



Salmonellosis en paciente inmunocomprometido VIH/SIDA

Dr. Martín López
Dra. Daniela Paciel

Viernes 11 de mayo 2012



Caso clínico:

- Hombre, 46 años.

AP:

- VIH+ (2010) diagnóstico cursando tuberculosis pulmonar, (tratamiento completo).
- TARV (AZT/3TC EFV) que abandona a los 4 meses.
- Población linfocitaria 115 CD4/mm³ (1/2012)
- Carga viral: 116.400 copias (log 5.06) (1/2012)
- No coinfecciones VHB – VHC.
- No profilaxis.
- Ex recluso, HSH.
- Internado en enero de 2012 por cuadro respiratorio de evolución subaguda, alta contra voluntad.
- Diarrea crónica.



Caso clínico:

EA:

_6/3/12 cuadro de 1 semana de evolución de astenia, anorexia, adelgazamiento (10 kg), sensación febril intermitente. Tos y expectoración, disnea a moderados esfuerzos. SUB, no dolor lumbar. Niega diarrea en ese momento. No alteraciones de TDA. Sin sintomatología neurológica.

De la PC al ingreso se destaca:

Hb:6,6 g/dl GB:1340/mm³ Linf:310 Plt:102

FA:1349 LDH:560

_En emergencia de Hospital de Clínicas realizan transfusión de 2 vol de GR

_Ingresa a SEIC 8/03/12



Caso clínico:

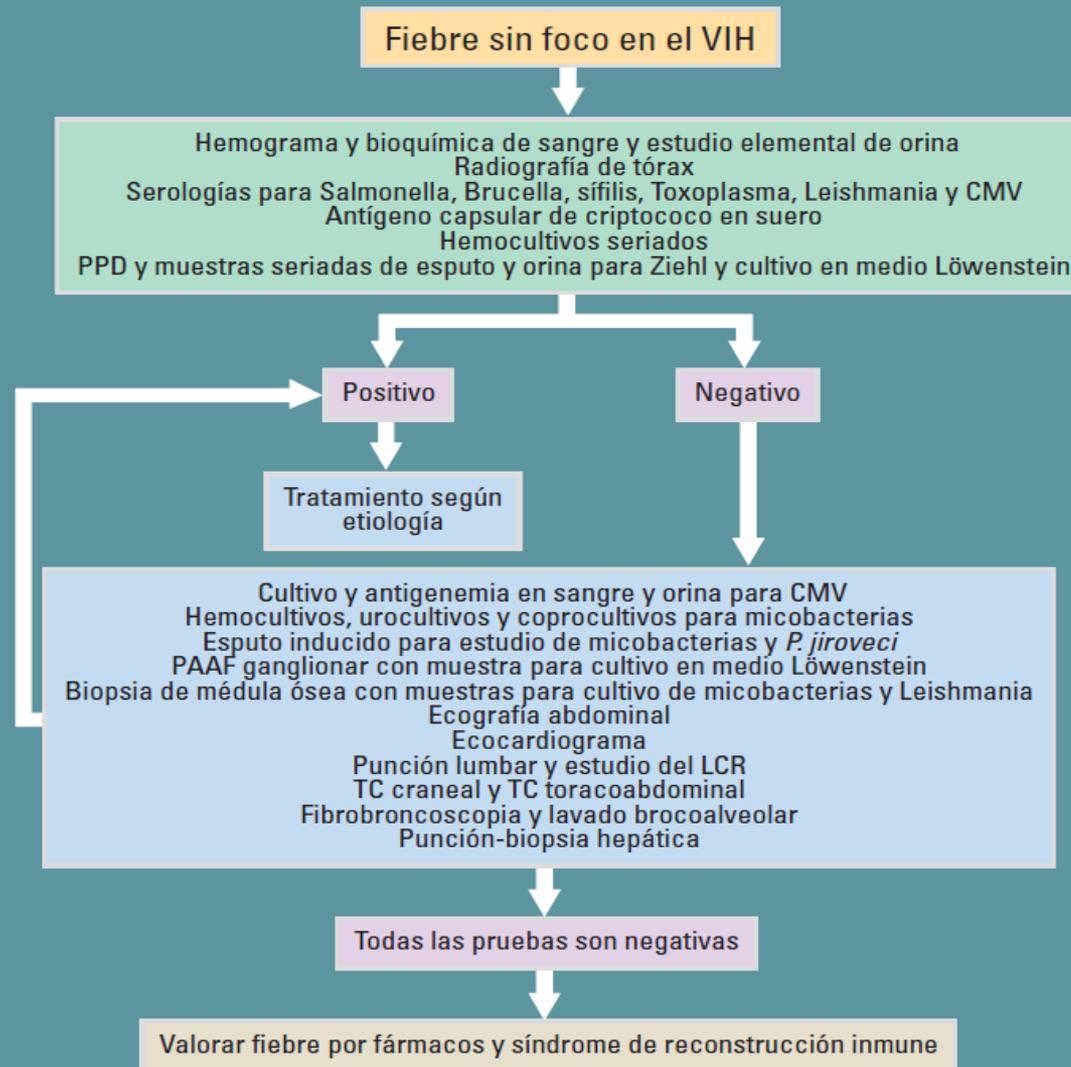
EF:

- _ Adelgazado, subfebril
- _ PyM hipocoloreadas, bien hidratado y perfundido, sin lesiones.
- _ BF no muguet oral ni otras lesiones a destacar
- _ LFG: no adenopatías en territorios superficiales
- _ CV: RR 90 cpm, no soplos.
- _ PP: MAV + bilateral no estertores, eupneico, satO2 en reposo 98%.
- _ Abdomen blando, depresible, indoloro. No visceromegalias.
- _ PNM: sp



Caso clínico:

- **EN SUMA:** SM 46 años VIH/SIDA
Inmunodepresión severa
Síndrome febril prolongado/repercusión gral.
- **Planteos:** -Micobacteriosis.
-LNH.
-Asociado sd consunción





Valoración de situación inmunitaria actual:

- CV: PL:

Valoración etiológica:

- Coinfecciones: VHB VHC
- Serología para toxoplasma
- Agpp65
- Ex. de orina y urocultivo
- Baciloscopías/PPD/Baciloscopía en orina.
- HC para inespecíficos, hongos y micobacterias.
- Mielograma c/mielocultivo para inespecíficos, hongos y micobacterias.
- LCR búsqueda inespecíficos, hongos y micobacterias
- TC de tórax y abdomen.
- Ecocardiograma
- FBC c/LBA con búsqueda inespecíficos, hongos y micobacterias
- FCC Y FGC

Valoración general:



Caso clínico:

De la paraclínica:

12/3 Hemocultivos negativos para bacterias y hongos.

13/3 FBC con LBA negativa para bacterias o PMN, cultivos (-)

15/3 TC: engrosamiento pleuroapical bilateral y tractos densos irregulares a nivel de LSD y sector superior de LID.

16/3 Serologías para VHB, VHC y VDRL no reactivos.

19/3 CV: 294.503 log:5,46 y CD4: 146

21/3 PCR: 264,5

23/3 Punción Lumbar: Citoquímico sp, Tinta china, micológico y bacteriológico directo negativos. Cultivos (-)

26/3 Mielograma con elementos de diseritropoyesis, mielocultivo sin desarrollo para hongos e inespecíficos, pendiente micobacterias.

17/4 FGC: candidiasis esofágica que se biopsia

FCC: parcial, que no observa lesiones.



Evolución:

04/04 - Persistencia de fiebre. Disnea leve. Desaturación de pulso postesfuerzo leve.

RxTx sin alteraciones. TC tórax descripta

Se inicia TMP-SMX 3 (15 mg/kg/día) vía oral

Mejoría, pte en apirexia durante 14 días.

17/4 - FGC: candidiasis esofágica inicia Fluconazol 200 mg/12 hs

20/04 -Se inicia TARV : ABC/3TC/EFV

Instala diarreas con alta tasa, sin elementos patológicos.

Reinstala fiebre.



Caso clínico:

24/4

Nueva encuesta microbiológica: HC, UC, coprocultivo y coproparasitario.

28/4

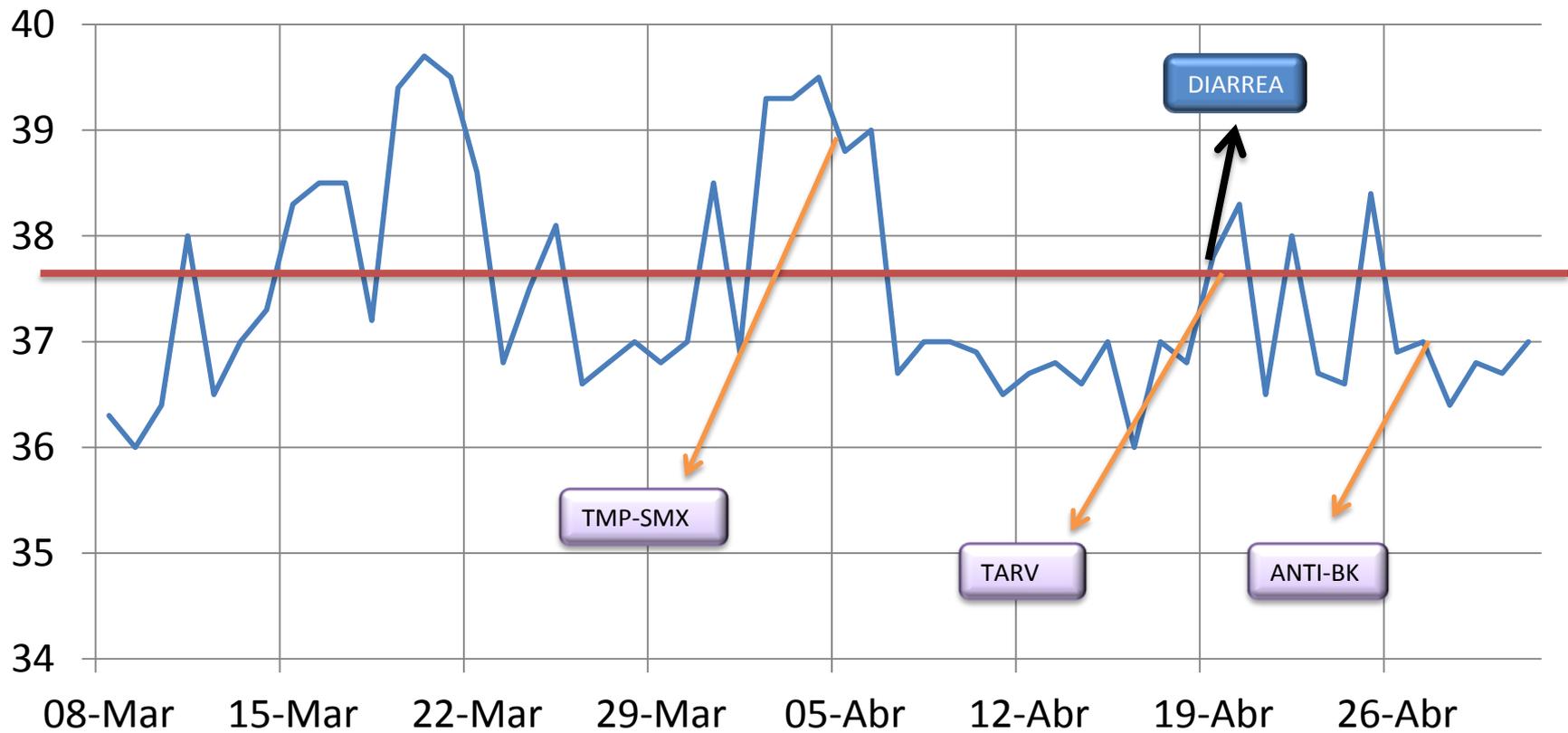
Tratamiento empírico anti TB – retratamiento
(coformulado INH /RIF /PZ /ET + Estreptomina).

2/5

Se agrega tratamiento para micobacterias atípicas
(Claritromicina 500 mg/12 hs + Ciprofloxacina 500 mg/12 hs)



Temperatura (°C)

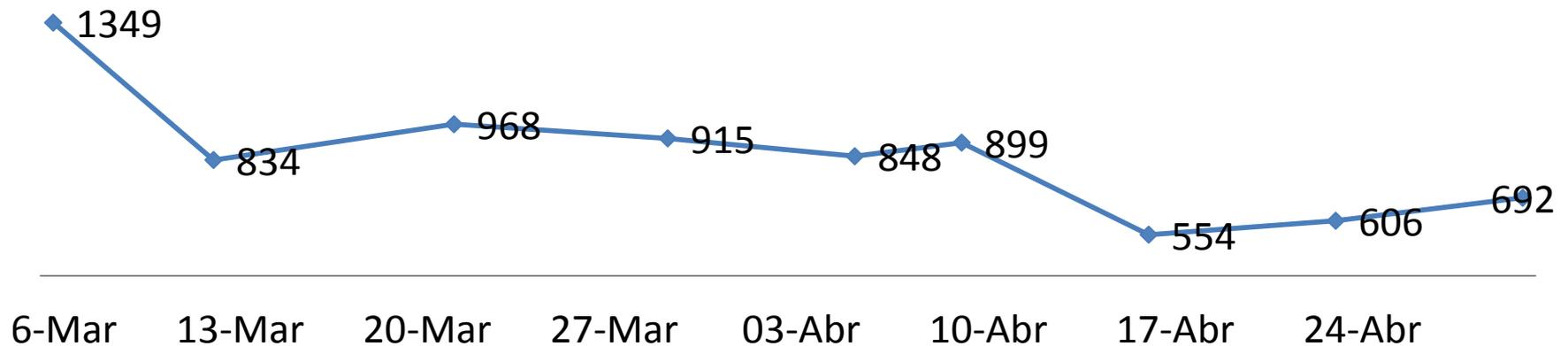




Caso clínico:

Fosfatasa Alcalina

—◆— FA





Coprocultivo y coproparasitario:

Microbiología:

Coproparasitario: negativo

Coprocultivo:

directo no se observan PMN

cultivo: *Salmonella spp.*

Antibiograma:

- Sensible a Meropenem.
- Resistente a Ampicilina
- Resistente a Ciprofloxacina
- Resistente a TMP-SMX
- Resistente a Ceftriaxona



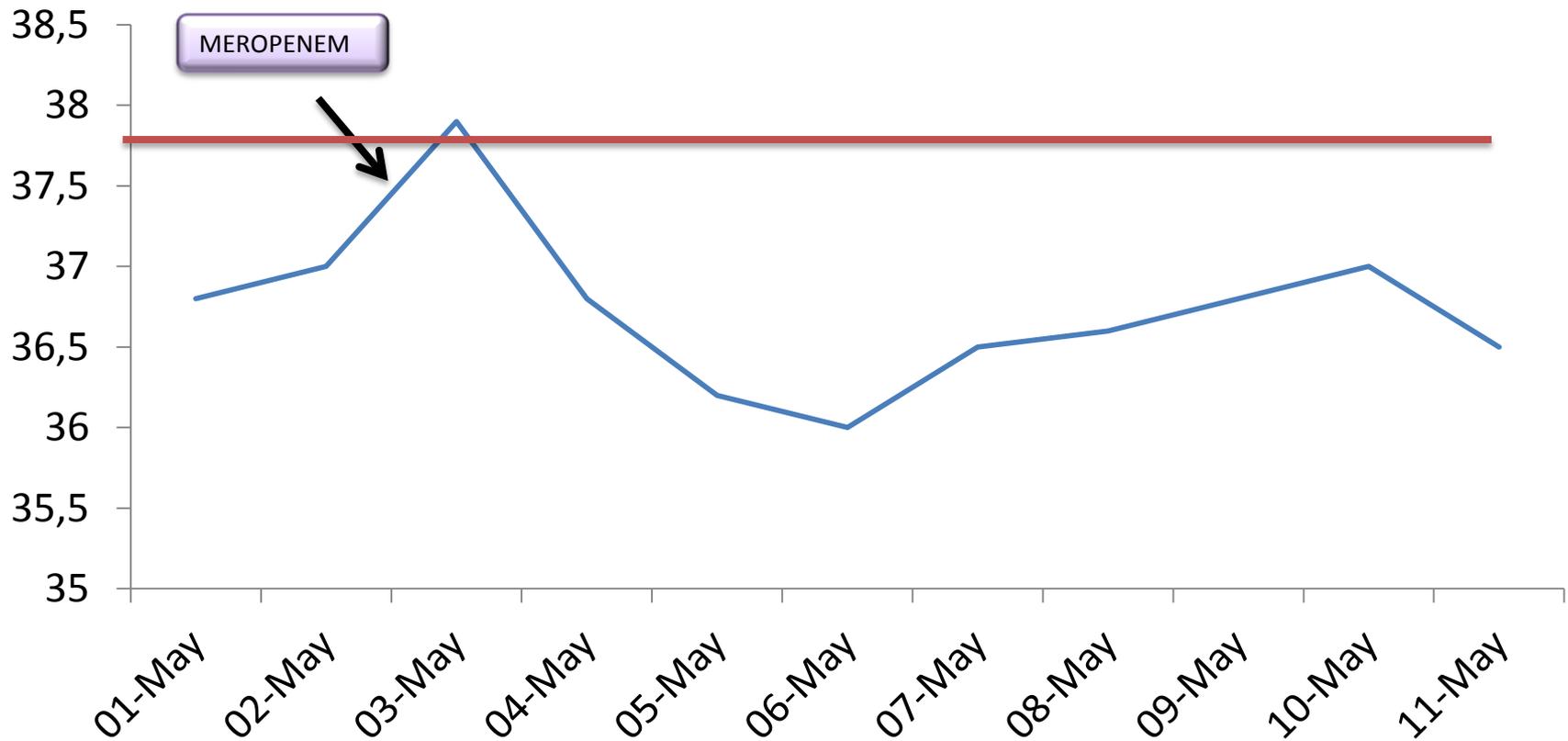
Caso clínico:

- Planteo: Salmonelosis diseminada
- Se envían muestras de cultivo para tipificación de bacteria aislada.
- Se inicia Meropenem 1 g iv/8hs.
- Resultado de 2° coprocultivo obtenido el 4/5/12 luego de 4 dosis de Meropenem nuevamente desarrolla Salmonella spp.



Evolución:

Temperatura (°C)





Caso clínico.

TRATAMIENTO	INICIO	FIN
Ceftriaxona	6/3/12	8/3/12
TMP-SMX profiláctico	8/3/12	5/4/12
TMP-SMX tto	5/4/12	26/4/12
Fluconazol	17/4/12	2/5/12
TARV	20/4/12	-
TTO anti TB	28/4/12	-
TTO anti MAC	2/5/12	-
Meropenem	2/5/12	-



Salmonella spp:

Salmonella:

Bacteria; Proteobacteria; Gammaproteobacteria; Enterobacteriales; Enterobacteriaceae

Familia Enterobacteriaceae

Intestino del hombre y animales.

Bacilo Gram negativo flagelado, aerobios-anaerobios facultativos, no esporas

Resisten cambios climáticos.

Género dividido en dos especies:

>*S. entérica*: especie en la que están incluidos la mayoría de los patógenos para el ser humano

>*S. bongori*.

Subdivididos según antígenos capsulares en aprox 2500 serotipos.

**TABLE
223-1**

***Salmonella* Species, Subspecies, and Serotypes and
Their Usual Habitats**

<i>Salmonella</i> Species and Subspecies	No. of Serotypes Within Subspecies	Usual Habitat
<i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> (I)	1504	Warm-blooded animals
<i>S. enterica</i> subsp. <i>salmae</i> (II)	502	Cold-blooded animals and the environment*
<i>S. enterica</i> subsp. <i>arizonae</i> (IIIa)	95	Cold-blooded animals and the environment*
<i>S. enterica</i> subsp. <i>diarizonae</i> (IIIb)	333	Cold-blooded animals and the environment*
<i>S. enterica</i> subsp. <i>houtenae</i> (IV)	72	Cold-blooded animals and the environment*
<i>S. enterica</i> subsp. <i>indica</i> (VI)	13	Cold-blooded animals and the environment*
<i>S. bongori</i> (V)	22	Cold-blooded animals and the environment*
Total	2541	

*Isolates of all species and subspecies have occurred in humans.



Transmisión:

- Consumo de alimentos contaminados
- De persona a persona a través de fomites e incluso transmitido por relaciones sexuales.
- Excreción: durante meses después de la infección clínica o en forma permanente en portadores asintomáticos.
- El mecanismo de transmisión relacionado a inóculo y por tanto a incubación y manifestaciones



Patogenia:

- Invasión del epitelio intestinal
- Gastroenteritis secretora.
- Inflamación intestinal.
- Invasión de las placas de Peyer de la submucosa.
- Transporte hacia ganglios por medio de macrófagos y luego diseminación.
- Capacidad de sobrevivir y replicarse dentro de los macrófagos.



Epidemiología *Salmonella* no tifoidea (NTS):

- Incidencia de 94 millones de casos por año.
- Causa de 155.000 muertes cada año.
- Aprox el 3% de las enfermedades diarreicas totales.
- Transmisión alimentaria en un 86% de casos.
- Emergencia de resistencia.

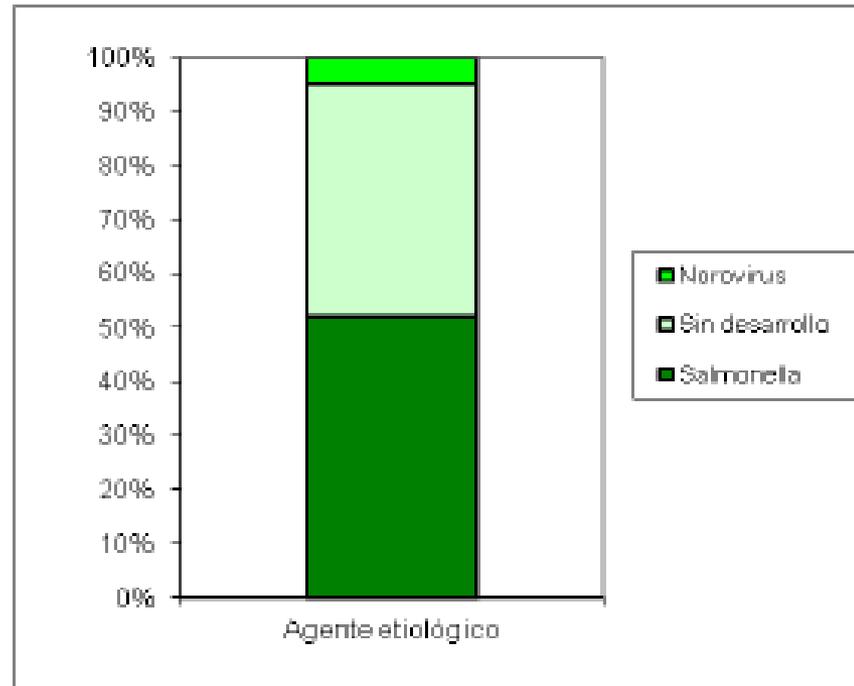


Epidemiología fiebre entérica:

- Problema sanitario mundial.
- 21.6 millones de casos causados por *S. Typhi* y 5.5 millones causados por *S. Paratyphi* A, B, or C.
- Zonas endémicas con incidencias de 25 a 1000 casos per 100,000 habitantes.
- 200,000 a 600,000 muertes anuales, basados en datos extrapolados de áreas endémicos.
- Incidencia vinculada a falta de saneamiento y acceso a agua potable

Epidemiología local:

Distribución de brotes de ETA estudiados según agente. Uruguay a la SE 50 de 2011.



Nota: del total de Brotes de ETA a la fecha, N=39, hay 2 con resultados pendientes.

- N° de brotes: 39
- N° casos: 295 afectados.
- 53% de los casos se aisló *Salmonella spp* / 43% de los casos denunciados no se estudió muestra



Diagnóstico:

- Aislamiento de la *Salmonella* en sangre, secreciones o tejidos.
- La sensibilidad del hemocultivo esta entre el 40-80%.
- HC + BMO+ heces sensibilidad cercana a un 90%.
- Cultivo en medios selectivos como agar Mac Conkey y agar Desoxicolato.
- Nuevas herramientas para diagnóstico rápido: PCR en heces, y antigenemia, aún en desarrollo.



Salmonellas no tifoideas (NTS):

- Patógenos importantes transmitidos por alimentos.
- Clínica: gastroenteritis aguda.
- La invasión: 5% de los pacientes con gastroenteritis NTS desarrollan bacteriemia.
- Invasión relacionada a determinados serotipos.
- Modelo inmunocomprometidos: mayor incidencia de NTS invasivas, mayor mortalidad, mayor frecuencia de bacteriemia primaria, en ausencia de gastroenteritis.



Gastroenteritis:

- Síntomas que comienzan 6-24 hs post ingestión, intolerancia digestiva y fiebre.
- Cuadro autolimitado, duración 3-7 días.
- Eliminación de *Salmonella* por las heces promedio unas 4-5 semanas.

Bacteriemia:

- 8% de los ptes desarrollan bacteriemia.
- De estos 5-10% infecciones localizadas. Propensión a la infección de sitios vasculares.



Clínica TS:

- Es un cuadro producido por diseminación de *S. typhi* y *paratyphi*.
- Clínica: fiebre, dolor abdominal, síntomas inespecíficos, a/v insidiosos al comienzo. 30% erupción cutánea maculopapular en el tronco autolimitada, 20-50% hepatoesplenomegalia.
- Laboratorio: inespecífico, leucopenia, anemia, CID subclínica, elevación de enzimas hepáticas.
- Enfermedad grave (10% a 15%), depende de factores del huésped (inmunosupresión, tto con antiácidos, exposición anterior, vacunación), virulencia de la cepa, el inóculo, y tto.
- Mortalidad menor al 1%, asociada a infección por cepas resistentes y demora en el tratamiento.



NTS en ptes HIV:

- Causa más frecuente de bacteriemias comunitarias, 20-100 veces más frecuencia que en seronegativos.
- Mayor incidencia de bacteriemias recurrentes, mayor número de complicaciones metastásicas y de mortalidad.
- Era-TARV, bacteriemia recurrente se ha reducido hasta un 96% en comparación con el pre-TARGA era.
- Profilaxis con TMP-SMX y tratamientos con Ciprofloxacina y antirretrovirales ha contribuido a la disminución .



Tratamiento gastroenteritis por NTS:

- Los ATB no se utilizan de rutina, se utilizan en determinados grupos para evitar complicaciones extraintestinales.
- Neonatos, mayores de 50 a con enf aterosclerótica, patología articular e inmunodeprimidos útil el tto por 48-72 hs.
- En los ptes inmunodeprimidos tratar por 7-14 días (BIII) . El tto se puede realizar con Quinolonas, Amoxicilina o TMP-SMX según susceptibilidad.
- En ptes con $CD4 < 200 \text{ mm}^3$, el tto más prolongado (2-6 semanas) es a menudo recomendado. (CIII)



Tto infección bacteriémica o local por NTS:

- Emergencia de resistencia antimicrobiana
- Tto empírico: cefalosporina de 3ª gen y una fluoroquinolona hasta conocer sensibilidad.
- Alto grado de bacteriemia: imagen para descartar complicaciones.
- Confirmación/sospecha de complicación: tto por 4-6 semanas y eventual drenaje o resección quirúrgica.
- Bajo grado de bacteriemia s/complicación: tto 7-14 días.

Centers for Disease Control and Prevention. [Bacterial Enteric Infections]. MMWR 2009;58(No. RR-4):[36-39].

Mandell : Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition. Elsevier. 2011



Tto infección bacteriémica o local por NTS:

- VIH/SIDA con primer episodio de bacteriemia 4-6 semanas de tto ATB para erradicar germen y evitar recurrencias.
- Los pacientes que recaen luego de tto ATB por 4-6 semanas deberían recibir profilaxis secundaria. (CIII).
- Infección local no vascular: tto por 2-4 semanas (dependiendo del sitio) recomendado. A/v necesario resección o drenaje.



Resistencia antimicrobiana:

- Problema global.
- Resistencia variable según serotipos. Múltiples plásmidos de resistencia identificados.
- El uso de ATB en animales para alimentos, factor determinante en la aparición de cepas multirresistentes.
- En la década de 1990, cepa multirresistente de fagotipo 104 (DT104) *S. typhimurium* resistente a: ampicilina, cloranfenicol, estreptomina, sulfonamidas y tetraciclina.
- Indicación de fluorquinolonas o cefalosporinas de 3ª gen para el tto.



Resistencia antimicrobiana:

Desde 1991:

- Aislamientos de cepas con sensibilidad disminuida a Quinolonas, incluso en cepas DT104.
- Aumento de incidencia de *S. choleraesuis* cepa altamente invasiva y resistente.
- Aumento de incidencia de *S. newport* MDR-ampC en USA y otras variedades también productoras de BLEEs.
- Consecuencias: incremento en el número de hospitalizaciones, mayor morbi-mortalidad y aumento de costos.

Jay K. Varma, et al. The Journal of Infectious Diseases 2006; 194:222–30

Lin-Hui Su, et al.,. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:546–51

Amita Gupta, et al. The Journal of Infectious Diseases 2003; 188:1707–16

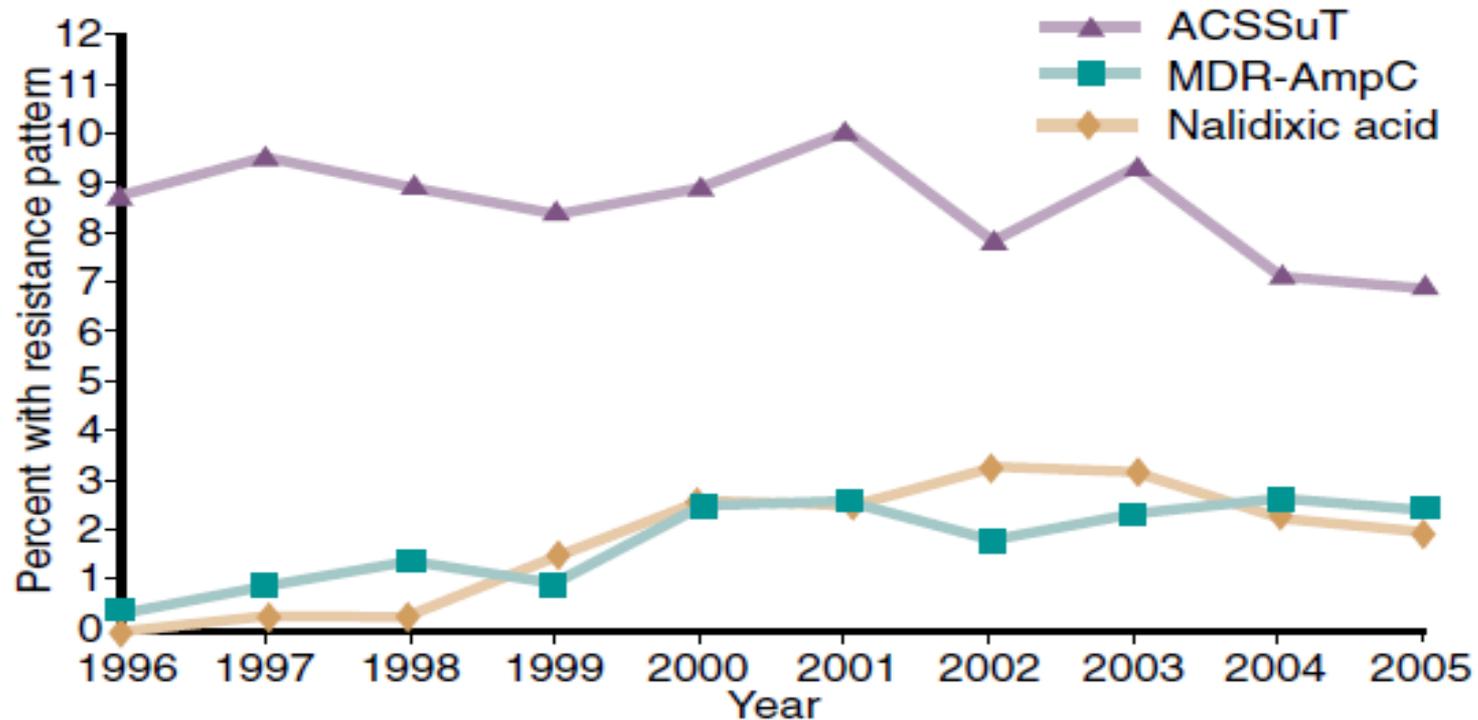


Figure 223-4 Resistance patterns of non-Typhi *Salmonella* isolates, United States, 1996 to 2005. ACSSuT, resistance to ampicillin, chloramphenicol, streptomycin, sulfonamides, and tetracycline; MDR-AMPC, resistance to ACSSuT + amoxicillin/clavulanic acid + ceftiofur and decreased susceptibility to ceftriaxone (MIC ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$); Nalidixic acid, MIC ≥ 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$. (From Centers for Disease Control and Prevention. National Antimicrobial Resistance Monitoring System [NARMS] 2005 Annual Report. Available at: <http://www.cdc.gov/narms/reports.htm>.)



Mecanismos de resistencia:

Quinolonas:

- Mutaciones en el gen que codifica la DNA girasa o Topoisomerasa IV.
- Bomba de eflujo (AcrAB-TolC)
- Plásmido de resistencia a quinolonas qnr

Cefalosporinas:

- BLEE: particularmente ampC y CTX-M pero tb otras.

Genes transportados en tranposones, plásmidos e integrones, por lo que: → transmisión horizontal entre organismos entéricos.



- Necesidad de nuevos planes ATB:
 - Uso de Carbapenemes, o Cefepime
- Emergencia de cepas resistentes a Carbapenemes?
- Necesidad de vigilancia permanente de resistencia y la inclusión de las pruebas de detección BLEEs?.

Medidas:

- Suspender el mal y excesivo uso de agentes antimicrobianos en animales productores de alimentos.
- Racionalizar el uso de ATB: