia mayor a presentar complicaciones abscedadas en los individuos con tratamiento esteroideo [RM 1.8; IC95% 0.6-5.2]. Adicionalmente, estas complicaciones correlacionaron con dosis mayores de prednisona en los pacientes tratados con esteroides [55 (20-150) vs. 20 (5-80) mg/día, $P=0.02$]. No hubo diferencia significativa en las cifras de leucocitos séricos entre pacientes con o sin abscesos. Los individuos con abscesos recibieron tratamiento antimicrobiano intravenoso por más tiempo, en promedio 16 ± 8 días vs. 11 ± 8 . ($P=0.02$).

En uno de dos pacientes con endocarditis existía el antecedente de cardiopatía reumática. En 11/99 individuos (11%) se reportó al menos un cultivo extravascular con desarrollo de *Salmonella* spp. durante el evento agudo. *Salmonella* spp. creció en el cultivo de material obtenido de abscesos en 5/36 (13.8%), urocultivo 3/83 (3.6%), líquido articular 1/7 (14.2%), ascitis 1/10 (10%) y coprocultivos 1/33 (3%). En 7 muestras de líquido cefalorraquídeo obtenidas y 2 mielocultivos no hubo desarrollo del germen.

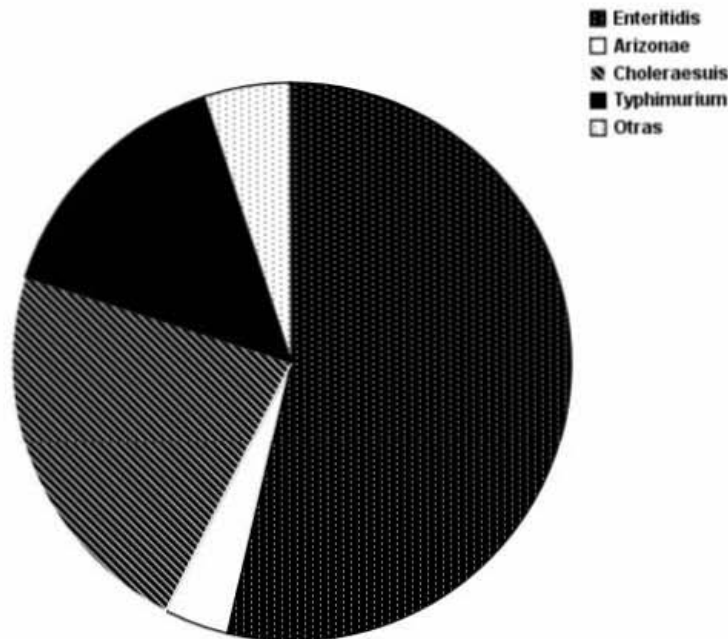
Contrario a lo esperado, en los casos con infección por *Salmonella* Choleraesuis hubo un menor número de complicaciones purulentas, 1/18 (5.5%), y ninguno de los casos de infección endovascular comprobada correspondió a este serotipo.

Catorce (14%) pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad; 7 (50%) tenían infección por VIH y 5 (36%) casos se asociaron a LEG. Treinta y cinco (34%) murieron durante el seguimiento; pero sólo en 18 (17%) de los casos la muerte fue atribuible a la infección.

Salmonella spp: Serogrupos y serotipos

Los serotipos más frecuentes en los 103 aislamientos primarios fueron: *Salmonella* spp. del Grupo D (n=53, 51%) y Grupo C (n= 30, 29%). En la serotipificación específica de los 80 (78%) aislados recuperados se identificaron: *S. Enteritidis* 43 (54%), *S. Choleraesuis* 18 (22.5%), *S. Typhimurium* 12 (15%), *S. arizonae* 3 (4%), *S. Dublín* 2 (2.5%), *S. Agona* 1 (1%), y *S. Lagos* 1 (1%). Los serotipos predominantes se esquematizan en la **Figura 3**.

Figura 3. Porcentaje de salmonellas identificadas de acuerdo a serotipo



Otras: *S. Agona*, *S. Dublín*, *S. Lagos* y *S. Arizonae*.

Salmonella Enteritidis y Choleraesuis fueron los serotipos más frecuentes en las 80 cepas recuperadas. *S. Typhimurium* se distribuyó homogéneamente en los 3 grupos de acuerdo

a patología y *S. arizonae* afectó preponderantemente a individuos clasificados en “otras” (dos individuos con enfermedad autoinmune no-LEG y uno con patología neoplásica) (**Tabla 11**). En todos los 3 casos de infección por *S. arizonae* fue confirmado el consumo de medicamentos de medicina alternativa con pulverizado de víbora de cascabel.

Tabla 11. Serotipos de los aislados de *Salmonella* no-Typhi en hemocultivos

	Total N=80, n(%)	VIH N=28	LEG N=26	Otros N=26	<i>p</i> *
<i>Salmonella</i> Enteritidis	43 (54)	11 (39)	18 (69)	14 (54)	0.01
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	18 (22.5)	11 (39)	5 (19)	2 (8)	0.007
<i>Salmonella</i> Typhimurium	12 (15)	4 (14)	2 (8)	6 (23)	0.4
<i>Salmonella arizonae</i>	3 (4)	0	0	3 (11.5)	0.05
Otras ¹	4 (5)	2 (7)	1 (4)	1 (4)	0.8

*Prueba exacta de Fisher ¹ *Salmonella agona*, *S. Dublin* y *S. Lagos*.

En los pacientes con infección por VIH fue más frecuente *Salmonella* Choleraesuis (OR:3.9;IC95% 1.4-10.7, *P*=0.006), mientras que en pacientes con LEG fue más frecuente *S. Enteritidis*. (OR:3.3;IC 95% 1.4-8.0, *P*=0.006). El tratamiento esteroideo correlacionó con un riesgo mayor de infección por *S. Enteritidis* (RM:4.0; IC 95% 1.8-9.3, *P*=0.001) que por *S. Choleraesuis* (RM: 0.2; IC 95% 0.1-0.8, *P*=0.016).

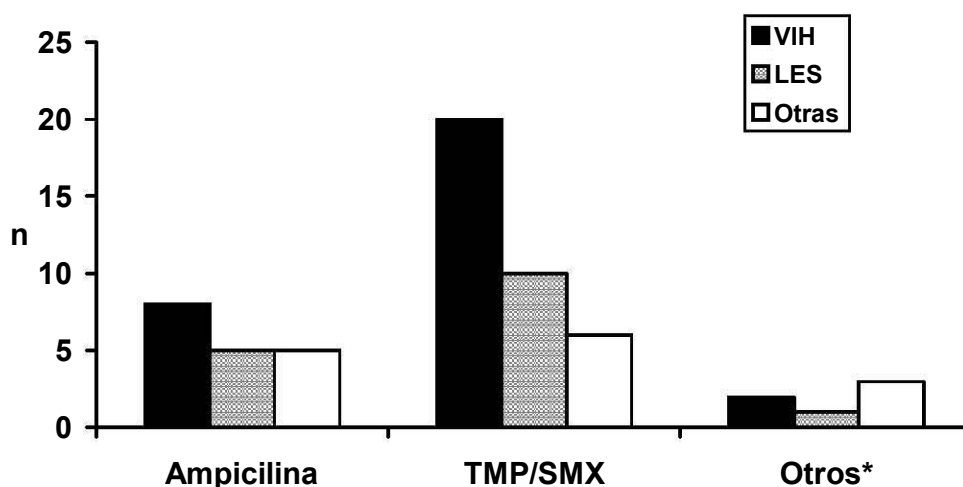
Resistencia

En las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana realizadas al momento de la identificación (Vitek^{MR}) de las 103 cepas de *Salmonella* aisladas, 49/103 (47.5%) tuvieron sensibilidad reducida a uno o más antimicrobianos; 22/49 cepas fueron resistentes a un antibiótico (45%); 15 (31%) cepas a dos y otras 12 cepas (24%) a tres clases de antimicrobianos. Se encontró resistencia a trimetoprim con sulfametoxazol en 36% (36/101), a ampicilina en 19.5% (18/92), cloranfenicol en 3.5% (3/84), a ciprofloxacina en

3% (3/94) y a ceftriaxona en 1% (1/99).

En los pacientes con infección por VIH fueron más frecuentemente aisladas las cepas resistentes a trimetoprim con sulfametoxazol, 20/37(54%) ($P<0.005$) (**Figura 4**).

Figura 4. Frecuencia de resistencia a los diferentes antimicrobianos por Vitek^{MR} de acuerdo a la enfermedad de base.



* Ciprofloxacino, Ceftriaxona, Cloranfenicol

Al analizar la resistencia a los antibióticos de acuerdo al serogrupo de *Salmonella* identificada, 47/49 (96%) de las cepas con resistencia a uno o más antibióticos pertenecieron a los serogrupos B, C y D. En *Salmonella* serogrupo C el riesgo de resistencia a TMP/SMX (RM: 5.5 IC 95% 2.1-14, $P<0.000$) y ampicilina (RM: 2.7, IC 95% 1.0-7.7, $P=0.058$) fue significativamente mayor que en otros serotipos.

La frecuencia de resistencia antimicrobiana a ampicilina y sulfas de acuerdo con el serotipo identificado, y su predominio en el serogrupo C se muestra en las **Figuras 5 y 6**.

Figura 5. Resistencia antimicrobiana por microdilución en caldo de acuerdo a serogrupo de *Salmonella* no-Typhi aislada.

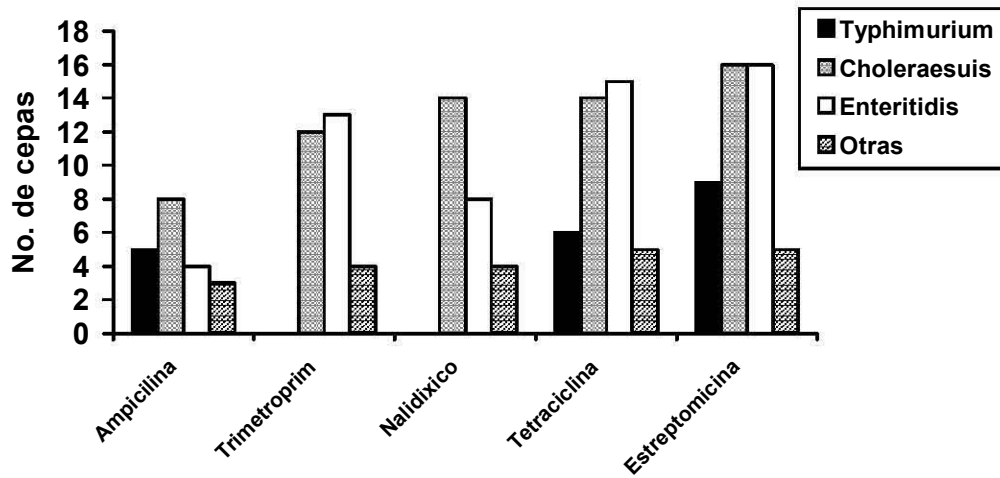
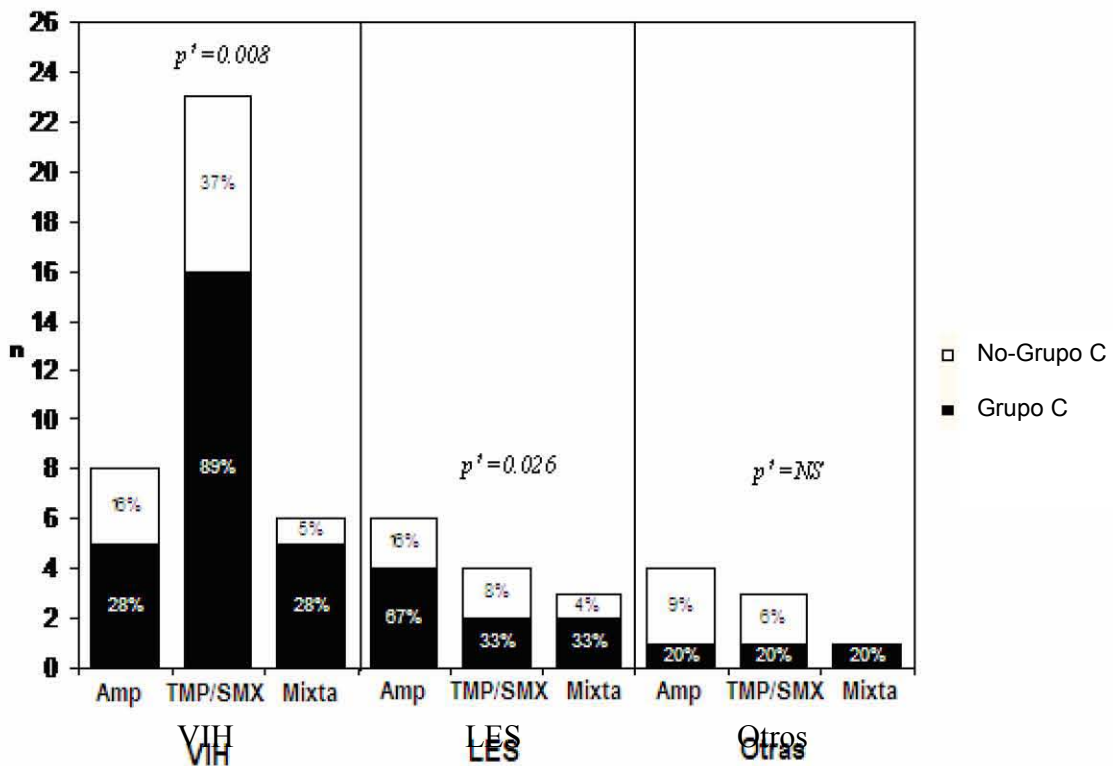


Figura 6. Distribución de Resistencia Antimicrobiana para Ampicilina, TMP/SMX y Mixta* según enfermedad de base en *Salmonella* serogrupo C.



$p(\chi^2)$ Pearsons. p^* Resistencia de *Salmonella* grupo C vs. Otras. * Resistencia a TMP/SMX y Ampicilina.

En el subanálisis de resistencia con método de microdilución para las 80 cepas de *Salmonella* no-Typhi recuperadas, 40 (50%) cepas fueron resistentes a tetraciclina, 46 (57.5%) a estreptomicina, 29 (36%) a trimetoprim, 26 (32.5%) al ácido nalidíxico, 20 (25%) a ampicilina y 7 (9%) a cloranfenicol. La concentración mínima inhibitoria (CMI) necesaria para inhibir la replicación bacteriana en las percentilas 50 y 90, número y porcentaje de cepas con resistencia antimicrobiana por antibiótico probado se muestran en la **Tabla 12**.

Tabla 12. Resistencia antimicrobiana por método de microdilución y serotipo de *Salmonella* no-Typhi identificado.

	<i>Salmonella</i>											
	Enteritidis			Choleraesuis			Typhimurium			Otras		
	N=43			N=18			N=12			N=7		
	CMI	CMI	Resistente	CMI	CMI	Resistente	CMI	CMI	n(%)†	CMI	CMI	Resistente
	50*	90*	n(%)†	50*	90*	n(%)†	50*	90*		50*	90*	n(%)†
Ac. Nalidíxico	0.5	64	8(19)	64	64	14(78)	0.37	1.7	0	64	64	4(57)
Ampicilina	1.0	78.4	4(9)	4.0	128	8(44)	2.0	128	5(42)	4.0	128	3(43)
Ceftriaxona	0.06	0.12	0	0.06	0.13	0	0.06	0.10	0	0.12	0.12	0
Ciprofloxacino	0.007	0.06	0	0.06	0.55	0	1.0	1.0	0	0.06	0.25	0
Cloranfenicol	4.0	8.0	2(5)	4.0	8.0	0	4.0	128	4(33)	8.0	8.0	1(14)
Estreptomicina	8.0	128	16(37)	128	128	16(89)	17	128	9(75)	128	128	5(71)
Tetraciclina	2.0	128	15(35)	128	128	14(78)	17	128	6(50)	128	128	5(71)
Trimetoprim	0.25	32	13(30)	32	32	12(67)	0.12	0.77	0	32	32	4(57)

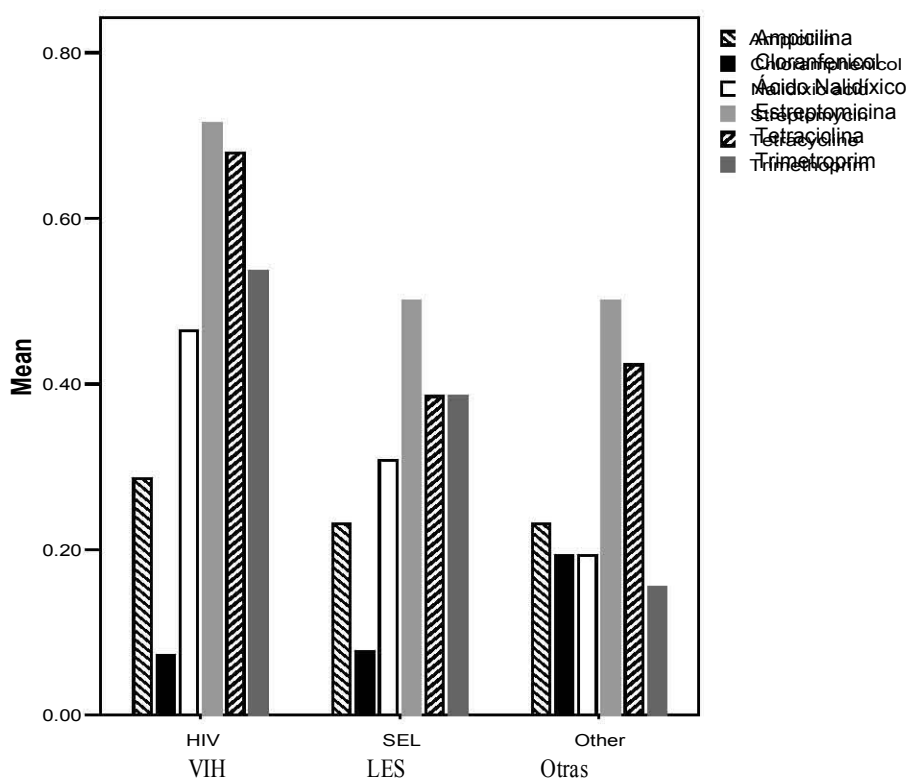
* CMI en ug/ml para las cepas en las percentilas 50 y 90.

† Número (%) de cepas resistentes por serotipo y clase de antimicrobiano.

Ninguna de las cepas fue resistente a ceftriaxona o ciprofloxacina; sin embargo, la prueba E confirmó susceptibilidad reducida a ciprofloxacina en 15 de 26 (58%) colonias resistentes al ácido nalidíxico.

Los pacientes con infección por VIH fueron frecuentemente resistentes al nalidixico, estreptomicina, tetraciclina y trimetroprim ($P=0.045$, $P=0.052$, $P=0.02$ y $P=0.02$, respectivamente). La frecuencia de resistencia a cada uno de los antimicrobianos probados por microdilución y diagnóstico concomitante se ilustra en la **Figura 7**.

Figura 7. Frecuencia de resistencia para las ocho familias de antimicrobianos en la prueba de microdilución de acuerdo a enfermedad concurrente.



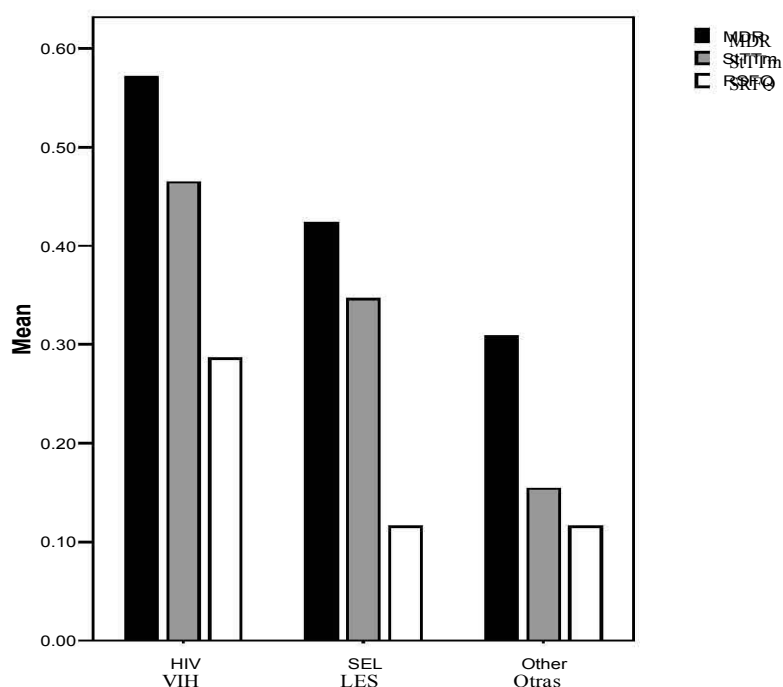
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. LEG: Lupus Eritematoso Generalizado. Otras enfermedades subyacentes: Reumatológicas no-LEG 11 (42%), neoplasias 5 (19%), trastornos hematológicos 8 (31%), enfermedad hepática 2 (8%), e insuficiencia renal 4 (15%).

La multidrogoresistencia (MDR) se presentó en 35 (44%) cepas, e incrementó después del año 2000, de 13/40 (32.5%) a 22/40 (55%) [RM 2.5 (IC95% 1.0-6.2)]. Venticinco (71%) de las cepas MDR fueron resistentes a estreptomicina, tetraciclina, y trimetroprim (StTTm)

simultáneamente. Las cepas MDR fueron resistentes al ácido nalidíxico con mayor frecuencia [RM 32.1 (IC 95% 4.5-225.7)], y en consecuencia, tuvieron más riesgo de susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas (SRFQ) [RM 3.1 (IC95% 2.2-4.4)].

La MDR, StTTm y SRFQ predominaron en los individuos con infección por VIH ($P=0.06$, $P=0.045$, y $P=0.015$, respectivamente). La relación de MDR, StTTm y SRFQ por patología concomitante se esquematiza en la **Figura 8**.

Figura 8. Frecuencia de MDR, StTTm y SRFQ de acuerdo a enfermedad concurrente.



MDR: Mutidrogaresistencia, definida como resistencia a ≥ 3 de las 8 familias antimicrobianas ensayadas por microdilución en caldo (ampicilina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ceftriaxona, ácido nalidíxico, estreptomina, tetraciclina y/o trimetoprima). StTTm: Cepas resistentes a estreptomina, tetraciclina y trimetoprima. SRFQ: Susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas (MIC 0.125-1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) confirmada por prueba-E. VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana. LEG: Lupus Eritematoso Generalizado. Otras enfermedades subyacentes: Reumatológicas no-LEG 11 (42%), neoplasias 5 (19%), trastornos hematológicos 8 (31%), enfermedad hepática 2 (8%), e insuficiencia renal 4 (15%).

Las cepas de *S. Choleraesuis* con MDR se asociaron significativamente a infección por VIH [10/15 vs. 5/15 (RM 4.6;IC95% 1.1.-19.6)], y las *S. Enteritidis* MDR con LES [7/11 vs.

4/11 (RM 7.6;IC95% 1.4-32.1)]. Por otro lado, después del año 2000, se observó un incremento de las cepas resistentes a trimetoprim [10/40 (25%) vs. 19/40 (47.5%), $p=0.031$], ácido nalidíxico [6/40 (15%) vs. 20/40 (50%), $p=0.001$] y StTTm [7/40 (17.5%) vs. 19/40 (47.5%), $p=0.004$].

El serotipo Choleraesuis también se asoció significativamente con MDR [RM 10.5 (95%CI 2.7-40.4)] y StTTm [RM 6.8 (95%CI 2.1-21.5)]. El análisis univariado de MDR y StTTm se muestra en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Análisis univariado de riesgo de multidrogoresistencia y el patrón de resistencia StTTm.

Variable	MDR			StTTm		
	RM	IC 95%	P	RM	IC95%	P
Infección por VIH*	2.3	0.9-5.9	NS	4.4	1.3-15	0.015
LEG†	0.85	0.3-2.1	NS	0.65	0.2-2.3	NS
Otras	0.4	0.16-1.2	NS	0.3	0.08-0.9	NS
S. Choleraesuis	10.5	2.7-40.4	<0.001	7.4	2.1-26.1	0.002
S. Enteritidis	0.2	0.07-0.5	<0.001	0.2	0.04-0.7	0.008
S. Typhimurium	0.9	0.3-3.1	NS	0.8	0.7-0.9	NS
Cepas aisladas a partir del año 2000	2.5	1.0-6.2	0.03	8.1	1.6-39.3	0.003

*Infección por virus de inmunodeficiencia adquirida. †Lupus eritematoso generalizado

No encontramos relación entre las manifestaciones clínicas, enfermedades concurrentes, recurrencias, SRFQ y antimicrobiano administrado.

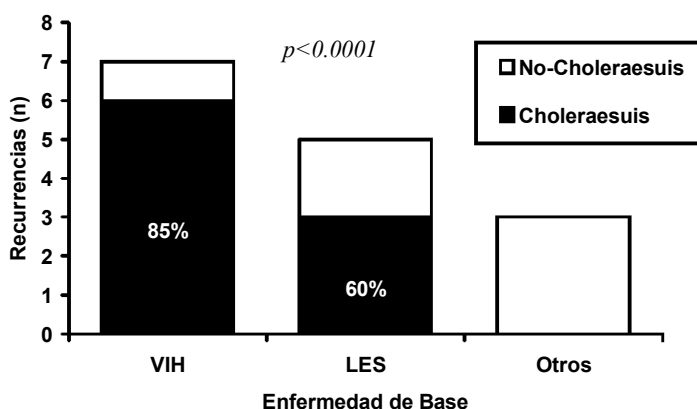
Recurrencia

En 14 (13.5%) pacientes se documentó recurrencia de la infección, en un promedio de 242.7 días (intervalo 30-1454) después del primer evento y con un promedio de 1.5 recurrencias/individuo (Intervalo 1-3). Sólo en uno de los 14 pacientes analizados (7%), perteneciente al grupo de infectados por VIH, la cepa identificada en un primer evento y aquella documentada subsecuentemente pertenecieron a serogrupos diferentes.

Se observó enfermedad recurrente en 7/37 pacientes con VIH, (18%), 5/30 con LEG (17%) y con otra enfermedad subyacente en 2/36 (5.5%) ($P=0.21$). De los casos de recurrencia 9 (60%) se asociaron a infección por *Salmonella Choleraesuis*, 2 (13%) a *Salmonella Enteritidis*, 1 (7%) a *Salmonella Typhimurium* y 1 (7%) a *S. arizonae*. La *Salmonella* de Grupo C (identificada como *S. Choleraesuis* en el primer evento); se relacionó con un riesgo de recurrencia mayor ($P=0.004$).

La distribución de las recurrencias en los diferentes grupos se ilustra en la **Figura 9** y la probabilidad de presentar bacteremia recurrente de acuerdo al tipo de *Salmonella* se muestra en la **Figura 10**.

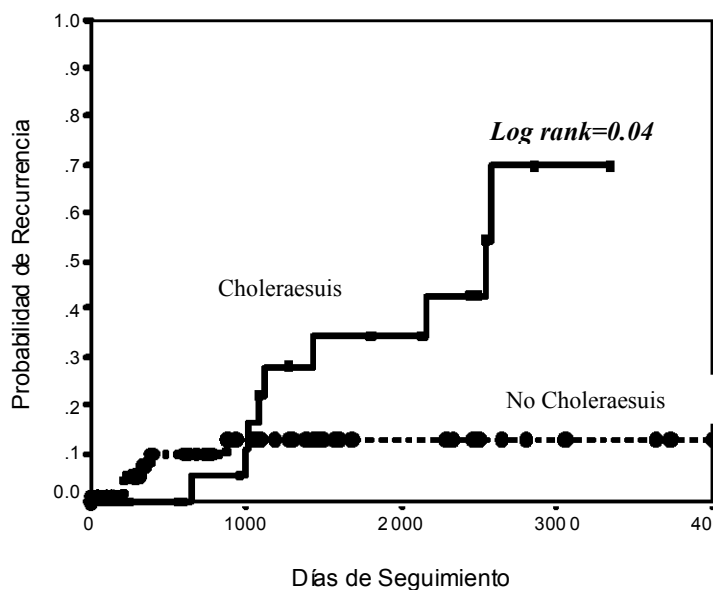
Figura 9. Recurrencias por Enfermedad de Base e Identificación de *Salmonella enterica Choleraesuis*



(p) Prueba Exacta de Fisher

De los gérmenes aislados durante los episodios de recurrencia, 9 (60%) tuvieron resistencia al menos a un antibiótico; 7 (46%) a TMP/SMX, 7 (46%) a ampicilina y 2 (13%) a cloranfenicol. Todos los aislamientos resistentes a TMP/SMX fueron *S. Choleraesuis*, y 6 (86%) de ellos fueron aislados de pacientes con infección por VIH.

Figura 10. Curvas de Kaplan-Meier de recurrencia en *Salmonella enterica* Choleraesuis.



En el análisis univariado, los factores de riesgo asociados a la presencia de infección recurrente fueron la presencia de cefalea, infección por *Salmonella* serotipo Choleraesuis, resistencia a ampicilina, susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas y aislamiento a partir del año 2000 (**Tabla 14**). Sin embargo, en el análisis multivariado de recurrencia sólo *Salmonella* Choleraesuis conservó significancia estadística como factor de riesgo independiente. (**Tabla 15**)

Tabla 14. Análisis univariado de recurrencia en función a información clínica, serotipo y patrón de susceptibilidad de *Salmonella* no-Typhi.

Variable	Recurrencia N=15 n/Total(%)	HR*	IC 95%	p
VIH‡	7/37 (19)	2.5	0.85-7.1	0.09
LEG‡	5/30 (17)	0.76	0.25-2.3	0.62
Esteroides PDN >20mg/día	5/26 (19)	0.93	0.3-2.6	0.89
Cefalea	9/32 (28)	4.2	1.4-12.6	0.01
Alteraciones del sedimento urinario	10/51 (20)	3.2	0.9-11.6	0.07
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	7/18 (39)	3.5	1.2-10.1	0.02
<i>Salmonella</i> Enteritidis	2/44 (4.5)	0.2	0.06-1.2	0.10
Resistencia a ampicilina	7/18 (39)	4.2	1.4-12.1	0.007
Resistencia a TMP/SMX	7/30 (23)	2.7	0.94-7.9	0.06
³ MDR††	7/35 (20)	2.9	0.74-11.8	0.12
³ StTTm‡‡	5/26 (19)	1.7	0.49-6.0	0.38
³ SRFQ §§	4/14 (28.5)	6.1	1.5-25.3	0.01
³ Cepas aisladas después del año 2000	8/47 (17)	5.4	1.4-21.3	0.01
³ Tratamiento con fluoroquinolonas ***	10/64 (16)	1.3	0.4-4.2	0.63
³ Tratamiento con cefalosporinas ***	7/58 (12)	1.2	0.4-3.5	0.69

* Seguimiento total de 98,146 días-paciente. RR:Riesgo relativo.† En los primeros 60 días.‡ VIH: Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana. LEG:Lupus Eritematoso Generalizado.** Tratamiento con dosis equivalentes a ≥ 20 mg/día de prednisona por 8 semanas.†† MDR: Mutidrogoresistencia, definida como resistencia a ≥ 3 de las 8 familias antimicrobianas ensayadas por microdilución en caldo (ampicilina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ceftriaxona, ácido nalidíxico, estreptomina, tetraciclina y/o trimetoprima). ‡‡ StTTm: Cepas resistentes a estreptomina, tetraciclina y trimetoprima. §§SRFQ: Susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas (MIC 0.125-1.0 $\mu\text{g/mL}$) confirmada por prueba-E. *** Por al menos 14 días.

Tabla 15. Modelos multivariados de riesgo de recurrencia en función del seroestatus VIH, serotipo *Choleraesuis* y patrón de resistencia.

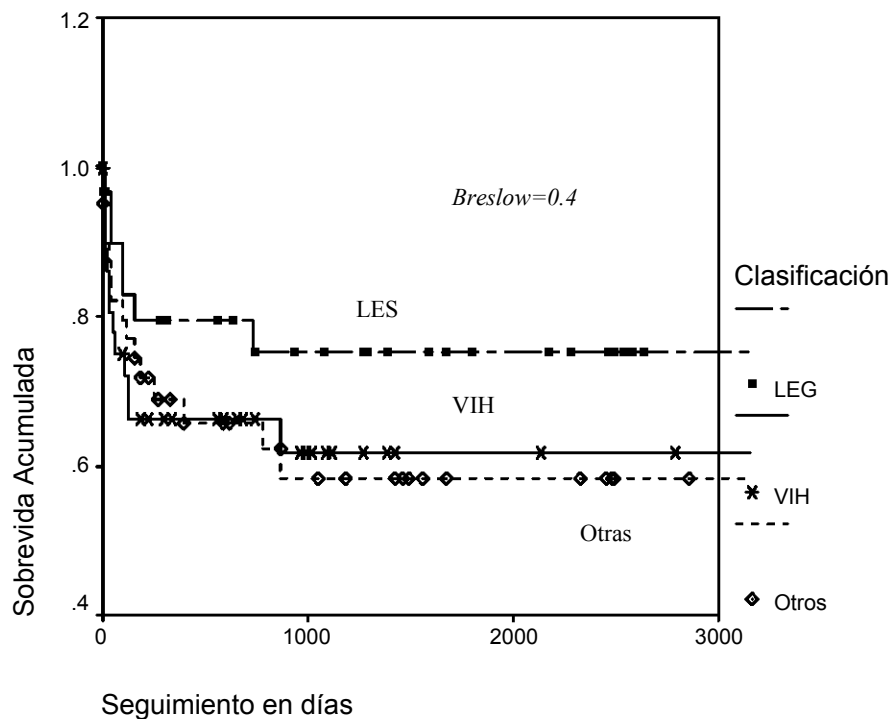
	Recurrencia		
	HR N=15	IC95%	p
VIH*	1.4	0.3-6.9	0.64
<i>Salmonella</i> Choleraesuis	6.8	5.1-29.2	0.013
SRFQ†	1.8	0.4-7.6	0.43
Cepas aisladas después del año 2000	0.8	0.15-4.1	0.8

HR: Hazard ratio. *VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. † SRFQ: Susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas confirmada por prueba-E.

Mortalidad

La mortalidad global fue de 34% (n=35). En 18 (17%) casos se atribuyó a la infección por *Salmonella* spp. La mediana de supervivencia general fue de 45 (1-870) días; 38 (5-870) en los pacientes con infección por VIH; 93 (1-730) en el grupo de LEG y con otras patologías de 68 (1-870) días ($p=0.78$). La patología concomitante no modificó el riesgo de muerte (**Figura 11**).

Figura 11. Curvas de Kaplan Meier de Mortalidad General por Enfermedad Concomitante



En el análisis univariado, la presencia de esplenomegalia al momento de la bacteremia se asoció con mayor riesgo de muerte (RM 17.1; IC 95% 2.0-145.5). Por otro lado, el tener LEG, infección por *Salmonella* Choleraesuis, y haber recibido tratamiento antimicrobiano con quinolonas fueron factores protectores de muerte (**Tabla 16**).

Mortalidad temprana

Dieciocho (17%) pacientes murieron en los primeros 60 días después del diagnóstico de bacteremia por *Salmonella* spp. La presencia de alteraciones respiratorias y niveles de creatinina sérica mayores a 3 mg/dL durante el evento agudo fueron factores de riesgo de mortalidad en este período. (**Tabla 16**).

Mortalidad tardía

De los 35 individuos que murieron, 17 fallecieron después de 60 días del diagnóstico de bacteremia por *Salmonella* spp.. En este grupo, el factor de riesgo de muerte fue la presencia de esplenomegalia (**Tabla 16**).

Tabla 16. Análisis Univariado de Mortalidad en Bacteremia por *Salmonella* no-Typhi.

	Muerte General N=35			Muerte Temprana N=18			Muerte Tardía N=17		
	RM ¹	CI 95%	P*	RM	CI 95%	P*	RM	CI 95%	P*
VIH	1.3	0.5-3.1	0.3	1.6	0.6-4.7	0.2	0.9	0.3-2.7	0.5
LEG	0.3	0.14-0.98	0.03	0.3	0.09-1.2	0.09	0.5	0.16-1.7	0.23
Esteroides	0.4	0.1-1.02	0.04	0.5	0.18-1.5	0.17	0.5	0.18-1.5	0.17
Alteraciones respiratorias	2.1	0.88-5.2	0.07	3.7	1.3-10.7	0.01	0.78	0.23-2.6	0.47
Esplenomegalia	17.1	2.0-145.5	0.002	3.4	0.73-15.7	0.12	6.1	1.3-27.4	0.02
Creatinina ≥ 3 mg/dL	3.7	0.83-16.5	0.08	6.1	1.3-27.4	0.02	0.6	0.08-6.0	0.60
Tx Antibiótico	0.2	0.05-0.9	0.03	0.3	0.08-1.5	0.17	0.3	0.08-1.5	0.17
Tx Quinolonas	0.4	0.19-1.0	0.04	0.4	0.14-1.1	0.06	0.6	0.2-1.9	0.32
<i>Salmonella</i>	0.3	0.11-0.93	0.02	0.2	0.06-1.3	0.08	0.4	0.1-1.8	0.22
Choleraesuis									

* Prueba Exacta de Fisher ¹ Razón de Momios

Análisis multivariados

La esplenomegalia fue el único factor de riesgo independiente en los análisis de muerte general, temprana y tardía.

En los pacientes tratados con esteroides y en aquellos infectados por *S. Choleraesuis* el riesgo de muerte fue significativamente menor. (Tablas 17 y 18).

Tabla 17. Modelo multivariado de muerte general en función del diagnóstico de VIH, serotipo y patrón de resistencia.

	n/N (%)	Muerte general*		
		HR	IC 95%	p
VIH†	14/37(38)	0.8	0.3-2.1	0.61
Esplenomegalia	6/7 (86)	4.4	1.6-12.0	0.004
Esteroides‡	6/26 (23)	0.3	0.1-0.7	0.01
<i>S. Choleraesuis</i>	1/18 (5)	0.06	0.01-0.5	0.01
<i>S. Agona</i> , Arizona, Lagos y Dublin.	2/4 (50)	1.2	0.2-8.0	0.80
MDR**	9/35 (26)	0.8	0.3-2.2	0.75
SRFQ††	5/26 (19)	1.1	0.2-5.8	0.87
Cepas aisladas después del año 2000	14/47 (30)	1.4	0.6-3.2	0.41

* Seguimiento total de 98,146 días/paciente. HR: Hazard ratio.

† VIH: Virus de inmunodeficiencia Humana

‡ Pacientes con prednisona.

** MDR: Multidrogo-resistente, definida como resistencia a ≥ 3 de las 8 familias antimicrobianas probadas (ampicilina, cloranfenicol, ciprofloxacino, ceftriaxona, ácido nalidíxico, estreptomina, tetraciclina, y/o trimetoprim).

†† SRFQ: Susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas (MIC 0.125-1.0 $\mu\text{g/mL}$) confirmada por E-test.

Tabla 18. Modelos multivariados de riesgo de muerte en función del seroestatus VIH, serotipo y patrón de resistencia.

	Muerte					
	Temprana*			Tardía*		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
VIH†	0.8	0.2-3.1	0.75	0.5	0.1-2.0	0.31
Esplenomegalia	3.9	1.0-14.7	0.045	6.0	1.5-24.1	0.01
Esteroides§	0.4	0.1-1.8	0.24	0.2	0.06-0.89	0.03
<i>S. Choleraesuis</i>	--	-- --	--	0.1	0.01-1.1	0.07

* Muerte en los primeros ≤ 60 días (Temprana) o >61 días (Tardía). HR: Hazard ratio.

† VIH: Virus de inmunodeficiencia humana. § Pacientes con prednisona.

DISCUSIÓN

La prevalencia de *Salmonella enterica* no-Typhi en hemocultivos fue de 0.26 por 100 botellas de hemocultivo/año. En este estudio, el 98.5% de los aislados clínicos de *Salmonella* no-Typhi fueron identificados en pacientes inmunocomprometidos, de los cuales 36% correspondió a sujetos con infección por VIH y 29% a pacientes con LEG. La prevalencia observada en este estudio probablemente está influenciada por las características de los individuos atendidos en el INCMNSZ, un centro de referencia nacional de medicina interna, en donde se atienden enfermedades reumatológicas e individuos con infección por VIH.

Al evaluar los factores de riesgo para la infección por *Salmonella* spp. de acuerdo a la patología concomitante encontramos que, en los pacientes con infección por VIH, únicamente el 5% de los pacientes tuvo conteos celulares de linfocitos CD4+ mayores de 200 cel/uL y el 27% presentaba otra infección oportunista simultánea. En estos pacientes son conocidos determinantes de gravedad y recurrencia de infección por *Salmonella*, la linfocitopenia, la reducción numérica de las células cooperadoras, y detrimento de las respuestas linfocitarias proliferativas a estímulos mitogénicos y antigénicos. No obstante, la inhabilidad para producir interferón gamma en respuesta a antígenos juega un papel central en el riesgo de patologías oportunistas, confirmada para infecciones complicadas por *S. Typhimurium* en estudios *in vivo* e *in vitro* con respecto a gravedad y la recurrencia de bacteremia.^{14,27,32} Es debido a lo anterior que la bacteremia por *Salmonella* spp. puede ser un marcador temprano de deterioro funcional en la respuesta inmune celular de los pacientes con infección por VIH con conteos celulares de linfocitos mayores de 200 cel/uL.¹³⁻¹⁵

En el caso de los pacientes con LEG se observó una relación clara entre el cuadro infeccioso y datos clínicos de enfermedad activa o administración de tratamientos inmunosupresores en 70% de los sujetos (la mitad de los pacientes habían recibido dosis

de prednisona ≥ 20 mg/día por más de 2 meses antes del diagnóstico). Por lo tanto, en la mayoría de los casos existía un riesgo conocido de infecciones por gérmenes intracelulares atribuible a depleción sérica de C3-opsonizante, trastornos de la inmunidad celular o terapia inmunosupresora al momento de la bacteremia.^{11,32}

Manifestaciones Clínicas

El característico cuadro clínico gastrointestinal asociado a la infección por *Salmonella* no-Typhi se documentó en sólo 39% de los pacientes, con una distribución semejante intergrupo. En general, en la revisión de casos con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi e inmunocompromiso, las manifestaciones clínicas de infección aguda fueron semejantes cuando se comparó a los individuos por su patología concomitante. No obstante, las manifestaciones articulares fueron significativamente más frecuentes entre los individuos con LEG y otras enfermedades reumáticas, lo cual en muchos casos se asoció también con el incremento escalonado en las dosis de esteroides para el control de enfermedad autoinmune activa. La diferencia en la frecuencia de síntomas articulares puede ser explicada por la propensión individual de acuerdo al sistema mayor de histocompatibilidad o la patología concomitante.⁷⁶

La fiebre y los síntomas gastrointestinales fueron los datos clínicos predominantes. Tal como se esperaba, los trastornos hematológicos, hiperazoemia e hipoalbuminemia se observaron con mayor frecuencia en pacientes VIH seronegativos, probablemente en relación a trastornos funcionales renales propios a la patología de base del individuo (púrpura trombocitopénica, neoplasias, diabetes mellitus, glomerulonefritis, *COR pulmonale*, etc.)

En cuanto a las manifestaciones clínicas de acuerdo al serogrupo del germen, llama la atención la frecuencia de esplenomegalia (78%, $P=0.02$) en cepas pertenecientes al grupo D, lo cual podría ser un reflejo de diferencias en el potencial patogénico de los gérmenes.

S. enteritidis por ejemplo, se ha vinculado en estudios experimentales en animales a la producción de endotoxinas que provocan daño multisistémico aún sin evidencia de invasión tisular, o daño a la microvasculatura del riñón, hígado y pulmones.^{3,51}

No existen estudios previos que evalúen discrepancias entre frecuencia de infección, manifestaciones clínicas asociadas, respuesta a tratamiento y complicaciones entre pacientes inmunosuprimidos infectados por VIH y no-VIH, excepto por el reporte de Rivera y col., que al estudiar la evolución de artritis sépticas entre pacientes con LEG e infección por VIH, no encontraron diferencias entre riesgo de afección articular, cuadro clínico o respuesta terapéutica.⁴⁰

Complicaciones

En una tercera parte de los casos se documentó infección extravascular, siendo las complicaciones más frecuentes los abscesos en tejidos blandos, intrabdominales y osteoarticulares. Adicionalmente, en este estudio los individuos con terapia a base de prednisona y enfermedad extravascular habían recibido dosis mayores de esteroides (55 vs. 20 mg/día). Desafortunadamente, dado el carácter retrospectivo del estudio, el abordaje diagnóstico y seguimiento de los individuos no pudo ser estandarizado, y sólo en una minoría de los pacientes se completó un algoritmo de estudio para descartar el estado de portador o infección extravascular. En estudios previos, los síndromes extraintestinales más frecuentes como complicación de bacteremia por *Salmonella* no-Typhi son: infecciones del tracto urinario, aneurismas micóticos, pericarditis, abscesos de tejidos blandos, artritis y osteomielitis.

Fueron más frecuentes las manifestaciones urinarias en pacientes con periodos de evolución más prolongados. Este trastorno fue descrito por Frayha *et al.*¹⁶ entre otros, cuando en los años ochenta la bacteriuria asintomática por *S. typhimurium* se describió

como una complicación específica en individuos con LEG, potencialmente relacionada a “urolitiasis por *Salmonella*” y crisis hemolíticas; que incrementaba el riesgo de enfermedad recurrente y para complicaciones multiorgánicas.

La complicación por abscesos en tejidos blandos encontrada en nuestro estudio no difiere de la reportada recientemente por Aguado y col.,²⁸ sin embargo, llaman la atención las frecuencias menores de abscesos intraabdominales y complicaciones purulentas cardiovasculares en los pacientes de este estudio (**Tabla 9**). La formación de abscesos fue semejante en los diferentes grupos de pacientes según la patología de base, tanto en frecuencia como en la ubicación. El 43% (6/14) de los cuadros de abdomen agudo se presentaron en pacientes sin LEG ni infección VIH ($P= 0.02$). Sabemos que *Salmonella* serogrupo C, requiere atención especial por su tropismo al endotelio vascular, con factores de riesgo adicionales en individuos con placas aterosclerosas en los grandes vasos (endarteritis infecciosa), historia de daño cardíaco valvular, prótesis articulares, osteomielitis de huesos largos, artritis supurada, meningitis y otros abscesos metastásicos.^{37,50,51} En el estudio de Hsu y col., los estados inmunosupresivos y las neoplasias se asociaron positivamente con riesgo de bacteremia y negativamente con infección endovascular por *Salmonella* no-Typhi. En este reporte el serogrupo C, pero no el LEG ni la inmunodeficiencia, fue predictor de infección endovascular.^{56,57} Sólo en uno de los dos casos de endocarditis en nuestra serie se conocía la presencia de lesión cardíaca valvular, ninguno de estos pacientes tenían infección por *Salmonella* serogrupo C.

Las complicaciones pleuro-pulmonares (promedio 127.8 días, DE 148.4, $P=0.003$), neurológicas (promedio 106.5, días DE 140.4, $P=0.015$), articulares (95.88 días, DE 89.9, $P=0.09$) y abscesos (promedio 91.7 días, DE 155.1, $P=0.07$) se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con un tiempo de evolución más prolongado de sus síntomas. Es útil recordar que en pacientes inmunocomprometidos es frecuente que la infección por

Salmonella se manifieste con formas extraintestinales aún sin el antecedente de síntomas gastrointestinales.⁸ La elevada frecuencia de manifestaciones clínicas inespecíficas o refractarias a tratamiento en los pacientes inmunocomprometidos debería exhortar al clínico a mantener presente el riesgo de infección por *Salmonella* cuando los síntomas de enfermedad activa no responden a terapias convencionales.¹⁶ En esta revisión, tal como se ha descrito en otras series, el retraso diagnóstico (40% de los casos) se asoció a un curso clínico indolente, ya sea porque los síntomas fueron enmascarados por la patología de base, por la presencia de otras infecciones oportunistas y/o por los tratamientos inmunosupresores administrados.^{46-48,74,75}

Recurrencia

No fue posible comprobar un mayor riesgo de recurrencia entre los individuos con infección por VIH. Contrario a lo esperado, la edad de los individuos y el tiempo de evolución de la patología de base al momento de diagnóstico de la infección intercurrente, previamente descritos como factores de riesgo de recurrencia para bacteremia por *Salmonella* no-Typhi en pacientes con LEG y artritis reumatoide, tampoco tuvieron significancia estadística en nuestro estudio. La dosis de esteroide recibida, conteo de células CD4, tiempo, tipo y vía de administración del tratamiento antimicrobiano no mostraron impacto en la evolución recurrente.

La cefalea intensa, alteraciones del sedimento urinario y linfocitopenia mediana 568.5 cel/mm³ (145-40,678, $P=0.04$) fueron las alteraciones clínicas asociadas con mayor recurrencia. Esto podría relacionarse a sitios de infección secundarios a la bacteremia inicial que se ha descrito anteriormente.

Un hallazgo interesante fue la mayor frecuencia de *Salmonella* Choleraesuis en infección recurrente, no asociada a infección endovascular primaria.

Mortalidad

La mortalidad global documentada en nuestro estudio fue 3 veces mayor a la reportada en la población general por Vugia y col.⁸⁷ (17 vs. 5.4%), y comparable a la publicada por Fisk y col.⁸⁸ en pacientes con infección por VIH y bacteremia primaria por *Salmonella* no-Typhi (18%). A pesar de estudios precedentes que establecen una clara asociación entre edad avanzada al diagnóstico de bacteremia, dosis elevadas de esteroides, LEG, e insuficiencia renal con incremento en la frecuencia de mortalidad, nosotros no encontramos una relación estadística entre estos factores y muerte, aún estudiando la subpoblación de pacientes con dosis mayores de prednisona.³⁴ No obstante, es posible que el rol protector de los esteroides en dosis mayores de 10 mg/día observado en el análisis multivariado sea resultado de su papel inmunomodulador en la enfermedad concomitante y no de sus efectos en la infección activa por *Salmonella* no-Typhi, lo que explicaría el predominio de su papel protector en el análisis univariado de muerte general y el multivariado de muerte tardía. El mayor riesgo de muerte observado para muerte general, temprana y tardía en los individuos con esplenomegalia sugiere un mayor poder invasivo del germen causal, y consecuentemente, mayor afectación reticuloendotelial, en cuyo caso explicaría la respuesta clínica insatisfactoria al tratamiento antimicrobiano. La influencia de las alteraciones respiratorias e insuficiencia renal en mayor riesgo de muerte temprana (asociada a la bacteremia por *Salmonella* no-Typhi), correlaciona con daño a órganos blanco por la infección aguda y sugiere menor reserva orgánica asociada a la patología concomitante. La mortalidad por trastornos multisistémicos relacionada al LEG fue menor que en los grupos de infección por VIH y otras; no obstante, la infección por VIH *per se* no se asoció a un mayor riesgo de muerte.

Finalmente, la prescripción de tratamiento antimicrobiano claramente redujo el riesgo de muerte general y a pesar de una elevada prevalencia de multidrogoresistencia no hubo asociación entre ésta y susceptibilidad reducida a quinolonas con mayor riesgo de muerte;

lo anterior muy probablemente gracias a las pautas homogéneas de tratamiento antimicrobiano intravenoso por 2-4 semanas consecutivas a base de cefalosporinas en la etapa inicial y quinolonas como terapia de consolidación en la mayoría de los pacientes.

Microbiología

Salmonella es un organismo que vive intracelularmente por largos periodos, a pesar de la presencia de anticuerpos y antibióticos; en consecuencia, los trastornos en la respuesta inmune celular y sistema reticuloendotelial favorecen bacteremias recurrentes y complicaciones asociadas.¹⁴ De los 131 pacientes identificados inicialmente con bacteremia por *Salmonella spp.*, el 92% correspondió a especies no-Typhi.

De acuerdo a lo esperado, los serotipos predominantes en este estudio fueron *S. Enteritidis* (54%), *Choleraesuis* (22%) y *Typhimurium* (15%), los cuales han sido históricamente identificados por su capacidad invasiva y potencial de complicación extraintestinal.^{56,57} Hasta nuestro conocimiento este es el primer reporte de prevalencia serotípica de *Salmonella* no-Typhi en Latinoamérica.

La distribución de los diferentes serotipos de este germen en el mundo se han relacionado históricamente con factores antropológicos, ecológicos, geográficos y microbiológicos. La capacidad de los diferentes serotipos de provocar infección depende de su tolerancia a temperaturas y pH extremos, resistencia a detergentes y antimicrobianos, así como a su capacidad invasiva en un huésped específico. *S. Choleraesuis* serogrupo C es un reconocido predictor de infección endovascular en pacientes con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi, seguida por *S. Dublín* y *Enteritidis*, aún en análisis multivariados que incluyen enfermedades inmunosupresoras concomitantes.^{30,56}

Los reportes de alta incidencia en infecciones por *S. Choleraesuis* provienen principalmente de Taiwán y es llamativamente menos frecuente en aislados de muestras humanas en Canadá, Reino Unido y los Estados Unidos, en donde predominan los brotes

por *Salmonella* Enteritidis y Typhimurium en contraste con los países orientales, lo que se ha atribuido esencialmente a las técnicas de crianza de animales destinados a consumo humano, procesamiento de los alimentos y costumbres alimentarias regionales.^{67,79-81} Esta relación entre los gérmenes identificados en muestras animales y las recuperadas de tejidos humanos se ha esclarecido recientemente gracias a estudios de cepas de *S. Choleraesuis* recuperados de muestras humanas y porcinas, en los que se documentaron semejanzas en las bandas del DNA bacteriano.⁷⁰ Esta evidencia ha incrementado la preocupación por el control y monitoreo de las técnicas de producción alimentaria (agrícola, apícola, porcícola y ganadera principalmente). Desafortunadamente, en este caso no fue posible establecer una relación entre los hábitos alimentarios de los sujetos o precisar tratamientos antimicrobianos recibidos en los meses previos al diagnóstico de bacteremia de manera categórica en la mayoría de los pacientes.

Al analizar la relación entre la enfermedad de base y el grupo de *Salmonella* spp. identificada, encontramos una clara relación entre los serotipos aislados y la patología concurrente en los serotipos de *S. Choleraesuis* y *S. Enteritidis*. Un hallazgo sobresaliente fue el predominio de *Salmonella* *Choleraesuis* en los pacientes con infección por VIH y del serotipo Enteritidis en aquellos con LEG. Desconocemos si algunos factores de virulencia y resistencia asociados al germen causal podrían facilitar la infección por ciertos serotipos de acuerdo a la enfermedad concomitante, o si factores específicos de la respuesta inmune celular en cada patología pueden facilitar la infección por ciertos serotipos de *Salmonella* por encima de otros; el tropismo de *Salmonella* Enteritidis había sido previamente descrito por Abramson y col.⁹ en un estudio de ocho años de experiencia en pacientes con LEG. Sin embargo, en ese reporte, como en el nuestro, la participación de la ingesta de productos de origen animal no pudo ser evaluada. En consecuencia, no es posible excluir que este factor influya en la predominancia de ciertos serotipos en los

individuos de este estudio, particularmente la mayor distribución del serogrupo C en individuos con VIH y LEG.

Resistencia

La resistencia a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) y ampicilina fueron las más frecuentes, significativamente asociadas a *Salmonella* Cholerasuis y pacientes con infección por VIH que tenían 1-148 meses de tratamiento profiláctico con TMP/SMX. La relación entre Infección por VIH y más probabilidades de bacteremia por *Salmonella* spp. resistente a TMP/SMX fue significativa. A pesar de ello, no fue posible correlacionar a la resistencia antimicrobiana con complicaciones clínicas, recurrencia y muerte, lo que podría explicarse por el tratamiento homogéneo de los pacientes infectados con antimicrobianos de actividad bactericida satisfactoria (fluoroquinolonas y/o cefalosporinas).

La frecuencia de mutidrogoresistencia en nuestro medio fue menor al 90% reportado en aislados de *S. Choleraesuis* después del año 2000 en Asia y mayor al 9% reportado recientemente por el sistema de monitoreo en Estados Unidos, pero presenta una clara tendencia a incrementar a través del tiempo que se acentúa en la segunda mitad de los noventas.^{3,70,77-80} La creciente frecuencia de mutidrogoresistencia en las cepas de *Salmonella* no-Typhi encontrada en este estudio podría ser resultado de: 1) La falta de control en la suplementación de antimicrobianos en la producción de alimentos para consumo animal y humano en nuestro país (estreptomicina, tetraciclina, y enrofloxacino), y particularmente en la porcicultura, dada la diferencia en la frecuencia de resistencia en los aislados del serogrupo C; 2) Una mayor exposición a antimicrobianos en niveles subterapéuticos con la consecutiva selección de gérmenes por presión selectiva, problema particularmente importante en los pacientes con infección por VIH y terapias profilácticas con agentes antimicrobianos; y 3) Transmisión horizontal de plásmidos

provenientes de otros enteropatógenos (lo que hasta el momento no ha sido claramente demostrado en humanos).⁶⁷ No obstante, la presencia de diferentes patrones de multidrogoresistencia entre los aislamientos probados por el método de microdilución sugiere que pueden estar involucrados diferentes mecanismos.

En este estudio la evolución clínica de los pacientes inmunocomprometidos se asoció estrechamente con el serotipo de *Salmonella* no-Typhi identificada y no así con el diagnóstico concurrente o el perfil de resistencia del germen. Sin embargo observamos una compleja relación de riesgo entre diagnóstico de infección por VIH, bacteremia por *Salmonella* Choleraesuis, multidrogoresistencia y susceptibilidad reducida a quinolonas. Los miembros del serogrupo C son conocidos por su virulencia y *Salmonella* Choleraesuis es uno de los 7 serotipos potencialmente contenedores de plásmidos de resistencia. Por otro lado, aún cuando no existe una relación directa entre la presencia de información genética de resistencia antimicrobiana y virulencia bacteriana, los *cassettes* de material nucleico mediados por plásmidos sí pueden adquirirse y expresarse simultáneamente como parte de un proceso evolutivo.⁸¹

Afortunadamente, la frecuencia de resistencia antimicrobiana a cefalosporinas y fluoroquinolonas es baja en nuestro medio 0% y 0.01%, respectivamente. Es semejante a las del Estados Unidos y Canadá (0.1-0.7% y 0.02%),⁷¹ y menor a las prevalencias reportadas en Europa (0.6% y 8.5%)^{82,83} y Asia (0.6-1.9% y 60-70%).^{70,84-86} Sin embargo, la prevalencia de 32% en cepas con resistencia al ácido nalidíxico y 19% con susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas preconiza la preocupante emergencia de resistencia a estos agentes antimicrobianos a corto plazo.

CONCLUSIONES

- Los serotipos de *Salmonella* no-Typhi más frecuentes en este estudio fueron *Salmonella* Choleraesuis y *Salmonella* Enteritidis, posiblemente como consecuencia de la suplementación de antimicrobianos en los alimentos para cerdos y aves destinados a consumo humano en México.
- Las manifestaciones extravasculares se presentaron hasta en una tercera parte de los pacientes inmunocomprometidos con bacteremia por *Salmonella* no-Typhi.
- En general, el comportamiento clínico y pronóstico de los pacientes con infección por VIH y bacteremia por *Salmonella* no-Typhi, fue semejante al de los pacientes VIH-seronegativos en el contexto de pacientes inmunocomprometidos.
- El tropismo de ciertos serotipos por individuos con enfermedades concomitantes específicas es un hallazgo interesante que sugiere la existencia de interacciones complejas entre el microorganismo y el huésped parcialmente comprendidas.
- Durante la última década, la multidrogoresistencia se ha incrementado de manera alarmante en los serotipos dominantes aislados en este hospital de tercer nivel.
- Diferentes patrones de susceptibilidad antimicrobiana entre las cepas estudiadas sugiere la presencia de más de un mecanismo de resistencia involucrado en nuestra población.
- El patrón de resistencia de StTTm sugiere: 1) La aparición y transmisión de *cassettes* de material genético que codifican resistencia y que pueden crecer en tamaño e incorporar información adicional, y 2) Transferencia horizontal a organismos de otras especies.
- La resistencia al ácido nalidíxico predijo de manera confiable la susceptibilidad reducida a fluoroquinolonas en el 19% de los aislados estudiados, la cual se asoció significativamente a recurrencia. Las observaciones mencionadas deben

alertar sobre una la posibilidad de falla terapéutica con estos agentes en individuos inmunocomprometidos.

Referencias

1. Farmer III J.J. Enterobacteriaceae: introduction and identification. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, et al. Manual of Clinical Microbiology. 8va Ed. 2003. Vol. I, Cap. 41:636-653.
2. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias, Administracion Nacional de Laboratorios e Institutos De Salud "Dr. Carlos G. Malbran". A global *Salmonella* surveillance and laboratory support project of the World Health Organization, Department of Communicable Disease Surveillance and Response (CSR), in collaboration with Centers for Disease Control and Prevention, USA Danish Veterinary Laboratory, Denmark Institute Pasteur, France. Health Canada, Canada. Global Salm-Suv Manual de Procedimientos 2003; Buenos Aires, Argentina.
3. Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32(2): 263-9.
4. Roberts FJ. Nontyphoidal, nonparatyphoidal salmonella septicemia in adults. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12(3):205-8.
5. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). 1999 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1999; 48 (RR-10).
6. Hargrett-Bean N.T., Pavia A.T., Tauxe R.V., et al. Salmonella isolates from humans in the United States, 1984-1986. *MMWR* 1987;37 (SS-2):25-31.
7. Shahram F, Akbarian M, Davatchi F. *Salmonella* infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2(1):55-9.
8. Bouza E., García Lechuz J., Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(2):335-361.
9. Abramson S. *Salmonella* bacteremia in systemic lupus erythematosus. Eight-year experience at a municipal hospital. *Arthritis Rheum* 1985; 28(1): 75-9.

10. Shahram F. *Salmonella* infection in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993; 2(1): 55-9.
11. Abramson S., Kramer S.B., *et al.* *Salmonella* bacteremia in systemic lupus erythematosus. *Arthr Rheumatism* 1985;28(1):75-79.
12. Aubry P, Niyongabo T, Nizigiye J *et al.* Bacteremia caused by non-typhoid *Salmonellas* during an infection by the human immunodeficiency virus (HIV) in the African adult. *Med Trop* 1992;52(4):447-50
13. Sax P.E. Opportunistic Infections in HIV Disease: Down but not Out. *Infect Clin Dis of North Am* 2001; 15 (2): 433-451.
14. Jacobs J.L., Gold J.W.M. *Salmonella* Infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985; 102:186-188.
15. Sperber S.J. and Schleupner C.J. Salmonellosis during infections with human immunodeficiency virus. *Rev Infect Dis* 1987; 9(5):925-934.
16. Frayha RA, Jizi I, Saadeh G. *Salmonella* Typhimurium bacteriuria. An increased infection rate in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 1985 Apr;145(4):645-7.
17. Smith P.D., Macher Abe M., Bookman M.A. *et al.* *Salmonella* Enteritis and bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102(2): 207-208.
18. Greene J.B., Adler M. and Holzman R.S. *Salmonella* Enteritidis genitourinary tract infection in an homosexual man. *Jou Urol* 1982;128:1046-1048.
19. Bhatt BD, Zuckerman MJ, Foland JA, Polly SM, Marwah RK. Disseminated *Salmonella arizona* infection associated with rattlesnake meat ingestion. *Am J Gastroenterol* 1989 Apr;84(4):433-5.
20. Riley KB, Antoniskis D, Maris R, Leedom JM. Rattlesnake capsule-associated *Salmonella arizona* infections. *Arch Intern Med* 1988 May;148(5):1207-10.

21. Greenberg S.B. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* 2002;18(4).
22. Rosenzweig SD. Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 620-6.
23. Klein N. C., Chi Hiong U.G., Cunha B. A. Infections associated with steroid use. *Infect Dis Clin of North Am* 2001; 15(2).
24. Leddy J.P., Frank M. M. *et al.* Hereditary deficiency of the sixth component of complement in man. Immunochemical, biologic and family studies. *J Clin Invest* 1974; 53(2):544-53.
25. Brink A.K., Mahé C., Watera C. Diarrhea, CD4 counts and enteric infections in a community-based cohort of HIV-infected adults in Uganda. *J Infect* 2002; 45(2): 99-106.
26. Snyder D., Beller D.I. and Unanue E.R. Prostaglandins modulate macrophage la expression. *Nature* 1982;299(9):163-165.
27. Murray H.W., Rubin B.Y., *et al.* Impaired production of lymphokines and immune (gamma) interferon in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310(14):883-889.
28. Aguado JM, Ramos JM. The clinical spectrum of focal infection due to nontyphoid *Salmonella*: 32 years' experience. *Med Clin* 1994;103(8):293-8.
29. Rodriguez M., De Diego I., Mendoza M. C. Extraintestinal salmonellosis in a general hospital (1991 to 1996): relationships between *Salmonella* genomic groups and clinical presentations. *J Clin Microbiol* 1998; 36(11):3261-6.
30. Cohen J.I., Bartlett J.A. and Corey R. Extra-Intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine* 1987; 66 (4):349-388.
31. Cherubin C.E., Neu H.C., Imperato P.J., Harvey R.P. and Bellen N. Septicemia with non-Typhoid *Salmonella*. *Medicine* 1974;53(5):365-377.

32. Raj J., Sudhakar S., Sems K. *et al.* Arthritis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18:767-780.
33. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol* 1992;19(10):1559-65.
34. Pablos JL, Aragon A, Gomez-Reino JJ. Salmonellosis and systemic lupus erythematosus. Report of ten cases. *Br J Rheumatol* 1994 Feb;33(2):129-32.
35. Hammoudeh M, Siam AR. *Salmonella* peritonitis and splenic abscess in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51(1):140.
36. Haggman DL, Rehm SJ, Moodie DS, Mackenzie AH. Nontyphoidal *Salmonella* pericarditis: a case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis* 1986;5(2):259-64.
37. Sanchez-Guerrero J, Alarcon-Segovia D. *Salmonella* pericarditis with tamponade in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1990 Feb;29(1):69-71.
38. Chen JY, Luo SF, Wu YJ, Wang CM, Ho HH. *Salmonella* septic arthritis in systemic lupus erythematosus and other systemic diseases. *Clin Rheumatol* 1998;17(4):282-7.
39. Van de Laar M.A.F.J., Meenhorst P.L., Van Soesbergen R.M. *et al.* Polyarticular *Salmonella* bacterial arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Jou Rheumatol* 1989;16(2):231-234.
40. Rivera J., Montegudo I., López-Longo J. *et al.* Septic arthritis in patients with acquired immunodeficiency syndrome with human immunodeficiency virus infection. *Jou Rheumatol* 1992;19(12):1960-1962.
41. Hasham A.I., Uehling D.T. *Salmonella* lithiasis. *Jou Urol* 1976;115:110-111.
42. Scott M.B., Cosgrove M. *Salmonella* infection and the genitourinary system. *Jou Urol* 1976;118:64-67.

43. Howe H.S., Wong J.S.L., *et al.* Mycotic aneurysm of a coronary artery in SLE-a rare complication of salmonella infection. *Lupus* 1997;6:404-407.
44. Ellen M. Slaven E.M., Lopez F., Weintraub S.L. *et al.* The AIDS patient with abdominal pain: a new challenge for the emergency physician. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21(4).
45. Arai J., Tanabe Y., Miyake M. *et al.* Clinical and pathologic characteristics of nontyphoidal *Salmonella* encephalopathy. *Neurology* 2002; 58(11).
46. Ehrahim RA. Microbiological infections in HIV positive Bahraini patients with low CD4+ T-lymphocyte count. *J Commun Dis* 2002; 34(3): 160-70.
47. Leong KH, Boey ML, Feng PH. Coexisting *Pneumocystis carinii* pneumonia, cytomegalovirus pneumonitis and salmonellosis in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1991;50(11):811-2.
48. Hellmann D.B., Petri M., Whiting-O'Keefe Q. Fatal infections in systemic lupus erythematosus: The role of opportunistic organisms. *Medicine* 1987;66(5):341-348.
49. Jabbar A. Gastroenteritis and antibiotic-associated diarrhea. *Prim Care* 2003; 30(1): 63-80.
50. Pitout J. Emerging gram-negative enteric infections. *Clin Lab Med* 2004; 24(3); 605.
51. Finlay BB. Molecular and cellular mechanisms of *Salmonella* pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* 1994;192:163-85.
52. Raj R, Murin S., Matthay R. A. and Wiedemann H. P. Systemic lupus erythematosus in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18 (4):781-803.
53. Ginzler E.M., Diamond H. S., Weiner M. *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthrit Rheumatism* 1982; 25(6):601-611.
54. Rosner S., Ginzler E.M., *et al.* A multicenter study of outcome in systemic lupus erythematosus. *Arthr Reumatism* 1982; 25(6): 612-617.

55. Mussche M.M., Lameire N.H. and Ringoir S.M.G. *Salmonella* Typhimurium infections in renal transplant patients. *Nephron* 1974; 15:143-150.
56. Chiu CH and T.Ou J. Risk factors for endovascular infection due to nontyphoid *Salmonellae*. *Clin Infect Dis* 2003;36:835-836.
57. Hsu RB, Tsay YG, Chen RJ, Chu SH. Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have nontyphoid salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2003;36(7):829-34.
58. Jacobson M.A., Hahn S.M. *et al.* Ciprofloxacin for *Salmonella* bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1989; 110(12): 1027-1031.
59. Dragsted U.B., Petersen P. Relapse of multiresistant *Salmonella* Typhi after combined therapy with ciprofloxacin and ceftriaxone. *Clin Microbiol Infect* 2000;6(3):167-8.
60. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S. *et al.* Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32 (3).
61. Helms M., Vastrup P., Gerner-Smidt P. *et al.* Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* Typhimurium. *Emerg Infect Dis* 2002;8(5).
62. Helms M., Vastrup P., Gerner-Smidt P. *et al.* Short and long term mortality associated with foodborne bacterial gastrointestinal infections: registry based study. *BMJ* 2003;326:357.
63. Goldenberg D.L. Septic arthritis and other infections of rheumatologic significance. *Rheumat Dis Clin North Am* 1991;17(1):149-156.
64. Glaser J.B., Monton-Kute L., Berger S.R. *et al.* Recurrent *Salmonella* Typhimurium bacteremia associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1985;102:189-193.

65. Green L, Vinker S. Recurrent *Salmonella* sepsis with different species in a systemic lupus erythematosus patient. *Clin Rheumatol* 1996;15(1):72-4.
66. Bailar JC and Travers K. Review of the assessments of the human health risk associated with the use of antimicrobial agents in agriculture. *Clin Infect Dis* 2002;34:S135-S143.
67. Barza M. Potential mechanisms of increased disease in humans from antimicrobial resistance in food animals. *Clin Infect Dis* 2002; 34:S123-S134.
68. Winokur PL, Brueggemann A, DeSalvo DL, Hoffmann L, Apley MD, Uhlenhopp EK, Pfaller MA and Doern GV. Animal and human multidrug-resistant, cephalosporin-resistant *Salmonella* isolates expressing a plasmid-mediated CMY-2 AmpC β -lactamase. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2777-2783.
69. Chu C, Chiu CH, Wu WY, Chiu CH, Liu TP and Uo JT. Large drug resistance virulence plasmids of clinical isolates of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2299-2303.
70. Chiu CH, Wu TL, Su LH, Chu C, Chia JH, Kuo AJ, Chien MS and Lin TY. The emergence in Taiwan of fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis. *N Engl J Med* 2002; 346:413-419.
71. Allen KJ and Poppe Cornelius. Occurrence and characterization of resistance to extended-spectrum cephalosporins mediated by β -lactamase CMY-2 in *Salmonella* isolated from food-producing animals in Canada. *Can J Vet Res* 2002;66:137-144.
72. Cloeckaert A. and Chaslus-Dancla E. Mechanisms of quinolone resistance in *Salmonella*. *Vet Res* 2001; 32:291-299.
73. Crump JA, Barrett TJ, Nelson JT and Angulo FJ. Reevaluating fluoroquinolone breakpoints for *Salmonella enterica* serotype Typhi and for non-Typhi Salmonellae. *Clin Infect Dis* 2003; 37:75-81.

74. Li EK, Cohen MG, Ho AK, Cheng AF. Salmonella bacteraemia occurring concurrently with the first presentation of systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32(1):66-7.
75. Gencer S, Balkan YY, Benzonana N, Ozer S. Undiagnosed systemic lupus erythematosus presenting with *Salmonella* bacteremia: a case report and mini-review. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(6):572-3.
76. Yu D. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(1): 21-36.
77. Voetsch AC, Van Gilder JV, Angulo FJ, Farley MM *et al.* Foodnet estimate of the burden illness caused by nontyphoidal *Salmonella* infections in the United States. *Clin Infect Dis* 2004; 38:S127-S134.
78. Hart CA y Kariuki S. Antimicrobial resistance in developing countries. *BMJ* 1998;317:647-650.
79. McEwen SA and Fedorka-Cray PJ. Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis* 2002;34:S93-S106.
80. Swartz MN. Human diseases caused by foodborne pathogens of animal origin. *Clin Infect Dis* 2002;34:S111-S122.
81. Badrinath P, Sundkvist T, Mahgoud H and Kent R. An outbreak of *Salmonella* Enteritidis phage type 34a infection associated with Chinese restaurant in Suffolk, United Kingdom. *BMC Public Health* 2004;4
82. Threlfall EJ, Fisher IST, Berghold C, Gerner-Smidt P *et al.* Antimicrobial drug resistance in isolates of *Salmonella enterica* from cases of salmonellosis in humans in Europe in 2000: results of the international multi-centre surveillance. *Eurosurveillance* 2003; 8:41-45
83. Molbak K, Gerner Smidth P and Wegener HC. Increasing quinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Enteritidis. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:514-515.

84. Chiu CH, Wu TL, Su LH, Liu JW and Chu C. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis Taiwan, 2000-2003. *Emerg Infect Dis* 2000; 10:1674-1676.
85. Lu LH, Chiu CH, Kuo AJ, Chia JH, Sun CF, Leu HS, and Wu TL. Secular trends in incidence and antimicrobial resistance among clinical isolates of *Salmonella* at a university hospital in Taiwan, 1983±1999. *Epidemiol Infect* 2001;127:207-213.
86. Herikstad H, Hayes P, Mokhtar M, Fracaro ML *et al.* Emerging quinolone-resistant *Salmonella* in United States. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 371-372.
87. Vugia DJ, Samuel M, Farley MM, Marcus R, Shiferaw B, Shallow S *et al.* Invasive *Salmonella* infections in the United States, FoodNet, 1996-1999: Incidence, serotype distribution and outcome. *Clin Infect Dis* 2004;38:S149-S156.
88. Fisk TL, Lundberg BE, Guest JL, Ray S, Barrett TJ, Holland B *et al.* Invasive infection with multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhimurium definitive type 104 among HIV-infected adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1016-1021.