

INFECCIONES POR SALMONELLA NO TIPHY EN PEDIATRIA

Dres. Maria T. Rosanova, Hugo R.Paganini

INTRODUCCION

El género *Salmonella* es responsable de una amplia gama de infecciones que incluyen desde la portación intestinal asintomática hasta formas severas de sepsis y localizaciones secundarias. Las *Salmonella* no tiphy (SNT) tienen una amplia distribución mundial.

Su principal reservorio es el tracto gastrointestinal de los pacientes infectados.

El uso indiscriminado de antibióticos en humanos y de concentraciones subterapéuticas de los mismos en los alimentos de animales que luego son consumidos por el hombre, ha favorecido la adquisición de cepas resistentes que plantean dificultades de manejo^{1,2}.

Revisaremos aquí los aspectos más destacados de las infecciones por SNT en niños.

GENERALIDADES

La clasificación del género *Salmonella* es controvertida, pero en líneas generales se puede dividir en tres especies: *S. tiphy*; *S. choleraesuis* y *S. enteritidis*. Cada una de ellas se subdivide en diferentes serotipos. Las 2 primeras especies tienen un serotipo cada una y la última más de 20001.

El término salmonelosis no tifoidea se refiere a las infecciones causadas por el género *Salmonella*, excluyendo a *S. tiphy*.

Las infecciones por *S. no tiphy* (SNT) constituyen un importante problema de salud en los países desarrollados y especialmente en países en vías de desarrollo.

Se presentan con mayor frecuencia en los extremos de la vida y en pacientes con patología subyacente^{1,2}.

El cuadro clínico es variable: desde la portación asintomática en materia fecal hasta cuadros severos de sepsis.

Las medidas de prevención constituyen una importante barrera para esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia de las infecciones por SNT es poco conocida y variable en distintas partes del mundo.

Depende de la higiene en la preparación de los alimentos, el manejo de las excretas y las condiciones climáticas de cada lugar, entre otros factores.

El mayor reservorio son los animales domésticos y salvajes (vacas, pollos, pavos, cerdos, pájaros, etc); el agua y la comida contaminadas y los humanos infectados. Las frutas y vegetales raramente son una fuente de infección^{1,2,3,4,5,6}.

El grupo etáreo de mayor riesgo son los menores de 5 años, con especial predilección por los menores de 1 año. Estos son los que tienen más posibilidades de desarrollar formas invasivas de SNT^{1,2,7,8}.

La infección se inicia con la ingestión de agua o alimentos contaminados por SNT.

Estudios realizados en voluntarios humanos adultos mostraron que el número de bacterias que deben ser ingeridas por un humano sano para que cause infección clínica es de 10^5 – 10^9 organismos.

Este número parecería ser considerablemente menor en niños y en huéspedes inmunocomprometidos¹.

SNT puede sobrevivir a la refrigeración y a temperaturas de cocción inferiores a 65.5°C, y durante varias horas en las manos contaminadas.

Luego de la ingestión de SNT, durante el estadio agudo de la infección se pueden excretar 10^9 – 10^{10} SNT/gramo de materia fecal. Setenta a 90% de individuos infectados tendrán coprocultivos positivos por 2 semanas; 50% a las 4 semanas y 10–25% a las 10 semanas.

Estos períodos pueden ser más prolongados en menores de 5 años, pacientes sintomáticos o con patología subyacente^{9,10}.

Las infecciones por SNT son esporádicas, pero se han reportado epidemias sobre todo por alimentos contaminados. Aproximadamente el 50% de los brotes de SNT son por derivados de pollo y pavo; por carne de cerdo y vaca un 13% y por productos lácteos alrededor de un 4% según un estudio realizado en EEUU^{5,6}.

La epidemia puede perpetuarse por la diseminación persona-persona, ya que si un miembro de la familia está afectado, la posibilidad de que otro también lo esté es de alrededor del 60%.

Un tercio de los brotes por SNT ocurren en hospitales y guarderías¹.

El suplemento de pequeñas dosis de antibióticos en los alimentos animales ha sido implicado como uno de los más importantes factores de infecciones en humanos con cepas resistentes a varios antibióticos (cepas multiresistentes). Pero también el uso indiscriminado de antibióticos en humanos favorece la aparición de estas cepas, complicando la terapéutica.

Los brotes por SNT multiresistentes comenzaron a mediados de la década del 60 y constituyen un importante problema en la actualidad¹.

MICROBIOLOGIA

SNT son bacilos Gram negativos, móviles, flagelados, no capsulados de la familia de las enterobacterias. Tiene más de 2000 serotipos diferentes.

Puede crecer en aerobiosis y en anaerobiosis sólo facultativamente. El Agar sangre o Agar chocolate pueden ser usados como medios de cultivo cuando se sospecha SNT en sitios normalmente estériles. Cuando se la desea aislar de materia fecal, se prefieren medios selectivos: Salmonella-Shigella agar, por ejemplo.

Los antígenos mayores de SNT son: el somático (O) y el capsular (H). La variedad de estos antígenos determina los diferentes serotipos. Algunos

serotipos tienen mayor predisposición a causar enfermedad invasiva por SNT. Hay varios tipos de antígenos somáticos designados por números y letras. Son lipopolisacáridos de la pared celular. Los antígenos flagelares son proteínas. El antígeno de virulencia (VI) es un polisacárido raramente encontrado en SNT.

Existe una baja correlación entre la sensibilidad "in vitro" y la eficacia clínica "in vivo" de los diferentes antibióticos. Las drogas más efectivas son: ampicilina, amoxicilina, cefalosporinas de tercera generación, cloranfenicol, imipenem, trimetoprima-sulfametoxazol y quinolonas.

La aparición de cepas resistentes a 2 ó más grupos de antibióticos se definen como cepas multiresistentes y plantean serias dificultades en el manejo de esta patología^{1,2,9}.

PATOGENESIS

El desarrollo de enfermedad sintomática después de la infección por SNT depende de diversos factores vinculados al microorganismo y al huésped. El número de bacterias ingeridas y la virulencia específica de las mismas son importantes determinantes de patogenicidad.

Con respecto al huésped, existen mecanismos inespecíficos de defensa como el pH ácido del estómago, la motilidad adecuada del tracto intestinal y la flora normal digestiva. Las alteraciones de cualquiera de ellos resultará en un aumento en la incidencia y severidad de las infecciones por SNT. Los mecanismos específicos se basan en un adecuado sistema inmunológico. Las observaciones clínicas sugieren que una buena acción macrofágica es de importancia crítica. Los pacientes con defectos funcionales en los macrófagos como en el SIDA o la enfermedad granulomatosa crónica son incapaces de erradicar al microorganismo^{1,6}.

Se posee menos información acerca del rol de los linfocitos T y la inmunidad humoral en el curso de las infecciones por SNT, pero se han reportado casos severos en pacientes con déficits de los mismos^{1,2}.

Los grupos de individuos más predisuestos a enfermar son: los extremos de la vida, los gastrectomizados, los que usan antiácidos en forma crónica, los pacientes desnutridos e inmunocomprometidos entre otros (Tabla 1).

SNT ingresa por la boca. Al pasar por el estómago, el bajo pH es la primera barrera de protección. La administración de antiácidos incrementa la susceptibilidad a la infección.

El vaciamiento gástrico lento es también, un factor protector.

Los neonatos tienen hipoclorhidria y un rápido vaciamiento gástrico lo que explica en parte, unido a su inmadurez, su mayor riesgo a enfermar por SNT.

TABLA 1: FACTORES DE RIESGO DE INFECCIONES POR SNT.

1) Extremos de la vida (<5 y >70 años)
2) Huésped inmunocomprometido (inmunodeficiencias congénitas y adquiridas)
3) Enfermedades hemolíticas
4) Hipo-aclorhidria
5) Alteración de la flora intestinal o de su motilidad
6) Desnutrición
7) Presencia de prótesis u otras anomalías estructurales
8) Misceláneas.
Referencias 1 y 2

En el intestino delgado la flora y motilidad normales evitan la infección. El uso de antibióticos, modifica el habitat intestinal favoreciendo la infección, sobre todo por cepas resistentes. Cuando SNT ingresó en la mucosa intestinal puede producir gastroenteritis o enfermedad invasiva de acuerdo a la existencia o no de factores predisponentes.

MANIFESTACIONES CLINICAS

SNT puede producir un amplio rango de patologías.

A) Infección aguda asintomática

Siguiendo la ingestión de un pequeño inóculo de SNT se produce la infección, pero sin presentar ninguna signo-sintomatología. SNT se excreta por materia fecal por un periodo variable de tiempo y la infección se resuelve.

Estos pacientes sólo pueden ser identificados por el aislamiento de SNT en coprocultivo rutinario. Su incidencia es desconocida^{1,6}.

B) Gastroenteritis aguda

Es la manifestación más común. Algunas series reportan una incidencia del 70%. dentro de todas las manifestaciones de SNT¹.

Luego de la ingesta de material contaminado con SNT entre las 6-48 horas se producen náuseas, vómitos y dolor abdominal. Posteriormente puede presentarse diarrea y dolor cólico. Esto se debería a la invasión de SNT en la mucosa intestinal y a la producción de una enterotoxina que causaría diarrea secretoria.

La diarrea en general es moderada y es rara la presencia de sangre, pero en algunos casos puede presentarse como un síndrome coleriforme o disenteriforme con pujos, tenesmos y sangre visible en materia fecal. La fiebre es moderada y raramente supera los 39°C.

Habitualmente en 2-7 días el problema se resuelve, pero puede ser mucho más prolongado y producirse complicaciones (bacteriemias, focos secun-

darios, etc) en grupos de riesgo (neonatos, huésped inmunocomprometido, desnutridos, etc).

El diagnóstico de gastroenteritis por SNT debe sospecharse en un paciente con gastroenteritis febril, sobre todo si existe epidemiología positiva (ingestión de alimentos mal cocidos, contacto con personas con síndrome clínico semejante, etc).

El diagnóstico de certeza se obtiene a partir del aislamiento de SNT en coprocultivo.

C) Bacteriemia con ó sin focalización

El riesgo de presentar bacteriemia secundaria a gastroenteritis por SNT es muy variable y oscila entre el 3-45 % según algunas series^{11,12}.

Sin embargo algunas cepas de SNT pueden causar bacteriemia con mayor frecuencia, en determinados grupos de pacientes.

En los niños la posibilidad de bacteriemia secundaria a gastroenteritis es mayor en los menores de 1 año¹².

SNT tiene marcada capacidad de metastatizar sobre todo en sitios con anomalías estructurales pre-existentes (lesiones de válvulas cardíacas, prótesis, lesiones esqueléticas, etc).

En aproximadamente el 10% de los pacientes con bacteriemia se produce una localización secundaria. Pero también puede haber manifestaciones focales con hemocultivos negativos.

Cualquier sitio del organismo puede ser una focalización de SNT. Los más comunes son: sistema nervioso central, osteoarticular y pulmonar¹¹. Menos frecuentes son las localizaciones genitourinaria, endovascular, abdominal, etc.

La localización meníngea es más frecuente en niños menores de 3 meses y más del 50% de estos casos ocurren en neonatos. Tiene un alto grado de morbi-mortalidad.

El compromiso osteoarticular predomina en grandes articulaciones. Existe una alta asociación entre hemoglobinopatías y osteomielitis por SNT^{11,11}.

En el sistema respiratorio puede producir neumonía o supuración pleuropulmonar.

E) Portación asintomática crónica

Ocurre cuando se sigue excretando SNT por más de 1 año en orina o materia fecal.

Es poco frecuente; 0.2-0.6% de las personas con gastroenteritis por SNT pueden presentarlo^{1,2}. El árbol biliar es el principal sitio de acantonamiento de SNT.

La severidad de la infección inicial no se correlaciona con la posibilidad de portación.

Es más frecuente en los extremos de la vida y en pacientes con alteraciones de la vía biliar.

F) Fiebre entérica

Se manifiesta con un compromiso multisistémico caracterizado por: fiebre prolongada, hipertrofia del sistema reticuloendotelial y posibilidad de loca-

lización focal secundaria a la bacteriemia. Si bien cualquier SNT puede producirlo es mucho más común por *S.typhi*.

TRATAMIENTO

La decisión de tratar o no tratar a las infecciones por SNT depende de varios factores: la edad del paciente, la forma de presentación de esta patología, las características inmunológicas del huésped, etc.^{13,14}.

Las infecciones asintomáticas y las formas leves de gastroenteritis en el huésped normal, que no se encuentre en el grupo etéreo de mayor riesgo, no requiere antibióticos.

El correcto manejo de fluidos y otras medidas de sostén son suficientes, ya que el tratamiento antibiótico no varía el curso de la enfermedad y prolonga el estado de portación.

El uso de antibióticos debería considerarse en pacientes con enterocolitis que tengan alto riesgo de desarrollar enfermedad invasiva^{1,13,14,15,16}.

Los lactantes menores de 12 meses, los huéspedes inmunocomprometidos, los cardiopatas, los trasplantados, los pacientes con patología que produce hemólisis crónica, los que tienen materiales protésicos, etc., son los de mayor riesgo.

El manejo de gastroenteritis por SNT en los menores de 1 año es motivo de debate. Se han dado algunas orientaciones de manejo a través de consensos^{17,18,19,20}.

En la primera evaluación de un lactante menor de 1 año con sospecha de SNT debe realizarse coprocultivo y acompañado de hemocultivos si es menor de 3 meses. Si los hemocultivos resultan positivos para SNT debe hospitalizarse y recibir antibióticos parenterales.

Los niños mayores de 3 meses con coprocultivo positivo, pero hemocultivos negativos, buen estado general y ausencia de algún otro factor de riesgo, no requieren medicación.

Los menores de 3 meses con coprocultivo positivo, aún con hemocultivos negativos deben medicarse. (Figura 1).

Las enfermedades invasivas por SNT siempre deben recibir antibióticos.

En la elección del antibiótico debe considerarse que existe una incompleta correlación entre los test de susceptibilidad "in vitro" y su efectividad "in vivo"^{1,2,20,21}.

Las drogas más efectivas en el tratamiento de SNT son: ampicilina, amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol, cefalosporinas de 3ra generación, imipenem, quinolonas. El cloranfenicol se comporta como bacteriostático por lo que no es una opción recomendada sobre todo para la localización meníngea. En meningitis por SNT las cefalosporinas de tercera generación, en cepas susceptibles han sido reportadas como de gran utilidad^{1,9,15}.

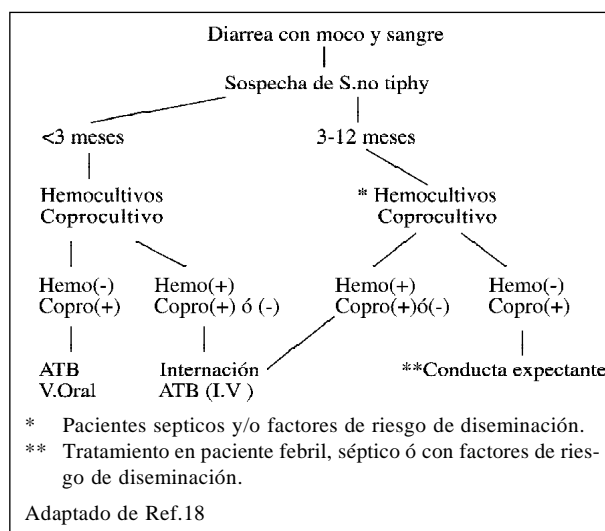


Figura 1: Manejo de gastroenteritis por SNT en menores de un año.

Las quinolonas disminuyen en forma significativa el estado de portación, por lo que son una alternativa en los huéspedes especiales en los que se requiere la erradicación del microorganismo.

La duración del tratamiento es de aproximadamente 10-14 días en las bacteriemias sin localización secundaria. Para la mayoría de las focalizaciones un curso de 4-6 semanas, de acuerdo a la evolución, es adecuado^{1,2}.

El uso de concentraciones subterapéuticas de antibióticos en la alimentación de animales, acompañado del uso indiscriminado de antibióticos en humanos y la facilidad de SNT para adquirir plásmidos que transportan genes que median la resistencia antibiótica, han favorecido la aparición de cepas multiresistentes de SNT que complican la terapéutica^{21,22}.

PREVENCIÓN

En la prevención de las infecciones por SNT se requieren varias estrategias.

Dada la frecuente presencia de SNT en nuestros alimentos es importante enfatizar que a pesar de todos los esfuerzos que se hagan el mejor mecanismo de defensa frente a SNT es la adecuada higiene personal, el correcto manipuleo y cocción de los alimentos y un buen manejo de las excretas^{1,2}.

El control de SNT en los animales utilizados para la alimentación y el uso cuidadoso de los antibióticos suministrados a los mismos son importantes medidas. También debemos ser cautelosos con el uso de antibióticos en humanos.

Debe favorecerse la lactancia materna, ya que parece disminuir el riesgo de infecciones por SNT.

En el paciente hospitalizado con infección por SNT deben extremarse las precauciones entéricas durante toda la internación y hasta tener 3 coprocultivos seriados negativos.

Lamentablemente no se dispone al presente de vacunas contra SNT.

REFERENCIAS

1. Hayani,K;Pickering,L:Salmonella infections. In Feigin-Cherry Pediatric Infectious Diseases 3rd edition 1992;66:620-636.
2. Miller,S ;Hohmann,E ;Pegues,D. :Salmonella in Mandell,Douglas and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases. Churchill Livingstone. 4th edition 1995; 200: 2013-35.
3. Aber,RC,and Banks,W:an outbreak of nosocomial S.typhimurium infection linked to environmental reservoir.Infect.Control 1980; 1(6): 386.
4. Asserkoff,B,and Bennett,J:Effectof antibiotictherapy in acute salmonellosis on the fecal excretion of salmonella. N Eng J Med 1969; 281:636.
5. Bean, N.; Griffin,P., Gouling, J. et al: Foodborne disease outbreaks 5 years summary, 1983-87.MMWR39(SS1):15.1990.
6. Blaser,M.J and Newman,L:A review of human Salmonellosis l'Infective doses. Rev Infect Dis. 1982;4:1096.
7. Rosanova,M ;Paganini,H ;Bologna R y col :Extraintestinal infections by multiresistant non typhoidal Salmonella.6th International Congress of Infectious Diseases.Praga.Poster 174.1994.
8. Rosanova,M ;Paganini,H ;Bologna,R y col :Hospital Infections by Salmonella. 3rd International Conference of the Hospital Infection Society.Londres.Poster 1994.
9. Bryan,J;Rocha,H and Scheld,W:Problems in Salmonellosis rationale for clinical trials with newer B lactam agents and quinolons. Rev Inf Dis.1986;8:189.
10. Buchawald,D and Blaser,M:A review of human salmonellosis II- Duration of excretion following infection with non-typhi Salmonella. Rev Inf Dis.1984;6:345.
11. Cohen,J Bartlett,J and Corey,J.:Extraintestinal manifestations of Salmonella infections.Medicine 1987;66:349.
12. Davis,R:Salmonella sepsis in infancy. Am J Dis Child. 1981; 135: 1096.
13. Han,T;Sokal,J et al:Salmonellosis in disseminated malignant diseases:A seven year review. New Eng J Med.1967;276:1045.
14. Holmberg,S;Osterholm,M et al:Drug resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. New Eng J Med.1984;311:617.
15. Kinsella,T;Yoger,R et al: Treatment of Salmonella meningitis and brain abscess with the new cephalosporins:Two cases and review of the literature. Ped Inf Dis J.1987;6:476.
16. Meadow,W,Schneider,H andBeem,M:Salmonella enteritidis bacteremia in childhood. J Inf Dis.1985;152:185.
17. Nelson, S and Granoff,D.:Salmonella gastroenteritis in the first three months of life. Clin Pediatr.1982;21:709.
18. Stegme, J.; Hodes, H.; Marcy, S et al: Consensus: Management of Salmonella infections in the first year of life. Ped Inf Dis J. 1988; 4:615.
19. Riley,L,Cohen,MSeals,J et al:Importance of host factors in human salmonellosis caused by multi-resistant strains of Salmonella. J Inf Dis.1984;149:878.
20. Sirinavin,S;Jayanetra,P et al:Predictors for extraintestinal infection in Salmonella enteritis in Thailand. Ped Inf Dis J. 1988;7:44.
21. Smith, S.;Palumbo,P. and Edelson, P: Salmonella strains resistant to multiple antibiotics:Therapeutic implications. Ped Inf Dis J. 1984; 3:455.
22. Shutze,G ;Suzzete,E ;Kirby, R.Extraintestinal salmonellosis in a children's hospital. Ped Inf Dis. 1997;16 :482-5.