



Caso clínico

“Bacteriemia por *Salmonella spp*”

Dra. Rosa Flieller

Correcciones: Dra. Mariana Guirado

Abril 2013



- SM, 34 años. Analfabeto. Situación de calle.
- Ingreso a Hospital de Clínicas: 22/3/2013
- Antecedentes Personales:
 - ✓ Hipoacusia mixta.
 - ✓ Consumidor de cocaína y marihuana en abstinencia.
 - ✓ Privado de libertad 2009-2010.
 - ✓ VIH+ diagnosticado en 2011. Nefropatía por VIH. Inicia en noviembre de 2011 tratamiento antirretroviral (TARV) con AZT/3TC/EFV que abandona a los 4 meses. Reinicia igual plan de TARV en agosto de 2012 que abandona a los 3 meses. Sin controles posteriores.



- Motivo de consulta: Repercusión general.
- Enfermedad actual:
Consulta por repercusión general de 2-3 meses de evolución. Adelgazamiento de aproximadamente 10 kg. Refiere sensación febril a predominio nocturno, con sudoración profusa. No controló temperatura.
Tos y expectoración mucopurulenta de 2 meses de evolución.
Niega otra sintomatología. No alteraciones del tránsito digestivo ni urinario.



Examen físico:

- ✓ Vigil. Bien orientado en tiempo y espacio. Apirético. Bien hidratado y perfundido. Tax: 39 C.
- ✓ Piel y mucosas: hipocoloreadas.
- ✓ Linfoganglionar: Adenopatías carotídeas, 1cm de diámetro, móviles e indoloras.
- ✓ Cardiovascular: Ritmo regular 90 cpm. Ruidos de intensidad normal. No se auscultan soplos.
- ✓ Pleuropulmonar: Eupneico. Estertores subcrepitantes difusos, bilaterales. Saturación O₂ ventilando al aire: 99%
- ✓ Abdomen: Blando, depresible e indoloro. Borde hepático inferior a 4cm de reborde costal. Se palpa polo de bazo.
- ✓ Neurológico: Hipoacusia. No otras alteraciones.



En suma

- ✓ SM, 34 años
- ✓ VIH+ diagnosticado en 2011. Abandono del TARV
- ✓ Repercusión general
- ✓ Síndrome febril
- ✓ Síndrome canalicular irritativo-exudativo + subcrepitantes bilaterales y difusos



	PARACLINICA INICIAL
Hb	8,7 g/dL
VCM	86,6 fl
Leucocitos	8.72 mil/mm ³
Linfocitos	1.02 mil/mm ³
Neutrófilos	6.84 mil/mm ³
PLT	77 mil/mm ³
Glicemia	82 mg/dL
Función renal	Azoemia: 34.00 mg/dL Creatininemia: 1.30mg/dL
Perfil Hepático	BT: 0.64mg/dL. Alb: 2.20g/dL. FA: 287U/L. GPT 15U/L. GOT: 75U/L. GGT: 94U/L LDH: 646U/L
Marcadores inflamatorios	VES >120 mm/h PCR 34 mg/dL
Carga viral VIH	24663 copias/mL (4,31 log)
Linfocitos TCD4+	34/μL





Bacteriológico de expectoración: flora mixta en estudio directo. No desarrolla bacterias patógenas en el cultivo.

Baciloscopías de esputo estudio directo: no se observan bacilos ácido-alcohol resistentes.

Antígeno neumocócico en orina: negativo.

No fue posible la realización de fibrobroncoscopía para realización de lavado broncoalveolar (el paciente se negó al procedimiento).



27/3/2013 Informe de hemocultivos (2): desarrollo de *Salmonella sp.* Sensible a Ampicilina, Ceftriaxona, TMP/SMX. Resistente a Ciprofloxacina.

Se solicita al Laboratorio de Microbiología los datos de sensibilidad a quinolonas del aislamiento:

Antibiótico	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	Disco difusión (mm)
Ácido Nalidíxico	8	24
Ciprofloxacina	$\leq 0,25$	36

Fenotipo	QUINOLONAS	Parcialmente resistente
----------	------------	-------------------------

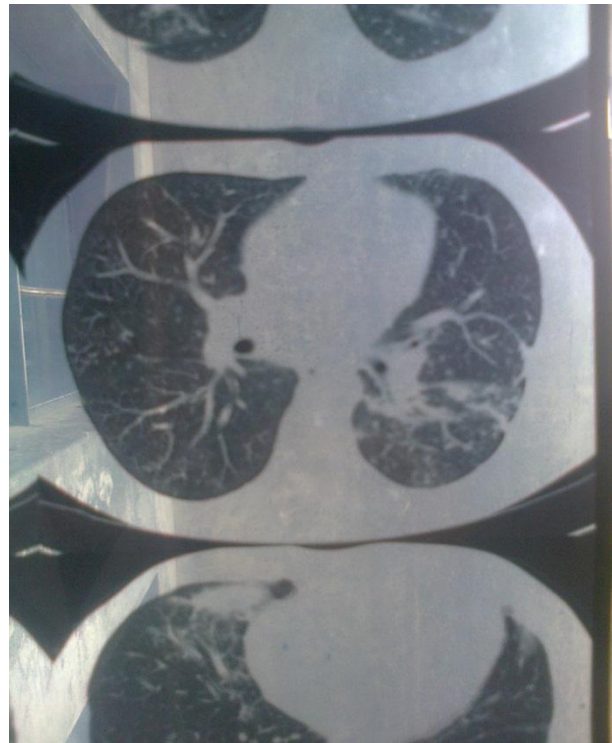
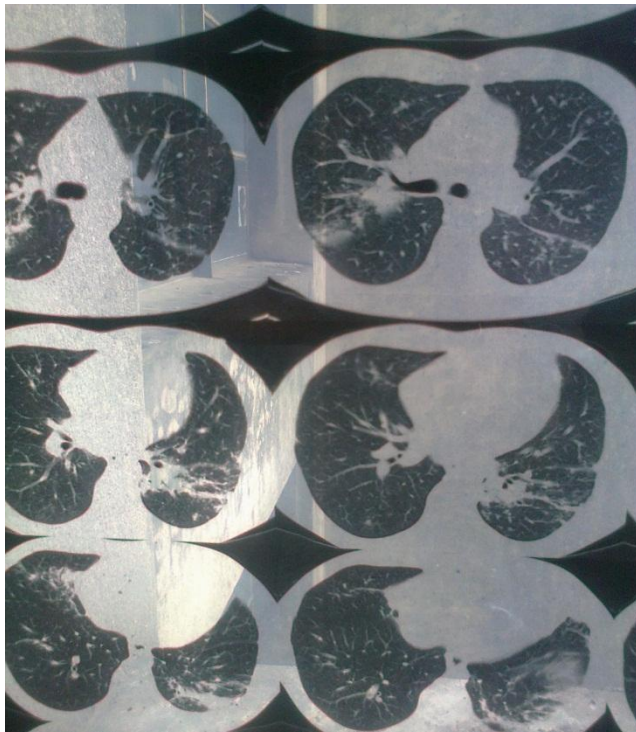


Planteos diagnósticos:

- ✓ VIH-SIDA con severa inmunosupresión.
- ✓ Bacteriemia por *Salmonella spp.*
- ✓ Probable infección oportunista con compromiso pulmonar:
 - ¿Tuberculosis?
 - ¿Pneumocistosis?
 - ¿Neumonía por *Salmonella sp?*

- Paraclínica en la evolución

TC tóraco- abdominal





- Paraclínica en la evolución:
 - ✓ (11/4) TC tóraco-abdominal: áreas de aumento de la densidad del parénquima pulmonar bilateral y difuso, imágenes de árbol en brote. Tractos densos bibasales.
Hepatomegalia homogénea. Esplenomegalia lesión hipodensa ovalada, de bordes mal definidos de aproximadamente 10x13x22mm de características inespecíficas.
Adenomegalias en hilio hepático, intercavoaórticas, lateroaórticas, mesentéricas e inguinales bilaterales.
 - ✓ Hemocultivos para micobacterias: negativos.



Evolución

Buena evolución desde el punto de vista respiratorio, mejoría del cuadro canalicular irritativo-exudativo.

En apirexia.

22/4/13: hemocultivos bacterias inespecíficas: negativos.

Se inicia TARV con: AZT/3TC/EFV.



Conducta terapéutica:

- ✓ Tratamiento empírico anti tuberculoso vo con
 - ✓ rifampicina 600 mg
 - ✓ isoniacida 300 mg
 - ✓ pirazinamida 1600 mg
 - ✓ etambutol 1100 mg

- ✓ Tratamiento empírico para *Pneumocystosis jiroveci*:
TMP/SMX 240/1200 mg iv cada 8 horas.

- ✓ Tratamiento bacteriemia por *Salmonella* sp: Ceftriaxona 2 g
iv cada 12 horas durante 4 semanas.

- ✓ Profilaxis con Azitromicina 1g vo semanal.



- ✓ Bacteria gram negativa, móvil. Familia: *Enterobacteriaceae*.
- Especies: *Salmonella typhi*, *S. cholerae-suis* de serotipo único y *S. enteritidis* con más de 1700 serotipos.

Se requiere confirmación serológica para identificar el serotipo y especie.

En el Hospital de Clínicas se aglutinan todas las cepas para confirmar especie y luego ser enviada al Instituto de Higiene para serotipificar.

- ✓ Distribución universal tanto en animales como el hombre.
- ✓ En Uruguay corresponde aproximadamente al 30% de los aislamientos en enfermedades transmitidas por alimentos.
- ✓ Serotipos principales en nuestro medio: *Enteritidis*, *Typhimurium* y *Montevideo*.



- ✓ Gastroenteritis.
- ✓ Fiebre tifoidea (*S. typhi*) y paratifoidea o salmonelosis (otras especies).
- ✓ Bacteriemias con o sin metástasis.
- ✓ Factores predisponentes: catéteres vasculares y urinarios, uso de corticoides en forma crónica, leucopenia y neutropenia, uso de drogas iv.
- ✓ Mayor frecuencia en: VIH+, leucemia, linfomas, colitis ulcerosa y enfermedades del sistema retículo-endotelial.



Bacteriemia por *Salmonella spp* y VIH

- ✓ *Salmonella no typhi* (especialmente serotipos *Typhimurium* y *Enteritidis*) constituye una de las más importantes causas de bacteriemia adquirida en la comunidad en pacientes VIH+.
- ✓ Era preTARV: prevalencia de 20 a 100 veces más frecuente que en la población general.
- ✓ Se asocia con bajo conteo de CD4, alto riesgo de complicaciones metastásicas, bacteriemia recurrente y alta mortalidad a pesar del tratamiento antibiótico.
- ✓ La bacteriemia recurrente es una enfermedad marcadora de SIDA.



- ✓ De elección: Fluoroquinolonas
 - ✓ Ciprofloxacina 400 mg c/12 horas iv dependiendo la duración del tratamiento del estado inmunitario: < 200 CD4/mm³ 4 a 6 semanas.

Pueden ser efectivas levofloxacina y moxifloxacina.

- ✓ Dependiendo de la susceptibilidad antibiótica:

_ TMP/SMX 160/800mg iv 2-3 veces/día

_ Ceftriaxona 2g iv cada 12 horas

_ Cefotaxime 2g iv cada 8 horas



- ✓ En personas con SIDA y en el primer episodio de bacteriemia por *Salmonella* 4 a 6 semanas de tratamiento contribuyen a la erradicación del microorganismo y disminuyen la posibilidad de bacteriemias recurrentes.
- ✓ La profilaxis secundaria no está bien establecida luego del primer episodio de bacteriemia a *Salmonella*. Pueden utilizarse con este fin: ciprofloxacina 500 mg cada 12 hs ó TMP/SMX 1 comprimido simple vo día durante 6 meses o hasta la supresión de la carga viral y $CD4 > 200/mm^3$ como consecuencia del uso de TARV.
- ✓ Iniciar TARV: en pacientes con bacteriemia recurrente el uso de AZT podría ser de utilidad (actividad bactericida contra *Salmonella*).



- ✓ Resistencia a β -lactámicos por acción de β -lactamasas de espectro extendido y de tipo AmpC plasmídicas.
- ✓ Resistencia fluoroquinolonas:
 - _ Por mutaciones en el sitio blanco: ADN girasa (*gyrA*) y topoisomerasa IV (*parC*). La sensibilidad disminuida al ácido nalidíxico es un marcador fenotípico de estas mutaciones y predictor de posibles fallas al tratamiento con fluoroquinolonas. (Para CLSI el ácido nalidíxico es predictor pero para el EUCAST no)
 - _ Mecanismos de resistencia transferibles: enmascaramiento o bloqueo del sitio blanco (genes *qnr*), modificaciones mediadas por enzimas y bombas de eflujo



- Sensibilidad a fluoroquinolonas según CLSI y del aislamiento.

CLSI 2013	CIM ($\mu\text{g/ml}$)		
	S	I	R
Ciprofloxacina	$\leq 0,06$	0,12-0,5	≥ 1
Ácido nalidíxico	≤ 16	-	≥ 32

Paciente (Antibiótico)	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	Disco difusión (mm)
Ácido Nalidíxico	8	24
Ciprofloxacina	$\leq 0,25$	36



- ✓ La concentración inhibitoria mínima (CIM) informada a ciprofloxacina por método automatizado no permite determinar si el aislamiento es intermedio o sensible. Por el método de difusión el aislamiento se caracteriza sensible.
- ✓ Para el ácido nalidíxico ambas metodologías lo caracterizan sensible según los puntos de corte del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sin embargo, una CIM de 8 se aleja en dos diluciones del comportamiento de la mayoría de las cepas salvajes. Este valor puede estar marcando la presencia de una mutación en el sitio blanco y la instauración de un tratamiento con quinolonas podría seleccionar mutantes resistentes.



Primer reporte de bla (CTX-M-14) de *Salmonella Enteritidis* de origen humano en América del Sur.

Recientemente Bado I et al. reportaron el aislamiento clínico de *Salmonella* enterica serotipo Enteritidis mostrando resistencia a oxyiminocephalosporinas. El análisis por PCR confirmó la presencia de bla (CTX-M-14) vinculado a IS903 en un plásmido conjugativo 95 kb Incl1. El análisis de la secuencia de multilocus (MLST) indicó que la cepa pertenece a ST11. Este es el primer reporte de bla (CTX-M-14) de *Salmonella Enteritidis* de origen humano en América del Sur.

Bado I, García-Fulgueiras V, Cordeiro NF, Betancor L, Caiata L, Seija V, Robino L, Algorta G, Chabalgoity JA, Ayala JA, Gutkind GO, Vignoli R. First human isolate of *Salmonella* enterica serotype Enteritidis harboring blaCTX-M-14 in South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ;56(4):2132-4.



Hemos visto un paciente de 34 años, sexo masculino. VIH+ con inmunodepresión severa.

Cursando una probable enfermedad oportunista respiratoria (tuberculosis y/o pneumocitosis) en el que se diagnosticó una bacteriemia por *Salmonella spp* con un fenotipo parcialmente resistente a quinolonas.

Se realizó tratamiento empírico para tuberculosis y pneumocitosis, y se instauró tratamiento para *Salmonella spp* con ceftriaxona iv.

Se planteó tratamiento profiláctico de bacteriemia recurrente con TMP/SMX, antibiótico que además el paciente tiene indicado en la profilaxis de infecciones oportunistas como *Pneumocistis jiroveci* y neurotoxoplasmosis.



- Bado I, García-Fulgueiras V, Cordeiro NF, Betancor L, Caiata L, Seija V, Robino L, Algorta G, Chabalgoity JA, Ayala JA, Gutkind GO, Vignoli R. First human isolate of Salmonella enterica serotype Enteritidis harboring blaCTX-M-14 in South America. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 ;56(4):2132-4.
- David A, Pegues Samuel I, Miller. *Salmonella Species, Including Salmonella typhi*. En: Mandell Douglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas principios y práctica*. 7ª ed. España: Elsevier; 2012 .
- Recommendations from CDC, the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America (HIVMA/IDSA). *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 2009; 58:RR4.
- Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA)/Plan sobre el Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el VIH en el año 2008. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008; 26(07) :437-464.
- Clinical and Laboratory Standards Institute.. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Third Informational Supplement*. Document M100-S23 January 2013.
- Recommendations of the National Institutes of Health (NIH), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America (HIVMA/IDSA). *Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents*. June 18, 2008. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>



- Lee, H. *et al.* High rate of reduced susceptibility to ciprofloxacin and ceftriaxone among nontyphoid *Salmonella* clinical isolates in Asia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53(6):2696.
- Martínez A, Carámbula B, Algorta G. Origen y distribución de serotipos de *Salmonella* 2003 – 2009. Instituto de Higiene, Facultad de Medicina. Montevideo-Uruguay. Comunicación interna.
- Frías JA. Bacteriemia por salmonela no tifoídica en pacientes inmunocomprometidos. *Enf inf microbiol.* 2009; 29(3): 145-149.
- Aggarwal A, Singh A, Oberoi A. A three-year retrospective study on the prevalence, drug susceptibility pattern and phage types of *Salmonella* enteric subspecies typhi and paratyphi in Christian Medical College and Hospital, Ludhiana, Punjab. *J Indian Academy C Med.* 2007; 8: 32-35.
- Abbasi S, Imtiaz A, Usman J, Kaleem F, Hassan A. Evaluation of the current trend of nalidixic acid susceptibility in typhoidal *Salmonellae*; a marker of therapeutic failure for the fluoroquinolones. *Iran. J. Microbiol* 2011;3(2):80-83.
- Cordeiro N F, Robino L. *et al.* Ciprofloxacin-Resistant Enterobacteria Harboring the aac(6')-Ib-cr Variant Isolated from Feces of Inpatients in an Intensive Care Unit in Uruguay. *Antimicrob. Agents Chemother* 2008; 52(2):806-807.