

Salmonelosis extraintestinal en pacientes pediátricos

VÉLEZ BALESTRO LIZ MARILA^a, BLESÁ MARÍA JOSÉ^a, GÓMEZ DÉBORA LUCÍA^a, EZCURRA GUSTAVO^a, ZURBRIGGEN MARÍA LAURA^a, ARÓ CAROLINA^a, DEGIOVANNI GABRIELA^a Y BARONI MARIA ROSA^a

RESUMEN

La recuperación de ciertas cepas bacterianas en el laboratorio de microbiología clínica podría significar la existencia de alguna alteración en el sistema inmunitario en el paciente.

La salmonelosis es una zoonosis, generalmente transmitida por alimentos o agua contaminados. La presentación clínica habitual de la infección por *Salmonella* no typhi (SNT) es una gastroenteritis autolimitada. Infrecuentemente llega al torrente sanguíneo (bacteriemia), y junto, o posterior a ésta, pueden manifestarse complicaciones focales.

Los objetivos de este trabajo fueron revisar los aspectos clínicos de los pacientes pediátricos con salmonelosis extraintestinal por SNT, como así también las características fenotípicas de los aislamientos. De un total de 94 aislamientos, 24 (26%) correspondieron a infecciones extraintestinales (15 varones y 9 mujeres). Los factores predisponentes fueron: menores de 6 meses (30%) y anemias (38%). La serovariedad más aislada fue *Salmonella* Tiphymurium. Los porcentajes de resistencia fueron: trimetoprima sulfametoxazol (TMS) 42%, ácido nalidixico 46%, ampicilina 42% y un 12,5% presentó Betalactamasa de espectro extendido (BLEE). Un 46% de los aislamientos fueron intermedios a ciprofloxacina.

En conclusión, en pacientes con SNT extraintestinal deben investigarse factores predisponentes, en caso de no observarse inicialmente, y se requieren estudios adicionales para valorar adecuadamente la asociación de SNT con anemias no hemolíticas no falciformes.

Palabras clave: *Salmonelosis extraintestinal, pediatría, Salmonella Tiphymurium.*

SUMMARY

The retrieval of some microorganisms in the clinical microbiology laboratory could mean the existence of some immune flaw in the patient. Salmonellosis is a zoonosis, usually transmitted by contaminated food or water.

The usual clinical presentation of *Salmonella* non-typhi (SNT) infection is a self-limiting gastroenteritis. Infrequently it reaches the bloodstream, a bacteraemia appears, and together, or after it, focal complications can manifest. The aim of this work was to review the clinical aspects of pediatric patients with extraintestinal salmonellosis by SNT, as well as the phenotypic characteristics of the isolates. Of a total of 94 isolates, 26% were the cause of extraintestinal conditions. For every 15 males, 9 females had salmonellosis. The predisposing factors found principally were: being under 6 months of age (30%) and anaemia (38%). The predominant serovar was *Salmonella* Tiphymurium. The percentages of resistance to TMS were 42%, nalidixic acid 46%, ampicillin 42% and 12,5% presented BLEE. 46% of the isolates were intermediate to ciprofloxacin.

Conclusion: patients with extraintestinal SNT, predisposing factors should be investigated, if not initially observed, and additional studies are required to adequately assess the association of SNT with non-sickle cell and non-hemolytic anemia.

Keywords: Extraintestinal salmonellosis, pediatrics, *Salmonella Tiphymurium.*

INTRODUCCIÓN

La recuperación de ciertas cepas bacterianas aisladas esporádicamente de sitios considerados estériles en el laboratorio de microbiología clínica, podría significar la existencia de alguna deficiencia inmunitaria en el paciente¹.

En la actualidad, el género *Salmonella* se divide en dos especies: *Salmonella enterica*, que contiene 6 subespecies y *Salmonella bongori*^{2,3}. Dentro de la especie *enterica* existe la subespecie *enterica* (I), la cual contiene casi todas las serovariedades patógenas para los humanos.

a. Hospital de Niños Dr. O Alassia, Sección Laboratorio, Santa Fe, Argentina

Correspondencia: lizv83@hotmail.com

Financiación: el trabajo no recibió financiación externa.

Conflicto de intereses: no hay conflicto de intereses.

La identificación de las serovariedades surge como consecuencia de la combinación antigénica de factores somáticos O y flagelares H en el "Esquema de Kauffmann-White-Le Minor"^{4,5}.

Los antisueros polivalentes somáticos (OS-A, OS-B) contienen el 98% de las serovariedades aisladas del hombre y animales y son útiles para orientar la serotipificación, permitiendo ubicar la cepa en estudio dentro de alguno de los grandes grupos somáticos. La caracterización por pruebas bioquímicas y aglutinación con OS-A y OS-B ubica un aislamiento en el género *Salmonella*^{6,7}.

Los miembros del género *Salmonella* se encuentran como comensales y patógenos en el tracto gastrointestinal de mamíferos domésticos y salvajes, reptiles, aves e insectos⁴. Algunas serovariedades, como Typhi y Paratyphi A o C, están adaptadas de manera exclusiva a los seres humanos. La salmonelosis no tifoidea es una zoonosis y puede adquirirse generalmente por consumo de alimentos tales como huevos, pollo, carne picada, productos lácteos, productos frescos o agua, contaminados por desechos de animales, contacto con éstos o su medio ambiente^{8,9}.

La ingestión de estos microorganismos puede desencadenar una enfermedad, dependiendo de la cantidad de bacterias presentes en el alimento, y de las condiciones inmunológicas del consumidor¹⁰. La presentación clínica habitual de la infección por *Salmonella* no typhi (SNT) es una gastroenteritis autolimitada³. En un bajo porcentaje de casos la bacteria alcanza el torrente sanguíneo (bacteriemia), pudiendo presentar además complicaciones focales como osteomielitis, artritis, infección del tracto urinario, neumonía, etc.¹¹⁻¹⁴.

Salmonella utiliza el sistema inyector Tipo III para atravesar la membrana plasmática permitiendo el ingreso de proteínas al citoplasma de la célula huésped. El proceso de invasión de la bacteria termina con la misma englobada en una vacuola de la célula, que luego es arrastrada hacia el interior por filamentos de actina.

Este proceso es similar en apariencia a la fagocitosis, que culmina con la digestión de la partícula ingerida. En circunstancias normales, la vacuola se fusiona con lisosomas que al contener enzimas digestivas, degradan al patógeno introducido pero, en este caso, es la propia bacteria quien inyecta otras proteínas bacterianas en la vacuola que la rodea, transformándola y evitando de este modo su destrucción¹⁵.

Desde ese momento hasta que ocurre una infección sistémica, determinados elementos del

sistema inmune deben estar ausentes o ser evaluados. Durante la fase inicial de la infección, los macrófagos y los neutrófilos juegan un rol esencial para impedir dicha invasión, este hecho puede hacer que los individuos neutropénicos o que presenten enfermedades que alteran la fagocitosis, sean más vulnerables que los normoinmunes¹⁶.

Además se ha encontrado asociación entre infecciones invasivas por *Salmonella* con otras afecciones, como linfomas, leucemias y hemoglobinopatías^{1,17}.

Por otro lado, existen trabajos que asocian el cáncer de vías biliares a *Salmonella enterica* serovar Typhimurium o Paratyphi, atribuyéndole mayor capacidad invasiva a la primera. La portación de estos serovares en bilis, aumenta el riesgo en unas 100 veces^{1,18}.

Salmonella es un buen ejemplo de microorganismos que se encuentran muy bien adaptados a sus hospederos. Sus mecanismos de invasión varían dependiendo del serovar infectante, el inóculo y el tipo de célula que está siendo invadida, activando diferentes grupos de genes según ingrese a células epiteliales no fagocíticas o macrófagos^{2,3,19}.

OBJETIVO

Revisar los aspectos clínicos, teniendo en cuenta las características y/o enfermedades de base de los pacientes pediátricos con salmonelosis extraintestinal por SNT, como así también las características fenotípicas de los aislamientos.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación, retrospectiva y observacional, se realizó mediante revisión y evaluación de las historias clínicas de 24 pacientes pediátricos, con infección por SNT extraintestinal documentada microbiológicamente en el Hospital de Niños Dr. O Alassia, Sección Laboratorio, Santa Fe, Argentina. Estos pacientes fueron asistidos en dicho hospital entre enero de 2010 y diciembre de 2016. Se registró además si cada paciente presentaba SNT en materia fecal. Se evaluaron: edad, sexo, enfermedades de base y sitios de infección.

El procesamiento de los hemocultivos se desarrolló mediante sistema automatizado Bact/Alert 3D realizando los subcultivos en medios sólidos, para el aislamiento del agente etiológico y, al igual que el resto de las muestras, se procesaron según protocolos convencionales²⁰.

Cada aislamiento fue identificado a nivel de especie por pruebas bioquímicas manuales y VITEK 2C BIOMERIEUX, sistema para identificación y realización de sensibilidad antibiótica automa-

tizado. El agrupamiento en OS-A y OS-B se realizó con antisueros polivalentes y la serovariedad fue realizada en el Instituto Nacional de referencia ANLIS Dr. Carlos Malbrán. La sensibilidad antibiótica se realizó por el sistema automatizado VITEK 2C y mediante difusión por discos, de acuerdo a las normas del Clinical Laboratory Standard Institute (CLSI).

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Datos epidemiológicos, enfermedades de base y/o factores predisponentes

En la *Tabla 1* se detallan por paciente: edad, sexo, factores predisponentes y/o enfermedades de base relacionados con el sitio de aislamiento de SNT. La edad promedio fue de 18 meses, siendo los menores de un año de edad los que predominan (60%). Por cada 15 varones con infección por SNT, se encontraron 9 mujeres. Se solicitó

coprocultivo a 21 de los 24 pacientes, no obteniéndose desarrollo de *Salmonella* spp. en ninguno de ellos.

Características fenotípicas de los aislamientos. Serovares y sensibilidad

De un total de 94 aislamientos de SNT en el período analizado, el 26% (24) fueron causa de infecciones extraintestinales. Se analizaron estas últimas, y su agrupación ampliamente predominante fue OS-A, sólo dos casos fueron OS-B, y ninguna quedó sin agrupar.

El serovar predominante (15/18) fue *Salmonella* Tiphymurium, y *S. Dublin* (1/18), *S. Kingston* (1/18) y *S. Montevideo* (1/18) fueron las otras serovariedades encontradas. No se determinó la serovariedad en 6 aislamientos.

El 42% de las cepas fue resistentes a TMS, 46% a ácido nalidíxico, 42% a ampicilina, y un 12,5% presentó BLEE. Ciprofloxacina fue sensible en 54%

Tabla 1. Sitio de aislamiento versus condición del paciente

| Número paciente | Edad (meses) | Sexo | Factor predisponente | Sitio de aislamiento |
|-----------------|--------------|------|---|----------------------|
| 1 | 1 | F | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Articular |
| 2 | 4 | M | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Sangre |
| 3 | 12 | M | Anemia microcítica | Orina |
| 4 | 12 | F | Anemia microcítica | Sangre |
| 5 | 10 | M | Anemia normocítica | Sangre |
| 6 | 54 | F | Síndrome de Down | Orina |
| 7 | 14 | F | Anemia microcítica | Sangre |
| 8 | 7 | M | Anemia normocítica | Sangre |
| 9 | 108 | M | Desnutrición severa | Sangre |
| 10 | 3 | M | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Sangre |
| 11 | 19 | M | Anemia normocítica | Sangre |
| 12 | 8 | F | Anemia microcítica | Sangre |
| 13 | 6 | M | HIV | Sangre |
| 14 | 12 | M | Tratamiento oncológico (leucemia) | Sangre |
| 15 | 4 | M | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Sangre |
| 16 | 16 | F | Bajo peso y anemia microcítica | Sangre |
| 17 | 43 | F | Anemia microcítica | Sangre |
| 18 | 3 | M | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Sangre |
| 19 | 4 | M | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Sangre |
| 20 | 14 | M | No se buscó alteración | Sangre |
| 21 | 22 | M | Tratamiento oncológico (tumor sólido) | Sangre |
| 22 | 1 | M | < 6 meses (inmunosupresión fisiológica) | Sangre |
| 23 | 48 | F | No se buscó alteración | Sangre |

de los aislamientos, y un 46% de los aislamientos de SNT fueron no sensibles (intermedios), con probable falla de respuesta al tratamiento según CLSI. La CIM 50 y 90 para TMS, ciprofloxacina, ampicilina y cefotaxima fue de ≤ 20 ug/ml, ≥ 320 ug/ml; $\leq 0,25$ ug/ml, 0,5ug/ml; ≤ 2 ug/ml, ≥ 32 ug/ml y ≤ 1 ug/ml, 8 ug/ml respectivamente. A partir del año 2014, se informaron 9/12 aislamientos de SNT sensibles a azitromicina (puntos de corte sugeridos por la ANLIS-LNR)²⁰.

DISCUSIÓN

La salmonelosis extraintestinal es un cuadro poco frecuente y puede dividirse en dos grandes grupos: las bacteriemias y las infecciones localizadas. La bacteriemia primaria, sin foco gastrointestinal documentado en el momento de la infección, es frecuente en los pacientes inmunocomprometidos, no así en pediatría^{12,14,22}. Esta situación se observó en el estudio que se presenta, en todos los casos, con excepción de 3 pacientes a los que no se les solicitó coprocultivo.

A diferencia de lo reportado por varios autores, en este estudio el 26% de los aislamientos de *Salmonella* pertenecieron a sitios extraintestinales^{14,22-24}. El análisis de los factores predisponentes hallados muestra que los pacientes menores de 6 meses, y las alteraciones hematológicas: en general manifestadas como anemias (no causada por hemoglobinopatía), fueron los más frecuentemente encontrados. Los factores antes mencionados son algunas de las causas asociadas a SNT extraintestinal en otros trabajos, pero el resto de las inmunosupresiones destacadas por otros autores, como HIV, alteraciones en macrófagos, neutropenias, etc. no son enfermedades de base encontradas en este trabajo^{12,22}.

En coincidencia con varios autores, el serovar predominante fue *Salmonella* Typhimurium^{2,3,19,25}, aunque en el presente trabajo no sería concluyente debido al bajo número de cepas estudiadas.

Aproximadamente la mitad de los aislamientos fueron resistentes a TMS, ampicilina y a ácido nalidíxico, a diferencia de lo reportado en trabajos nacionales y de los países limítrofes^{9, 24,26-28}. La proporción de BLEE y/o multiresistencia es baja, esta característica es variable según el país, y los datos obtenidos se diferencian de lo observado en un estudio que incluyó a la ciudad de Santa Fe, Argentina^{9,22,25,29,30}. La diversidad de perfiles de resistencia, comparada con los trabajos citados, avala la necesidad de realizar una constante actualización de la sensibilidad antibiótica que permita conocer la epidemiología local.

CONCLUSIÓN

Se observa una frecuencia inesperada de salmonelosis extraintestinal. El serovar predominante fue OS-A y, dentro de éste, *Salmonella* Typhimurium. Los pacientes estudiados presentaron, en su mayoría, algún factor de riesgo debido a ello en el caso de los pacientes con anemia, se requieren estudios adicionales para demostrar su asociación con SNT extraintestinal en nuestra población, con alta prevalencia de anemia carencial.

Finalmente, en caso de no haberse constatado al detectar la infección, sería necesario evaluar la condición clínica y/o inmunológica del paciente, orientando la búsqueda hacia patologías hematológicas o algún tipo de inmunodepresión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopardo H. Infecciones por bacterias poco comunes y oncogénesis bacteriana. Rev Argent Microbiol 2014; 46 (Supl. 1): 1-6.
2. Delgado Fernández R. Peculiaridad de la clasificación taxonómica y nomenclatura del género *Salmonella*. Acta Med Cent 2015; 9 (4): 1-3.
3. Caffer MI. Identificación y serotipificación de *Salmonella* spp. IV Curso de Capacitación del Programa WHO Global *Salmonella* Surveillance-América Central (Costa Rica). 2009, abril 27- mayo 2.
4. Caffer MI, Terragno R, Binsztein N. Manual de Procedimientos. Diagnóstico y caracterización de *Salmonella* spp. 1ª ed. 2008. Buenos Aires: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas/WHO global Salm Surv para América del Sur.
5. Issenhuth-Jeanjean S, Roggentin P, Mikoleit M, et al. Supplement 2008-2010 (no. 48) to the White-Kauffmann-Le Minor scheme. Res Microbiol 2014;165(7):526-30.
6. Boletín informativo N°9 - Diciembre 2015. Comentarios encuesta N°50. PCCN. INEI-ANLIS.
7. Caffer MI, Terragno R. Curso "Enterobacterias: actualización diagnóstica" 2011. Servicio enterobacterias. Departamento Bacteriología. INEI ANLIS. Buenos aires.
8. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas: Principios y prácticas. 7ª Ed 2012. España: Elsevier. 2890-2905.
9. Quesada A, Reginatto G, Ruiz Español A, et al. Resistencia Antimicrobiana de *Salmonella* spp. aislada de alimentos de origen animal para consumo humano. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2016; 33(1):32-44
10. Adelantado C, Arosemena L, Calvo MA, et al. 2008. La *Salmonella*, de actualidad desde siempre. España: Real escuela de avicultura-Laboratorios Calier, S. A.
11. Rama Seránsa A, Ballina García FJ, Alperi López M, et al. Artritis séptica por *Salmonella* no typhi: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. Rev Esp Reumatol 2004; 31:435-9.
12. Rodríguez CH, de Mie C, Bogdanowicz E, et al. Salmonelosis extraintestinal: clínica, epidemiología y

- resistencia antimicrobiana. Acta bioquím clín latinoam. 2007; 41(3), 379-83.
13. Prado Muñoz S, Bringué Espuny X, Solé Mir E, et al. Bacteriemia en el curso de gastroenteritis a *Salmonella*. An Esp Pediatr. 1997; 46:151-5.
 14. Díez Dorado R, Tagarro García A, Baquero-Artigao F, et al. Bacteriemia por *Salmonella* no typhi en niños: revisión de 11 años. An Pediatr (Barc). 2004; 60(4): 344-8.
 15. Raisman J, Gonzalez AM. Mecanismo invasivo de *Salmonella*. Recuperado el 10 de noviembre 2016 de <http://www.biologia.edu.ar/bacterias/ecoliep/salmonella.htm>.
 16. Ruiz-Contreras J. Inmunodeficiencias primarias. Enfoque y tratamiento iniciales. An Pediatr Contin. 2003; 1(3):131-8.
 17. Baker CJ. *Salmonella*, infecciones. Red Book Atlas de enfermedades en pediatría. 2009 Cap 96 Ed. Médica Panamericana.
 18. Ramírez CP, Suárez MA, Santoyo J, et al. Actualización del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de vesícula biliar. Cir Esp. 2002; 71(2):102-11
 19. Cardona N, Sánchez M. Evaluación de la capacidad de invasión de serovariedades de *Salmonella enterica* a células Hep-2. Rev CES Med. 2005; 19 (2): 7-17.
 20. Soloaga R, Guelfand L. (2013 - 2015) "Diagnóstico microbiológico de enfermedades infecciosas: de la teoría al caso clínico - Parte I, II y III". Curso online de la Asociación de Bioquímicos de la ciudad de Buenos Aires.
 21. Protocolo de trabajo red whonet Argentina acordado en el "XVII Taller WHONET-Argentina" Rosario, Octubre de 2016. Inicio de vigencia desde: 01-01-17 Próxima revisión: antes del 31-12-17
 22. Ruiz M, Rodríguez JC, Elia M, et al. Infecciones extraintestinales producidas por serotipos no tifoideos de *Salmonella*. Experiencia de nueve años. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2000; 18:219-22.
 23. Asmar, B. I., & Abdel-Haq, N. Nontyphoidal *Salmonella* infection in children: relation to bacteremia, age, and infecting serotype. Infectious Diseases, 2016; 48(2), 147-51.
 24. Bolaños HM, Acuña MT, Tijerino A, et al y Red Nacional de Laboratorios de Bacteriología. Informe de vigilancia basada en laboratorio: "Vigilancia basada en laboratorio de *Salmonella*, Costa Rica, 2013". 2014 Costa Rica: INCIENSA < <http://www.inciensa.sa.cr> >.
 25. Chuard D, Marchisio M, di Conza J. Presencia de CTX-M-14 en distintas serovariedades de *Salmonella* entérica no Thypi 2016. XX Encuentro de jóvenes investigadores, Santa Fe, 2016.
 26. Barreto M, Castillo-Ruiz M, Retamal P. *Salmonella enterica*: una revisión de la trilogía agente, hospedero y ambiente, y su trascendencia en Chile. Rev Chilena Infectol. 2016; 33 (5): 547-57.
 27. Lucero C, Galas M, Tuduri E, et al. 16 años de vigilancia nacional de la resistencia a los antimicrobianos en *Salmonella* sp, Red Whonet Argentina, Servicio Antimicrobianos, INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán" y Htal. de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez" 2010. XII Congreso Argentino de Microbiología, VI Congreso de SADEBAC, I Congreso de Microbiología Agrícola y Ambiental. 17-20 Octubre 2010, CABA, Argentina.
 28. Boletín integrado ministerio de salud argentina 2012. Recuperado de http://www.msal.gob.ar/images/stories/boletines/BoletinIntegradoDeVigilanciaVersion_N129-SE29.pdf
 29. Harrois D1, Breurec S, Seck A. Prevalence and characterization of extended-spectrum β -lactamase-producing clinical *Salmonella enterica* isolates in Dakar, Senegal, from 1999 to 2009. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(2): O109-16.
 30. de Toro M, Seral C, Rojo-Bezarez B. Resistencia a antibióticos y factores de virulencia en aislados clínicos de *Salmonella enterica*. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014; 32 (1): 4-10.

Texto recibido: 4 de agosto 2017.

Aprobado: 31 de agosto 2017.

No existen conflictos de interés a declarar.

Forma de citar: Vélez Balestro L y col. Salmonelosis extraintestinal en pacientes pediátricos. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) 2017;59(266):187-191.