

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado de Medicina Interna para optar al grado y título de
Médico Especialista en Medicina Interna

**CARACTERIZACIÓN DE LAS SEPTICEMIAS DEBIDO A *SALMONELLA*
EN EL PERIODO DE FEBRERO DEL 2012 A MARZO DEL 2015
EN EL HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS**

DR. SAÚL GERARDO QUIRÓS CÁRDENAS

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

ÍNDICE

Número de Página

Hoja de aprobación	I
Dedicatoria	II
Agradecimientos	III
Resumen	IV
Abstract	V
Lista de tablas	VI
Lista de figuras	VII
Lista de abreviaturas	VIII
Pregunta de estudio e hipótesis	1
Justificación	2
Objetivos	3
Marco teórico	4
Metodología	18
Resultados	20
Discusión	30
Conclusiones	46
Limitaciones y recomendaciones	48
Referencias	50
Anexos	56

HOJA DE APROBACIÓN

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Medicina Interna



Dr. Carlos Araya Fonseca
Coordinador nacional del Posgrado de Medicina Interna



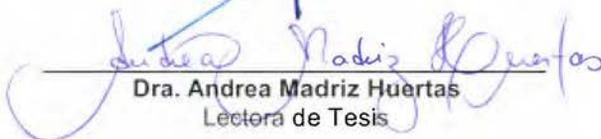
Dr. José Acuña Feoli
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital San Juan de Dios



Dr. Eduardo Fiedler Velásquez
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia



Dr. Julián Peña Varela
Coordinador local del Posgrado de Medicina Interna - Hospital México



Dra. Andrea Madriz Huertas
Lectora de Tesis



Dr. Manuel Villalobos Zúñiga
Tutor de Tesis



Dr. Saul Gerardo Quirós Cárdenas
Candidato

DEDICATORIA

Este logro está dedicado a quienes son el origen de la felicidad plena.

Esta meta está dedicada a aquellos que cada día son la más grande fuente de orgullo.

Esto es para ustedes, quienes estuvieron, están y estarán.

Don Saúl, Doña Merce, Liz, Dorian, Anna, Brayan, Uriel y Ana María, gracias por creer.

Esto es de ustedes, esto es nuestro, y no acaba aún. Seguimos caminando.

¡Gracias totales!

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, gracias a Dios, porque como lo dijo Pablo: “Por la Gracia de Dios soy lo que soy”. Si no fuera por Él nada de esto hubiera sido posible.

Gracias a mi familia, aquellos que están unidos por los lazos de sangre, pero también aquellos que Dios y la vida me permiten conocer y llegan a ocupar un lugar único en mi vida y en mi corazón.

Gracias a aquellos que merecen ser llamados amigos, esas personas que siguen a mi lado a pesar de mí mismo, sin importar mis tropiezos. Gracias, Anita y Carmen, por su apoyo a lo largo del camino, bajo el sol y la lluvia.

Quiero agradecer a esos compañeros que con el tiempo se convirtieron en amigos y hermanos, Vero, Javier y Pablo, este es solo un paso más, y aun faltan muchos por venir.

Un eterno agradecimiento al maestro, al amigo y al ser humano incansable, gracias al Dr. Luis Fernando Briceño Rodríguez, quien sembró en mi mente una idea, el deseo de “hacer las preguntas y buscar metódicamente las respuestas”, y quien siempre ha sido una guía en este “viaje maravilloso” de la Medicina Interna.

Gracias al Dr. Manuel Villalobos, jefe del Servicio de Infectología del Hospital San Juan de Dios. Por aceptar ser mi tutor en este trabajo de investigación, por ser una ayuda en esta búsqueda por obtener y generar conocimiento.

Total gratitud para la Dra. Elvira Segura del Laboratorio de Bacteriología del Hospital San Juan de Dios. Por su incondicional apoyo desde que este proyecto empezó a gestarse.

Gracias al Dr. José Acuña Feoli, por luchar por mantener la esencia de lo que la Medicina Interna representa para quienes hemos “nacido y crecido” en el Hospital San Juan de Dios. Gracias doctor por proteger ese legado que nos heredaron grandes maestros.

Gracias a cada uno de esos profesores, ya sean en el Hospital San Juan de Dios, así como en el Calderón Guardia o el México. Mi eterna gratitud por compartir su conocimiento, tanto de la medicina basada en la evidencia como del arte del ser médico a partir de su experiencia.

Ya lo decía Mercedes Sosa: “Gracias a la vida que me ha dado tanto”, y entre lo mucho que me ha dado es ser “Juancho de Corazón”.

RESUMEN

ANTECEDENTES: Las septicemias por *Salmonella* son una patología infecciosa importante, sobre todo en ciertos grupos de pacientes catalogados como de alto riesgo, esto debido a la morbilidad y mortalidad que dicha enfermedad asocia. Desconocemos hasta la fecha cual es el comportamiento de esta entidad clínica a nivel del Hospital San Juan de Dios, pues no existe un estudio previo que abarque interrogantes respecto a los factores de riesgo, serovariedades más prevalentes y perfil de sensibilidad ante los diferentes antibióticos utilizados para el tratamiento.

MÉTODOS: Estudio observacional descriptivo, que incluyó 20 pacientes con diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el período de febrero de 2012 a marzo de 2015, los cuales se identificaron según la codificación del CIE-10 en la base de datos de egreso hospitalario de Registros Médicos y Estadística de Salud (REMES), junto con la base de datos del Laboratorio de Bacteriología del Hospital San Juan de Dios

RESULTADOS: El factor de riesgo más prevalente que se logró identificar en la población analizada es el uso de fármacos modificadores del pH gástrico (65%), seguido por el hecho de tratarse de un adulto mayor (45%) y en tercer lugar el padecer diabetes mellitus (40%). Las serovariedades más prevalentes en los episodios de bacteriemia por *Salmonella* en dicha población son: *S. typhimurium* (66,7%) y *S. enteritidis* (18,5%). Existe además un alto porcentaje de sensibilidad ante las Cefalosporinas de tercera generación en los aislamientos realizados (92.6%).

CONCLUSIONES: El comportamiento clínico y microbiológico de los episodios de septicemia por *Salmonella* documentados la población analizada, no difiere de lo descrito para este tipo de cuadros en la literatura médica mundial.

ABSTRACT

BACKGROUND: Salmonella septicemia is an important infectious disease, especially in certain groups of patients classified as high risk, because it associates high morbidity and mortality. It is unknown which is the behavior of this clinical entity at Hospital San Juan de Dios, because there is no previous study that covers questions regarding risk factors, most prevalent serotypes and profile of sensibility to different antibiotics used for treatment.

METHODS : Descriptive observational study, which included 20 patients diagnosed with septicemia due to Salmonella during the period february 2012 to march 2015, which were identified by the ICD-10 codes based on hospital discharge data of Medical Records and Health Statistics, along with the database of the Laboratory of Bacteriology at Hospital San Juan de Dios.

RESULTS : The most prevalent risk factor that was identified in the study was the use of gastric pH modifying drugs (65 %), followed by age over 65 years old (45 %) and third the suffering of diabetes mellitus (40%). The most prevalent serotypes in the episodes of bacteremia were: *S. typhimurium* (66.7 %) and *S. enteritidis* (18.5 %). There is also a high rate of sensitivity to third generation Cephalosporins in this isolates (92.6 %).

CONCLUSIONS : The clinical and microbiological behavior of Salmonella septicemia episodes documented the population sampled is not different from that described for this type of illness into medical literatura around the world.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Géneros y especies de la familia *Enterobacteriaceae* con importancia médica.

Tabla 2. Especies, subespecies y serotipos de *Salmonella*.

Tabla 3. Comparación de la infección por variantes de *Salmonella* Tifoideas y No Tifoideas.

Tabla 4. Características de los pacientes con el diagnóstico de septicemia debida a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Tabla 5. Estudios de laboratorio de la valoración médica inicial de los individuos con diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sexo de los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Figura 2. Cantón de procedencia de los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Figura 3. Síntomas referidos al momento de la consulta por parte de los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Figura 4. Factores de riesgo identificados en los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de septicemia debida a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Figura 5. Serovariedades aisladas en los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Figura 6. Porcentaje de aislamientos reportados como sensibles o resistentes ante los diferentes antibióticos en los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Cuadro 7. Antibióticos elegidos como cobertura antibiótica empírica para los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Cuadro 8. Duración (en días) de cobertura antibiótica utilizada en los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

LISTA DE ABREVIATURAS

AC.NLD, Ácido Nalidíxico
AMK, Amikacina
AMP-SLB, Ampicilina/Sulbactam
AMP, Ampicilina
BLEA, beta-lactamasas de espectro ampliado
BLEE, beta-lactamasas de espectro extendido
CFLT, Cefalotina
CFP, Cefepime
CFX, Cefotaxime
CFZ, Ceftazidime
CIE, Clasificación Internacional de las Enfermedades
CLT, Colistina
CMI, concentración mínima inhibitoria
CNRB, Centro Nacional de Referencia de Bacteriología
CPR, Ciprofloxacina
DE, Desviación estándar
DM-2, Diabetes mellitus tipo 2
DPC, Desnutrición proteico calórica
EGC, Enfermedad granulomatosa crónica
ELISA, del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*
ERC-V, Enfermedad renal crónica en estadio V
GTM, Gentamicina
GTP, Guanosin trifosfato
HLA, del inglés *human leukocyte antigen*
HSJD, Hospital San Juan de Dios
IgA, Inmunoglobulina A
IL, Interleucina
IMC, Índice de masa corporal
INCIENSA, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud
Lat/min, Latidos por minuto
LES, Lupus eritematoso sistémico
LPS, Lipopolisacárido
MRP, Meropenem
NK, del inglés *natural killers*
Nod, del inglés *nucleotide-binding oligomerization domain*
NTF, Nitrofurantoina

PCR, del inglés *Polymerase Chain Reaction*
PCT, Procalcitonina
PIP-TAZ, Piperacilina/Tazobactam
REMES, Registros Médicos y Estadística de Salud
SNT, *Salmonella* No Tifoidea
SPI, del inglés *Salmonella pathogenicity islands*
T3SS, Sistema de secreción de tipo III
TARV, Tratamiento antirretroviral
Tlr4, *Toll like receptor*
TMP-SMX, Trimetoprim-Sulfametoxazole
VCS, Vacuola contenedora de *Salmonella*
VE-01, Boleta de vigilancia epidemiológica tipo 01
VIH, Virus de la inmunodeficiencia humana

PREGUNTA DE ESTUDIO

¿Cuáles son las características desde el punto de vista clínico y bacteriológico, de las septicemias debido a *Salmonella* documentadas en el Hospital San Juan de Dios de febrero del 2012 a marzo del 2015?

HIPÓTESIS DESCRIPTIVAS

Hipótesis General

El comportamiento clínico y microbiológico de los episodios de septicemia por *Salmonella* documentados no difiere de lo descrito para este modelo de infección a nivel de la literatura médica.

Hipótesis Específicas

- Los pacientes que presentan un episodio de septicemia debido a *Salmonella* poseen uno o varios factores de riesgo de los descritos clásicamente para este modelo de infección.
- *S. thypimurium* y *S. enteritidis* son las serovariedades o serotipos predominantes como agentes causales de estos cuadros infecciosos.
- Existe una alta sensibilidad ante las Cefalosporinas de tercera generación en los aislamientos realizados, por tanto son una buena alternativa como cobertura empírica a nivel del Hospital San Juan de Dios.

JUSTIFICACIÓN

Si bien es cierto las infecciones por *Salmonella* por lo general son cuadros gastrointestinales auto-limitados; las infecciones complicadas asociadas con bacteriemia siguen siendo una patología infecciosa importante, aun más en ciertos grupos catalogados como de mayor riesgo para el desarrollo de las mismas, dado que pueden asociar una gran morbilidad y mortalidad. Se desconoce hasta la fecha cuál es el comportamiento de esta patología a nivel del Hospital San Juan de Dios (HSJD), pues no existe un trabajo de investigación previo que aborde las septicemias por este patógeno en particular.

El identificar los factores de riesgo, los cuales puedan contribuir al desarrollo de la septicemia, favorecerá el implementar un abordaje diagnóstico más eficaz en el caso de futuros pacientes quienes presenten alguna de estas comorbilidades, y consulten por algún signo o síntoma que oriente al médico hacia el diagnóstico de septicemia por *Salmonella*.

Asimismo, el definir cuáles son los serotipos o serovariedades del género *Salmonella* asociados a la presencia de bacteriemia en la población analizada permitirá comparar los datos obtenidos a nivel local, es decir, del Hospital San Juan de Dios, con la información brindada por entidades tanto nacionales como internacionales.

Mediante el análisis de la sensibilidad observada ante los diferentes antibióticos, será posible sugerir cuáles de ellos podrían ser utilizados como alternativas para la cobertura empírica en el Hospital San Juan de Dios, ante la sospecha clínica o diagnóstico de una septicemia por *Salmonella*, de esta manera, se disminuye el riesgo de utilizar antibióticos que no ofrezcan un beneficio real en cuanto a las expectativas de curación, y que a su vez podrían propiciar la aparición de efectos adversos. Esto no será beneficioso solamente para los pacientes tratados por este tipo de infección: si no que de forma indirecta beneficiará a los demás sujetos al permitir la optimización de las medidas terapéuticas implementadas en lo que a cobertura antibiótica se refiere para con esto disminuir la propensión al desarrollo de resistencia antibiótica.

El estudio pretende servir de plataforma para el desarrollo de investigaciones futuras donde se evalúen de forma más puntual aquellas variables que este trabajo solo contempla de una forma general lo cual contribuirá en términos globales al abordaje, diagnóstico y manejo de este tipo de proceso infeccioso.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Caracterizar, desde el punto de vista clínico y bacteriológico, los episodios de septicemia debido a *Salmonella* documentados en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015 en el Hospital San Juan de Dios.

Objetivos específicos

- Identificar en la población estudiada las patologías concomitantes o las condiciones particulares que han sido descritas en la literatura médica como factores de riesgo para desarrollar septicemia debido a *Salmonella*.
- Determinar cuáles son las serovariedades o serotipos aislados en los pacientes en quienes se diagnosticó una septicemia debido a *Salmonella*.
- Describir el perfil de sensibilidad antibiótica de las serovariedades o serotipos aislados en los episodios de septicemia debido a *Salmonella*.

MARCO TEÓRICO

Las bacterias son probablemente las formas de vida más antiguas del planeta y poseen gran heterogeneidad en cuanto a sus características y las propiedades que estas les confieren. Los seres humanos están constantemente rodeados y expuestos a los agentes bacterianos; incluyendo aquellas que lograron desarrollar un grado de simbiosis y aquellas bacterias que pueden causar enfermedad, e incluso generar la muerte.⁵⁸

La familia *Enterobacteriaceae* forma parte del dominio *Bacteria*, a su vez está incluida en el filo *Proteobacteria*, la clase *Gammaproteobacteria* y en el orden de los *Enterobacteriales*. Esta familia comprende una serie de géneros y especies que pueden considerarse relevantes desde el punto de vista médico por su capacidad para generar cuadros clínicos diversos (Tabla 1).⁵⁸

Tabla 1. Géneros y especies de la familia *Enterobacteriaceae* con importancia médica

Género	Especie
<i>Citrobacter</i>	<i>freundi, koseri, amalonaticus</i>
<i>Edwardsiella</i>	<i>tarda</i>
<i>Enterobacter</i>	<i>cloacae, aerogenes, sakasakii</i>
<i>Escherichia</i>	<i>coli, albertii</i>
<i>Hafnia</i>	<i>alvei</i>
<i>Klebsiella</i>	<i>pneumoniae, oxytica, granulomatis</i>
<i>Morganella</i>	<i>morganii</i>
<i>Patoea</i>	<i>agglomerans</i>
<i>Plesiomonas</i>	<i>shigelloides</i>
<i>Proteus</i>	<i>mirabilis, vulgaris</i>
<i>Providencia</i>	<i>stuartii, rettgeri</i>
<i>Salmonella</i>	<i>enterica</i>
<i>Serratia</i>	<i>marsescens</i>
<i>Shigella</i>	<i>dysenterii, flexneri, sonnei, boydii</i>
<i>Yersinia</i>	<i>pestis, enterocolitica, pseudotuberculosis</i>

Las bacterias que conforman esta familia son microorganismos Gram negativos, anaerobios facultativos, no forman esporas, tienen la capacidad de fermentar glucosa y otros azúcares, son reductores de nitratos a nitritos y producen catalasa (excepto *Plesiomonas*) pero no producen oxidasa. La mayoría son móviles gracias a la presencia de flagelos peritricos.⁵⁸

Si bien es cierto los miembros de la familia *Enterobacteriaceae* se encuentran bastante dispersos en el medio ambiente, el hábitat natural de muchos es el tracto gastrointestinal inferior de los seres

humanos y otros animales; al menos en el caso de aquellos que tienen importancia desde el punto de vista médico.⁵⁸

Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* tienen forma de bastón, por lo general miden de 1-3 mm de largo y 0,5 mm de diámetro. Presentan, en la superficie apéndices como lo son pili y flagelos. En el citoplasma no tienen orgánulos encerrados en una membrana. No cuentan con núcleo, el genoma está disperso en el citoplasma, y el mismo suele estar formado por un cromosoma circular único y puede englobar múltiples plásmidos. Al igual que otros microorganismos Gram negativos, las enterobacterias tienen tanto membrana fosfolipídica interna como externa, lo cual crea así un espacio periplásmico contenedor de la pared celular formada por peptidoglucano.^{21, 58}

La membrana interna o membrana citoplasmática tiene la característica de ser impermeable a las moléculas polares; además tiene la función de regular el paso de nutrientes, metabolitos y macromoléculas; sin dejar de lado su capacidad para mantener la fuerza motriz protónica que es fundamental en el metabolismo energético bacteriano. La membrana interna cuenta con un gran número de proteínas con diversas funciones, algunas de ellas son meramente estructurales mientras que otras participan en el transporte de protones, en mecanismos de señalización y en la eliminación de toxinas y antibióticos, así como en el transporte de solutos específicos.²¹

En lo concerniente al espacio periplásmico, este se localiza entre la membrana interna y la externa; y contiene una gran concentración de proteínas y peptidoglucano. El peptidoglucano también tiene la capacidad de formar una delgada capa, la cual da lugar a la pared celular Gram negativa que es la estructura encargada de dar la forma y la estabilidad osmótica de la bacteria; asimismo, esta pared es producto de constantes modificaciones en el proceso de alargamiento y división bacteriana.^{21, 58}

Por su parte, la membrana externa corresponde a una bicapa lipídica asimétrica donde predominan los fosfolípidos en la hoja interna, mientras que la hoja externa se compone mayoritariamente de lipopolisacárido (LPS); el cual en virtud de su naturaleza polar es una excelente barrera para moléculas lipófilas como las sales biliares y antibióticos hidrófobos. Esta membrana también exhibe la presencia de porinas que permiten el paso de moléculas hidrófilas.^{21, 58}

Debe recordarse que el LPS, además de ser un componente fundamental de los Gram negativos, constituye un factor de virulencia muy importante. El LPS tiene tres dominios principales: el esqueleto de lípido A (o endotoxina), el oligosacárido fosforilado central ("core") y las cadenas laterales de oligosacáridos de repetición (antígeno O; que a su vez constituye la base para la clasificación de los serogrupos).²¹

Como se verá más adelante en el caso de *Salmonella*, el LPS es un potente inductor de la respuesta inmunitaria innata y esto se debe a su capacidad para formar complejos que interactúan con el receptor tipo Toll 4 (*Toll like receptor*, Tlr4). La respuesta desencadenada por este mecanismo conlleva la transcripción de una variedad de mediadores pro-inflamatorios, incluidas citocinas tales como: factor de necrosis tumoral, quimiocinas y receptores del complejo mayor de histocompatibilidad. La respuesta del huésped al LPS a través del receptor tipo Tlr4 es un factor primordial para determinar la evolución de las bacterias Gram negativas.^{21, 40, 58}

Aparte del componente del antígeno O del LPS, las enterobacterias producen polisacáridos de superficie adicionales como el antígeno común enterobacteriano y una envoltura de polisacárido de superficie conocida como “cápsula”. Las cápsulas varían mucho en cuanto a su estructura química y son la base del esquema de serotipificación del antígeno K.^{9, 17, 24}

Como se mencionó previamente, las bacterias de este grupo poseen movilidad y esto es conferido por la presencia de estructuras como los flagelos. El filamento flagelar se compone de una matriz helicoidal hueca de una proteína única, la flagelina. La flagelina posee el antígeno H, que a su vez, constituye el tercer componente de la serotipificación O:K:H de las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae*. Junto con el flagelo, este grupo de bacterias tienen la capacidad de producir otros apéndices superficiales que son las fimbrias o pili, estos son más delgados que los flagelos y tienen funciones como adhesión, autoagregación y el intercambio genético.^{21, 58}

Los microorganismos de esta familia poseen diversos factores de virulencia que las facultan para producir enfermedad en seres humanos y otros animales, entre estos están las adhesinas dentro de las cuales se encuentran los pili, no obstante, no son las únicas adhesinas, dado que hay otras familias de proteínas como la familia de la invasina-intimina. Siempre dentro de los factores de virulencia deben considerarse los sistemas de secreción de toxinas bacterianas, el LPS, las cápsulas y los plásmidos. Los plásmidos no son factores de virulencia por sí solos, pues los genes codificados en plásmidos pueden desempeñar papeles principales en la patogenicidad.^{21, 58}

Tal y como se mostraba en la Tabla 1, *Salmonella* es uno de los géneros que se incluyen en la familia *Enterobacteriaceae*. El nombre *Salmonella* se origina en honor al anatomopatólogo Salmon que fue el primero en identificar *Salmonella choleraesuis* (*S. choleraesuis*) en el intestino de un cerdo.⁵⁸

Las *Salmonellas*, al igual que otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos anaerobios facultativos, gramnegativos no formadores de esporas, los cuales miden de 2 a 3 mm de largo y 0,4 a 0,6 mm de diámetro. Son fermentadoras de glucosa pero no fermentan lactosa (solamente alrededor del 1% de los microorganismos logra fermentarla), reducen nitratos y no

producen oxidasa. Y debe recordarse que los mismos son móviles debido a la presencia de los flagelos.^{53, 75, 77}

Los genomas de *Salmonella* contienen aproximadamente 4,8-4,9 millones de pares de bases con aproximadamente 4.400-5.600 secuencias de codificación.^{20, 36, 37, 58}

En lo que corresponde a la clasificación, el género *Salmonella* se divide en dos especies: *Enterica*, la cual contiene 6 subespecies: I, II, IIIa, IIIb, IV y VI; y *Bongori* que era antiguamente la subespecie V. Los miembros de las siete subespecies de *Salmonella* pueden clasificarse en uno de los más de 2.500 serotipos (serovariedades) según estructuras de superficie antigénicamente distintas: los antígenos somáticos (O), el componente carbohidrato de LPS y los antígenos flagelares (H).^{15, 58}

Tabla 2. Especies, subespecies y serotipos de *Salmonella*⁵⁸

Especies y subespecies de <i>Salmonella</i>	Número de serotipos dentro de las subespecies
<i>S. enterica</i> subespecie <i>enterica</i> (I)	1504
<i>S. enterica</i> subespecie <i>salmae</i> (II)	502
<i>S. enterica</i> subespecie <i>arizonae</i> (IIIa)	95
<i>S. enterica</i> subespecie <i>diarizonae</i> (IIIb)	333
<i>S. enterica</i> subespecie <i>houtenae</i> (IV)	72
<i>S. enterica</i> subespecie <i>indica</i> (VI)	13
<i>S. bongori</i> (V)	22

En lo correspondiente al aislamiento e identificación de los diferentes serotipos de *Salmonella*, se prefieren las heces frescas para su aislamiento. Existen medios con selectividad baja, como agar MacConkey y agar desoxicolato, y otro con selectividad intermedia, como *Salmonella-Shigella*, xilosalisina-desoxicolato o agar de Hektoen. Los medios cromogénicos selectivos (como CHROMagar) reducen la necesidad de pruebas de confirmación. En circunstancias en las que se sospecha de conteos bacterianos bajos pueden usarse caldos de cultivo enriquecidos basados en tetrionato y selenita. En el caso de los medios de cultivo como selenita con verde brillante, el cual posee selectividad alta para *Salmonella*; deben reservarse para el uso en cultivos de heces de personas con sospecha de ser portadores y para el uso en circunstancias especiales, como los brotes.^{15, 21, 44, 58, 95}

Las *Salmonellas* se clasifican en serogrupos según: sus antígenos del polisacárido O (somáticos), antígenos Vi (capsulares) y antígenos H (flagelares). La mayoría de los laboratorios realizan pocas reacciones sencillas de aglutinación que definen los antígenos O específicos en serogrupos,

clasificándolos de esa manera en A, B, C1, C2, D y E. Las cepas de estos seis serogrupos causan alrededor del 99% de las infecciones por *Salmonella* en humanos y en animales. De esta manera *S. enteritidis*, que causa normalmente gastroenteritis, y *S. typhi*, que causa la fiebre tifoidea, pertenecen ambos al grupo D. De modo semejante *S. typhimurium*, causa de gastroenteritis, y algunas *S. paratyphi* pertenecen al grupo B.⁵⁸

En lo que a clasificación concierne y en un sentido mucho más práctico: *Salmonella* históricamente se ha clasificado como invasiva (tifoidea), o no invasiva (no tifoidea); y esto hace alusión a la predilección por el hospedero y la manifestación clínica predominante cuando el ser humano es el hospedero. Los serotipos que característicamente producen enfermedad invasiva son *S. typhi* y *S. paratyphi*. Dentro de las no tifoideas se encuentran: *S. stanley*, *S. saintpaul*, *S. agona*, *S. typhimurium*, *S. choleraesuis*, *S. virchow*, *S. thompson*, *S. enteritidis*, *S. dublin* y *S. gallinarum*.^{15, 21, 44, 58}

En el caso de los agentes etiológicos de la fiebre tifoidea, los serotipos *S. typhi* y *S. paratyphi* A, B y C, tienen como único hospedero al ser humano. Por lo general la transmisión se da a través de los alimentos y el agua los cuales han sido objeto de contaminación fecal por enfermos o portadores crónicos asintomáticos^{5, 12, 15, 21, 44, 58}

La fiebre tifoidea tiene una incidencia anual mayor a 26 millones de casos, de esos, 21,6 millones están asociados a *S. typhi* y 5,5 millones por *S. paratyphi* A, B o C y una incidencia que varía de 25 a 1.000 casos por 100.000 habitantes en regiones endémicas. Existen regiones con una alta incidencia de fiebre tifoidea (>100/100.000 casos/año), las cuales corresponden al centro, sur y sureste de Asia. Costa Rica, por su parte, se encuentra en una de las regiones de incidencia media (10-100/ 100.000 casos/año).^{5, 12, 15, 21, 44, 58}

La incidencia de fiebre tifoidea se incrementa con base en las deficiencias en los sistemas de salubridad y la falta de acceso a agua potable. Los factores de riesgo comunicados para fiebre tifoidea son: agua o hielo contaminados; inundaciones; alimentos y bebidas adquiridos en puestos ambulantes; frutas y verduras crudas procedentes de cultivos en los que se utilizan aguas residuales; contacto con enfermos en el domicilio, ausencia de lavado en manos y cuartos de baño; y evidencia de infección previa por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).^{1, 15, 58}

Los brotes de fiebre tifoidea en los países en desarrollo pueden tener una morbilidad y una mortalidad elevadas, especialmente en menores de 5 años y cuando están involucradas cepas resistentes a antibióticos. Con las mejoras en la manipulación de alimentos y del tratamiento del agua y de las aguas residuales, la fiebre tifoidea se ha convertido en un suceso infrecuente en los países en desarrollo.^{1, 15, 21, 42, 58}

En el caso de *Salmonella* no tifoidea, a diferencias de las *Salmonellas* tifoideas, puede adquirirse a partir de múltiples reservorios animales. La transmisión de *Salmonella* al ser humano se produce por: consumo de alimentos de origen animal (especialmente huevos, pollo, carne y productos lácteos), productos frescos contaminados por desechos animales, contacto con animales o su medio ambiente y agua contaminada.^{2, 15, 22, 53, 58, 62}

Tabla 3. Comparación de la infección por variantes de *Salmonella* Tifoideas y No Tifoideas.⁷⁵

	<i>Salmonella</i> Tifoidea	<i>Salmonella</i> No Tifoidea (SNT)
Serotipos	<i>S. typhi</i> y <i>S. paratyphi</i>	Los otros serotipos no incluidos en las <i>Salmonellas</i> Tifoideas
Reservorio	Humanos	Animales
Medio de Transmisión	Mediante agua predominantemente	Mediante comida predominantemente
Localización Geográfica	Países en desarrollo	Distribución mundial
Forma de presentación	Sistémica	Localizada o sistémica
Riesgo de infección en paciente con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)	No se incrementa	Incrementado
Estado de portador crónico	1-4%	<1%

La infección esporádica por *S. enteritidis* ha sido relacionada con el consumo de huevos y de pollo, así como con viajes internacionales y exposición a aves o reptiles en el domicilio. En el caso de las aves domésticas, La infección localizada en el tejido ovárico y del oviducto superior se transmite al huevo en formación, antes del depósito de la cáscara, lo cual provoca la contaminación de la albúmina y de la yema. La *Salmonella* vive en el intestino de los animales de consumo y la contaminación de los productos hechos de carne y pollo crudos, por lo que al encontrarse estos productos a la venta existe un riesgo elevado de contaminación por *Salmonella*, el cual incluye cepas resistentes a antibióticos. En los países desarrollados deben considerarse otros posibles modos de transmisión asociados a alimentos manufacturados de consumo masivo, como por ejemplo los lácteos, sobre todo aquellos no pasteurizados. La exposición a animales domésticos y mascotas exóticas constituye otra fuente de contagio a tener en cuenta.^{2, 15, 22, 53, 58, 61, 62}

Las infecciones por *Salmonella* comienzan con la ingestión de las bacterias presentes en un alimento contaminado o en el agua contaminada con esta bacteria. Los estudios difieren mucho acerca del inóculo bacteriano requerido para producir la enfermedad.^{2, 15, 22, 53, 58, 61}

En lo concerniente a la patogenia de las infecciones por *Salmonella*, la bacteria debe ser capaz de vencer primeramente una serie de factores antimicrobianos presentes en la luz intestinal del

hospedero; como por ejemplo algunos péptidos, las sales biliares y la inmunoglobulina A (IgA) secretora, además de superar la barrera mucosa protectora y de esta manera lograr llegar a las células epiteliales intestinales. Al valerse de factores de adhesión como las fimbrias o pili, las *Salmonellas* inician un proceso de invasión del epitelio intestinal, el cual conoce como endocitosis mediada por bacterias. En este proceso de endocitosis se da una modificación del citoesqueleto que genera cambios estructurales en el borde en cepillo del epitelio intestinal.^{15, 53, 58}

Se considera que las células microepiteliales especializadas (células M), las cuales se encuentran sobre las placas de Peyer, constituyen la puerta de entrada para el proceso infeccioso y que la invasión generalizada de los enterocitos desempeñe un papel más importante en la enteritis inducida por serotipos de *Salmonella* no tifoidea.^{15, 53, 58}

Las *Salmonellas* codifican un sistema de secreción de tipo III (T3SS) en el interior de la isla de patogenicidad 1 de *Salmonella* (*Salmonella pathogenicity islands*, SPI-1) y esto es un mecanismo necesario para el proceso de invasión del epitelio intestinal; pues modifican la función de las células del huésped mediante la translocación de proteínas de virulencia hacia el interior de la célula del hospedero. Por ejemplo, las proteínas SipC y SipA interactúan directamente con el citoesqueleto de actina. Las proteínas translocadas SPI-1 adicionales contribuyen a la invasión de *Salmonella* y determinan como objetivo miembros de la familia Rho de las proteínas de unión a guanosa trifosfato (GTP) monoméricas (proteínas G).^{15, 37, 58}

En términos generales, los datos disponibles indican que SipA y SipC actúan en conjunto con efectores celulares para iniciar y dirigir en el espacio las reorganizaciones de la actina que conducen a la internalización de *Salmonella*. Estudios recientes indican que las *Salmonellas* también pueden cruzar el borde epitelial del intestino mediante un proceso independiente de SPI-1 que implica células dendríticas. Las células dendríticas pueden internalizar bacterias y posteriormente, transportarlas a otros tejidos mediante su migración fisiológica.^{15, 37, 58}

Aquellos serotipos de *Salmonella* asociados con gastroenteritis, además de invadir el epitelio, generan una respuesta secretora en él, e inician el reclutamiento de neutrófilos. La inflamación intestinal contribuye probablemente a la secreción de líquidos y a la diarrea por alteración de la barrera epitelial y aumento del flujo acuoso por un mecanismo exudativo.^{15, 37, 58}

Salmonella tiene la capacidad de inducir inflamación a nivel intestinal mediante la activación del sistema inmunitario innato. Estos mecanismos incluyen: activación del Tlr4 mediante el LPS, del Tlr5 mediante la flagelina, y además del Tlr2 por parte de las lipoproteínas bacterianas. Esta respuesta involucra componente como los Nod1 y Nod2 (Nod, del inglés *nucleotide-binding oligomerization domain*); cuya activación en términos finales conduce a la síntesis de citocinas que

dirigen la respuesta inflamatoria y dan instrucciones para la posterior respuesta inmunitaria específica de antígenos. El sistema inmunitario innato puede suprimir la replicación inicial de *Salmonella*. La depuración final de la infección y la inmunidad ante una nueva exposición requieren una respuesta de células T CD4+ de tipo Th1 y producción de anticuerpos específicos por parte de las células B.^{15, 37, 58, 80}

El proceso inflamatorio asociado con las cepas de *Salmonella* no tifoidea se caracteriza por la presencia de inflamación neutrofílica, mientras que *S. typhi* induce inflamación monocítica en el intestino humano y prácticamente no produce diarrea. Se cree que esta diferencia podría estar asociada al hecho de que la cápsula de polisacáridos Vi poseídas por las cepas de *S. typhi* puede evitar el reconocimiento del LPS por parte de los Tlr4.^{15, 37, 58, 80}

La modulación de la respuesta inflamatoria por parte *Salmonella* también actúa disminuyendo la capacidad de respuesta por parte del huésped, al modificar por ejemplo la capacidad de expresión de citoquinas pro-inflamatoria. De esta manera, se plantea que puede haber un reordenamiento temporal de la función proteica, y que la actividad inicial de las proteínas de SPI-1 se asocia a invasión y señalización pro-inflamatoria y posterior actividad de proteínas anti-inflamatorias.^{15, 52, 80}

Una vez que las *Salmonellas* logran traspasar la barrera epitelial inician una interacción con los macrófagos para finalmente entrar en ellos; ya sea mediante macropinocitosis o por fagocitosis, lo cual se cree que juega un papel preponderante en la patogénesis de las infecciones por *Salmonella*, al punto que en aquellos pacientes donde se produce fiebre tifoidea y bacteriemia el mayor número de bacterias están en el interior de las células mononucleares, y a este nivel inducen la expresión de una serie de genes que permiten la evasión al entorno antimicrobiano intracelular.^{1, 52, 58}

Dentro del ambiente intracelular la bacteria permanece en un compartimento vacuolar durante horas o días, dicha vacuola (Vacuola contenedora de *Salmonella*, VCS) posee un medio ácido que es detectado por *Salmonella* la cual activa una serie de proteínas reguladoras que son necesarias para la sobrevivencia a este nivel. El sistema regulador mejor estudiado es el conformado por PhoP/PhoQ, el cual detecta cambios en el pH y genera modificaciones en respuesta a estos cambios.^{1, 40, 52, 58}

Salmonella cuenta con un segundo T3SS necesario para la supervivencia en el macrófago y el establecimiento de la infección sistémica. Este segundo sistema de secreción se modifica en otra isla de patogenicidad de *Salmonella* (SPI-2). Este sistema de secreción está diseñado para ser expresado por bacterias intracelulares y favorece la expresión de proteínas que se translocan a través de la membrana de la VCS hasta el citosol del macrófago y a su vez generan el transporte

de nutrientes hacia el interior de la VCS. Muchas de las proteínas expresadas por el sistema de secreción antes mencionado intervienen en todo el proceso de ensamblaje del sistema de microtúbulos y filamentos de actina que tienen interacción con la VCS.^{1, 40, 52, 58}

Existen otros factores de virulencia bacteriana, los cuales incluyen aquellos necesarios para la síntesis de nutrientes esenciales, para la adquisición de hierro. Además existen plásmidos específicos de virulencia; como aquellos que favorecen la diseminación fuera del intestino en los modelos animales y en la bacteriemia en humanos.^{40, 52, 58, 61}

Al partir de las características microbiológicas y de los mecanismos patogénicos asociados con las *Salmonellas*, es posible definir una serie de cuadros clínicos diversos que pueden ser causados por las bacterias de este grupo. Dichos cuadros clínicos están determinados tanto por el patógeno en sí, como por factores inherentes al hospedero, como sería por ejemplo la integridad de la respuesta inmune que puede entablar el individuo.^{15, 58}

En el caso de la fiebre entérica, clásicamente conocida como la fiebre tifoidea, esta es la forma invasiva de la enfermedad producida por *S. typhi* o *S. paratyphi A* y *B*, con un desenlace fatal en menos del 1% de los pacientes que reciben tratamiento adecuado. Una vez que se da la infección inicial a nivel gastrointestinal, *Salmonella* penetra la mucosa intestinal con la posterior invasión del sistema mononuclear, lo cual genera una enteritis generalmente asintomática. Producto de la invasión intestinal, se establece la infección sistémica con la presencia de bacteriemia y fiebre, haciéndose manifiesta de 8-14 días después de la infección inicial.^{15, 58}

El estado de bacteriemia se asocia a diseminación hasta sitios distantes y para este momento la afección intracelular a nivel de la médula ósea es mucho mayor que la afección en sangre propiamente dicha. La afección biliar es un hallazgo importante, pues se puede observar colecistitis acalculosa o favorecer el estado de portador crónico sobre todo en aquellos pacientes que tienen colelitiasis. Producto de esa afección de la vía biliar, para este momento se genera una infección secundaria a nivel del intestino delgado, la cual puede llegar a complicarse con datos de sangrado digestivo o perforación intestinal. Por su parte la afección colónica es mucho menos frecuente.^{1, 15}

En cuanto a las complicaciones supurativas asociadas a la bacteriemia, las mismas son infrecuentes pero cuando se han documentado en series de casos, éstas incluyen: artritis, osteomielitis y abscesos esplénicos, hepáticos, cerebrales o a nivel del psoas. Cabe destacar que estas complicaciones no se asocian a algún estado de inmunosupresión en particular. De hecho que en términos globales, la incidencia y la forma de presentación, en cuanto a complicaciones supurativas, de la fiebre tifoidea no se modifica por la presencia de alguna inmunosupresión, esto incluye la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).^{1, 15, 58}

En el caso de las infecciones por alguna de las variantes de SNT, existe una mayor diversidad en cuanto a la forma de presentación clínica, donde se definen al menos cuatro posibles escenarios en el espectro: la enfermedad diarreica, la bacteriemia invasiva, la infección focal supurativa y el estado de portador crónico en heces.⁶²

En lo concerniente al cuadro diarreico, el mismo es auto-limitado y con una mortalidad que no alcanza 0.1%, y por lo general se asocia a menor número de complicaciones severas. Hay una muy baja incidencia de perforación que se puede explicar por la escasa invasión de las placas de Peyer. En el caso de las especies de SNT la afección biliar es rara a diferencia de lo observado en la fiebre tifoidea.^{58, 62}

Existen una serie de factores predisponentes para desarrollar enfermedad diarreica: las edades extremas, aclorhidria, gastritis atrófica o cirugía gástrica previa. La exposición previa a antibióticos junto con el uso de antagonistas de receptor de histamina H2 también puede considerarse como factores de riesgo.^{58, 62}

En lo que respecta a las infecciones focales o supurativas, estas corresponden del 7% al 12% de las infecciones por SNT, esta forma de presentación se asocia a la presencia de alguna inmunosupresión (incluida diabetes mellitus), además se asocia a un incremento en la mortalidad tardía. La presencia de anomalías vasculares y de material protésico endovascular es un factor predisponente importante. Las hemoglobinopatías son un factor asociado a las infecciones supurativas a nivel óseo y articular. Aparte de lo antes mencionado, no puede obviarse el uso de tratamiento inmunosupresor como en el caso de los pacientes trasplantados.^{5, 58, 62, 39}

En el caso específico de las bacteriemias en el contexto de los pacientes inmunosuprimidos, los pacientes diabéticos, los individuos con tratamiento prolongado con esteroides, los portadores de neoplasias hematológicas o neoplasias sólidas, pacientes con enfermedades autoinmunes, aquellos portadores de enfermedad hepática sobre todo de origen alcohólico, los trasplantados renales y pacientes que en general utilizan tratamiento inmunosupresor; todos tienen mayor susceptibilidad para bacteriemia por SNT.^{24, 38}

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) también se ha asociado con bacteriemia por estos gérmenes y además incrementa la tasa de complicaciones severas. Este tipo de complicaciones son infrecuentes en el caso de otras inmunodeficiencias primarias.^{12, 21, 23, 24, 38}

Las infecciones endovasculares son una de las complicaciones más severas asociadas a las bacteriemias por *Salmonella*. Por lo general se presentan en el contexto de adultos mayores con enfermedad aterosclerótica severa.^{5, 13, 24, 13}

Existen algunas inmunodeficiencias sumamente específicas que involucran algunas citoquinas en particular, las cuales se han asociado con predisposición para las infecciones por *Salmonella*.^{14, 15}

En el caso de la infección por SNT en el contexto de pacientes con infección por el VIH, las series de casos reportan prevalencias que oscilan entre el 19% y el 89%, siendo los serotipos más frecuentes son la *S. tiphymurium* y *S. enteritidis*. La bacteriemia en estos pacientes se presenta por lo general cuando tienen un conteo de linfocitos T CD4+ menor a 200 células por microlitro (μ l) y se manifiesta como un cuadro febril con cultivos negativos. Puede asociarse además la presencia de hepato-esplenomegalia. La recurrencia del cuadro corresponde a una reagudización de la infección inicial. En cuanto a las infecciones focales o supurativas; también son más frecuentes en esta población de pacientes, siendo particularmente el más afectado es el parénquima pulmonar con la formación de lesiones que pueden dar origen a cavidades. Dentro de otros escenarios clínicos se han documentado: endocarditis, aneurismas micóticos, abscesos esplénicos, peritonitis espontánea, piomiositis y otras sepsis de tejidos blandos, infecciones intracraneanas, artritis séptica y muy rara vez colecistitis acalculosa.^(2, 14, 15, 39, 45, 58)

El diagnóstico definitivo de fiebre entérica requiere el aislamiento de *Salmonella* a nivel de sangre o de la médula ósea. El aislamiento a nivel de orina o heces únicamente se convierte en un elemento presuntivo de alto valor siempre y cuando esté acompañado de un cuadro clínico congruente. El diagnóstico requiere del aislamiento del patógeno de un lugar estéril, dado que el aislamiento de las heces de manera esporádica puede corresponder a un estado de portador crónico. Los hemocultivos son positivos en 60-80% de los pacientes no tratados; no obstante los conteos bacterianos por lo general son bajos (1 bacteria/ml), por lo que por lo general se requieren al menos 5-10 ml de sangre para incrementar la sensibilidad del cultivo. En el caso del mielocultivo, la sensibilidad puede alcanzar incluso el 80-90%. El mielocultivo plantea la ventaja de mantener la positividad incluso en la fase del tratamiento antibiótico.^{15, 58}

En algunos centros se recurre aún al uso de serologías; tradicionalmente se ha utilizado el test de Widal que permite identificar anticuerpos sintetizados contra el antígeno H y el antígeno O. Durante la infección aguda el antígeno O aparece primero y se incrementa progresivamente, cae hacia el final de la infección y tarda algunos meses en estar indetectable tras la resolución de la infección. El antígeno H aparece más tardíamente y de forma consecuente desaparece también de forma más tardía que el antígeno O, y tratándose del antígeno H entonces se correlaciona con el serotipo

causante de la infección. No obstante, debido a una serie de limitantes importantes, el test de Widal ha caído en desuso. Se ha intentado desarrollar métodos basados en la detección de anticuerpos contra el antígeno Vi pero también presentan desventajas.^{15, 21, 58}

En el caso de la enterocolitis por SNT es necesario el aislamiento en las heces o mediante método de PCR (Reacción en cadena de Polimerasa). Podría haber hemocultivos positivos, lo que habla de una enfermedad más severa. En los casos que se presenta una enfermedad persistente sin un diagnóstico claro, puede llegar a requerirse una biopsia endoscópica. De haber hemocultivos positivos, el número de bacterias es variable y no muy alto (1 unidad formadora de colonias/ml de sangre), requiriéndose como es habitual al menos 10 ml de sangre en la muestra para el hemocultivo.^{15, 58, 66, 67}

Se plantea la utilización de nuevos métodos diagnósticos los cuales detecten IgM o IgG contra una amplia gama de antígenos específicos de *Salmonella*. Además se encuentran en desarrollo algunas pruebas basadas en métodos de ELISA para detectar anticuerpos contra el antígeno Vi a nivel de orina. También se desarrollan técnicas de PCR para diagnóstico de infecciones por *Salmonella*.^{15, 21, 58, 95}

En lo correspondiente al tratamiento de las infecciones por *Samonella*, existe una incidencia creciente de resistencia antibiótica mediada por plásmidos en el caso del Cloranfenicol, Ampicilina y Cotrimoxazol. Esto ha generado un aumento en la frecuencias del uso Fluoroquinolonas para el tratamiento de la fiebre entérica. De manera más reciente se ha observado aumento de la resistencia ante las cefalosporinas mediada por beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE).^{58, 66, 67}

Mutaciones en el gen *gyrA* se han asociado con resistencia a las Quinolonas en el caso de las variantes de *S. paratyphi*.^{15, 58, 66, 67}

Las Fluoroquinolonas pueden considerarse como una familia de antibióticos altamente efectiva para el tratamiento de la fiebre entérica ocasionadas tanto por variantes tifoideas y paratifoideas, lo cual convierte a las Quinolonas en el tratamiento de elección para las variantes susceptibles e incluso para serotipos multiresistentes en zonas donde no haya resistencia establecida para las Quinolonas. Las nuevas Fluoroquinolonas son una opción para el tratamiento en el caso de serotipos no sensibles a las antiguas Quinolonas. Puede recurrirse además al uso de Macrólidos, específicamente Azitromicina durante 7 días.^{15, 58, 66, 67}

Las Cefalosporinas de tercera generación son altamente eficaces para tratar este tipo de infección, aún en el caso de patógenos resistentes a las Quinolonas. Puede utilizarse Cefotaxime con una

dosis de 1 a 2 g cada 8 horas por un total de 14 días, o puede utilizarse Ceftriaxona. No está validado el uso de cefalosporinas vía oral.^{15, 58}

La extendida resistencia mediada por plásmidos en el caso de Cloranfenicol, Ampicilina y Cotrimoxazol, ha llevado a que estos fármacos entraran en desuso por muchos años; esto ha permitido la aparición de nuevas cepas de *Salmonella* las cuales son nuevamente sensibles a estos fármacos, volviéndolos de nuevo una alternativa en el manejo de la fiebre entérica en el caso de que las pruebas de sensibilidad antibiótica respalden esta elección.¹⁵

Las Fluoroquinolonas son una alternativa para el tratamiento empírico de las bacteriemias por SNT, específicamente la Quinolonas intravenosas como Ciprofloxacina 400 mg dos veces al día o Levofloxacina 500-750 mg cada día, esto en el caso de cepas sensibles (concentración mínima inhibitoria; es decir la MIC, menor a 0,06 µg/ml).^{24, 63, 70, 72, 85, 86}

Como una alternativa a las Fluoroquinolonas intravenosas se cuenta con las Cefalosporinas intravenosas de tercera generación. Dada la creciente incidencia de cepas resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados, puede que en algunas oportunidades amerite la utilización de Carbapenémicos, cabe considerar que en casos muy infrecuentes se ha documentado resistencia a los mismos. Trimetoprim-Sulfametoxazole (TMP-SMX) y Ampicilina pueden utilizarse en el caso de franca sensibilidad comprobada.^{15, 24, 63, 70, 72, 85, 86}

Con respecto a la duración de la cobertura antibiótica en el caso de las bacteriemias, la misma está directamente influenciada por el estado inmunológico del paciente. Por lo general en pacientes sin compromiso de la respuesta inmune, son suficientes 14 días de cobertura antibiótica para la resolución de la bacteriemia. Siempre es necesaria la realización de hemocultivos control tras 72 horas de cobertura antibiótica para definir si se trata de una bacteriemia complicada o no.^{5, 21, 79}

Se requiere de ciclos más prolongados (4-6 semanas) en el caso de pacientes con una inmunosupresión severa (VIH/SIDA, trasplante de órgano sólido o de médula ósea) o en caso de recaída tras haber iniciado el tratamiento. Puede ser adecuado el uso de un período de terapia de supresión tras completar el tratamiento inicial, esto en el caso de que se haya documentado recaída en el ciclo inicial de tratamiento. Esta terapia de supresión podría realizarse con una Fluoroquinolona o con TMP-SMX por vía enteral.^{5, 21, 58, 79}

Respecto a las complicaciones focales supurativas (incluidas las complicaciones endovasculares), estas van a ameritar el drenaje completo de la lesión seguida por al menos 3 semanas de cobertura antibiótica, en caso de que no se asocie alguna otra complicación. Incluso en

circunstancias especiales puede requerirse de hasta 6 a 12 semanas de tratamiento antibiótico; por ejemplo si existe material protésico de cualquier tipo.^{15, 58}

Los pacientes que no reciben tratamiento antibiótico, en quienes se opta por un manejo expectante, e incluso en algunos pacientes que recibieron cobertura antibiótica considerada adecuada, puede desarrollarse la condición de portador crónico. El estado de portador es una condición que sobre todo se ha asociado a las variantes tifoideas de *Salmonella*. Se puede documentar la presencia de patógenos a nivel de las heces incluso de 3 a 6 semanas después de la resolución del proceso infeccioso; no obstante, del 1 al 3% de los pacientes desarrollan una condición de portadores crónicos, al excretar las *Salmonellas* de forma intermitente por tiempo indefinido. Este hallazgo obliga a la exploración de la vesícula y la vía biliar, pues el estado de portador crónico aumenta el riesgo cáncer de vesícula.^{15, 21, 58}

Pese a que la condición de portador crónico no es tan característica de las infecciones por SNT, los adultos en recuperación de una infección por estos patógenos puede excretarlos de 4 a 8 semanas. Si se pretende erradicar el estado de portador crónico puede recurrirse a ciclos prolongados de Amoxicilina o Cotrimoxazol, no obstante, la tasa de resolución es baja. La Ciprofloxacina y la Norfloxacina parecen ser una alternativa muchos más eficaz, al alcanzar una tasa de respuesta que oscila el 80%. Estos pacientes además del tratamiento antibiótico pueden ameritar la realización de colecistectomía.^{15, 21, 58}

En el caso de los portadores crónicos a nivel del tracto urinario deberán descartarse la presencia de anomalías, como por ejemplo la coexistencia de schistosomiasis debido a que ha sido catalogada como un factor de riesgo.^{15, 21, 58}

METODOLOGÍA

El diseño del estudio es observacional descriptivo, con la población definida por todos aquellos pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de septicemia por *Salmonella* en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015 en el Hospital San Juan de Dios.

El diseño experimental implica que se trabajará con la totalidad de la población; es decir, el número total de pacientes definido por los registros médicos del Servicio de Estadística y el Servicio de Archivo, así como de la lista obtenida a partir de la base de datos de cultivos del Laboratorio de Bacteriología del Hospital San Juan de Dios, los cuales cumplan los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

Se definen como criterios de inclusión del estudio las siguientes condiciones:

1. Todos los pacientes sin importar la edad, sexo, etnia o sitio de procedencia
2. Diagnóstico (reciente o previo a la hospitalización y confirmado con aislamiento bacteriológico) de septicemia debido a *Salmonella* (CIE-10 A02.1) en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015 en el Hospital San Juan de Dios.

Las siguientes condiciones se consideraron como criterios de exclusión del estudio:

1. Pacientes con diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* basado en la sospecha clínica pero en ausencia de cultivos en sangre reportados como positivos (al menos 1) por *Salmonella sp.*
2. Pacientes que cuenten con cultivos en sangre reportados como positivos (al menos 1) por *Salmonella sp.* pero carecen de la identificación del serotipo o serovariedad por parte del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA).

Las variables contempladas dentro del estudio pueden dividirse en 2 grupos:

1. Presencia de alguna o algunas de las siguientes condiciones que la literatura consultada ha establecido como factores de riesgo para el desarrollo de bacteriemia debido a *Salmonella*: aclorhidria, anomalías morfológicas del tracto genitourinario, atrofia gástrica, diabetes mellitus, dispositivos protésicos endovasculares, enfermedad renal crónica, enfermedades reumatológica, gastrectomía, hemoglobinopatías, hepatopatía crónica, infección por el VIH, instrumentación del tracto genitourinario, malnutrición, neoplasia maligna, paciente adulto mayor (definido como aquel paciente de 65 años o más), tratamiento inmunosupresor.
2. Elementos directamente asociados al evento clínico objeto de análisis:
 - Bacteriemia por *Salmonella* confirmada

- Serotipo o serovariedad de *Salmonella*
- Prueba de sensibilidad antibiótica (PSA) del espécimen identificado
- Tratamiento antibiótico utilizado

Dado que la muestra a analizar está determinada por la base de datos de registros médicos y el laboratorio, además de los criterios de inclusión o exclusión, no se utilizará ninguna técnica de muestreo, la cual garantice la selección aleatoria de la muestra debido al diseño experimental donde el objeto de estudio es toda la población.

El análisis primario de la información consistirá en la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con la consecuente obtención de la información mediante la aplicación de la hoja de recolección de datos (Anexo 1) para la posterior tabulación de la información.

En cuanto al análisis secundario, se realizará estadística descriptiva básica de las variables, al utilizar elementos como el promedio, la media, la moda y la mediana de las variables cuantitativas acompañadas de histogramas o gráficos. Se contempla el análisis de variables continuas y categóricas, estas últimas expresadas en modo de porcentajes. Para lo anterior se hará uso del programa de computadora Microsoft Excel® del paquete informático Microsoft Office 2013®.

Desde ya, se contempla como eventual sesgo o limitante del estudio la ausencia de información en los expedientes clínicos, la cual afectaría sobre todo a algunas variables cualitativas, lo cual repercutirá directamente en el caso de los promedios reportados y si estos presentaran valores extremos para el resto de los individuos.

RESULTADOS

Se realizó una revisión exhaustiva de los expedientes clínicos seleccionados con base en las listas de pacientes emitidas por la oficina de Registros Médicos y Estadística (REMES), así como por el Laboratorio de Bacteriología del Hospital San Juan de Dios (HSJD). De dicha revisión se logró obtener un total de 20 pacientes quienes cumplieron a cabalidad con los criterios de inclusión y exclusión planteados en el protocolo de investigación.

El grupo de 20 pacientes incluye la totalidad de los individuos en los que se estableció de manera estricta el diagnóstico de septicemia por *Salmonella* en el período de tiempo delimitado para el estudio, por lo que dicho grupo corresponde con la población que es posible estudiar.

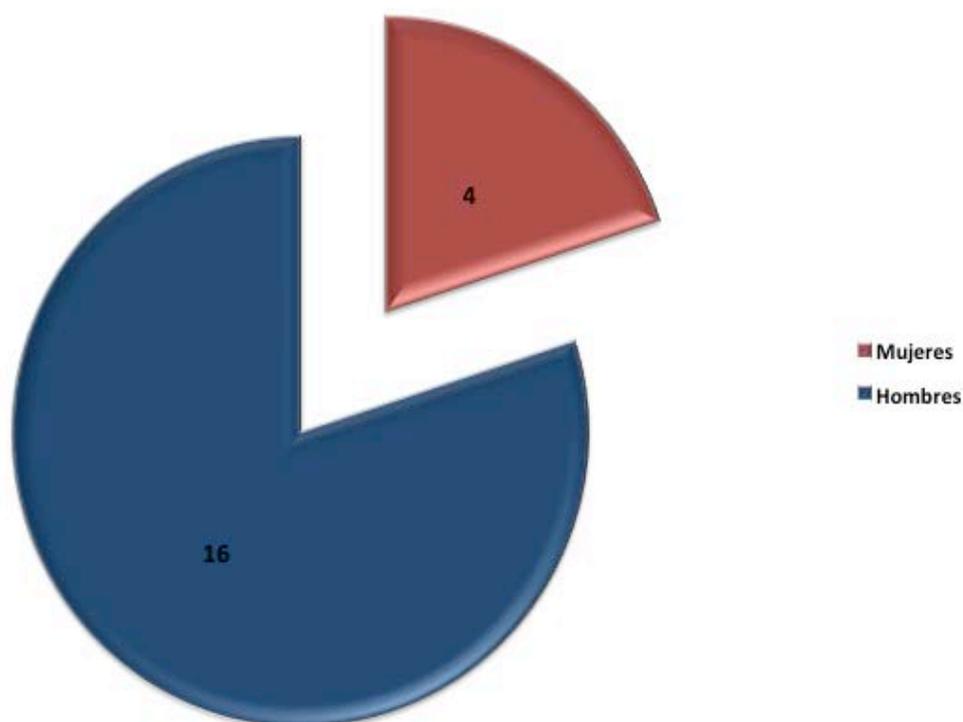
Tabla 4. Características de los pacientes con el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

Total de Pacientes (n=20)		
	n	%
Edad (años)	56 (DE= 25,31)	
Sexo		
Masculino	16	80
Femenino	4	20
Lugar de Procedencia (Cantón)		
Aserrí	1	5
Alajuelita	1	5
Desamparados	5	25
Escazú	2	10
Mora	4	20
Puntarenas	1	5
San José	6	30
Factores de Riesgo		
Fármacos que modifican el pH gástrico	13	65
Adulto mayor	9	45
Diabetes Mellitus	8	40
Enfermedad Renal Crónica	5	25
Patología de vía biliar	4	20
Infección por VIH	4	20
Uso reciente de antibióticos	3	15
Hepatopatía Crónica	3	15
Patologías reumatológicas	2	10
Tratamiento inmunosupresor	2	10
Atrofia gástrica	1	5
Cáncer	1	5
Dispositivos endovasculares	1	5
Gastrectomía parcial o total	1	5
Hemoglobinopatías	1	5

Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

En cuanto a las características desde el punto de vista demográfico, en lo concerniente al sexo de los pacientes, 16 (80%) de ellos eran hombres y 4 (20%) eran mujeres (Tabla 4, Figura 1). El rango de edad de los sujetos se encontraba entre los 17 y los 94 años, con una edad promedio de 56 años y una desviación estándar (DE) de 25,31 años.

Figura 1. Sexo de los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

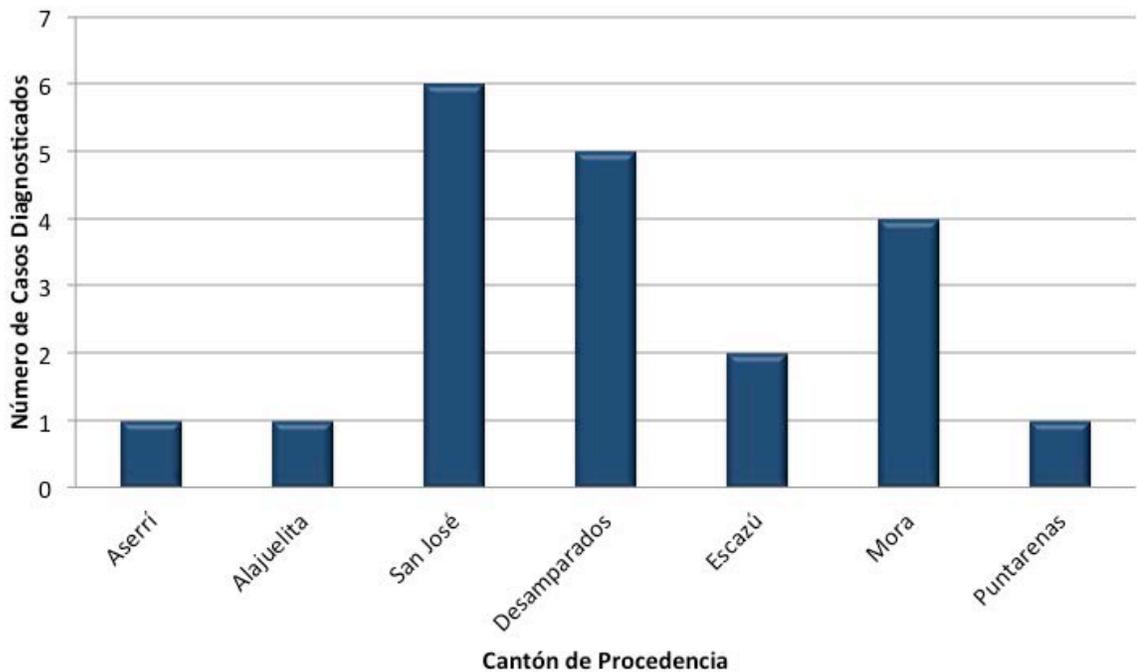


Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social, Tabla 4

En lo que compete al lugar de procedencia: 19 de los individuos (95%) eran habitantes de la provincia de San José; el cantón Central es el lugar de residencia de 6 de ellos (31,57%), seguidos por los cantones de Desamparados y Mora, con un número de 5 (26,31%) y 4 (21,05%) sujetos, respectivamente.

Dentro de la población existió un individuo procedente de la provincia de Puntarenas, específicamente del cantón de Puntarenas (localidad que no pertenece al área de atracción geográfica del HSJD). Ese paciente se ingresó en la Unidad Nacional de Quemados (Tabla 4, Figura 2).

Figura 2. Cantón de procedencia de los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

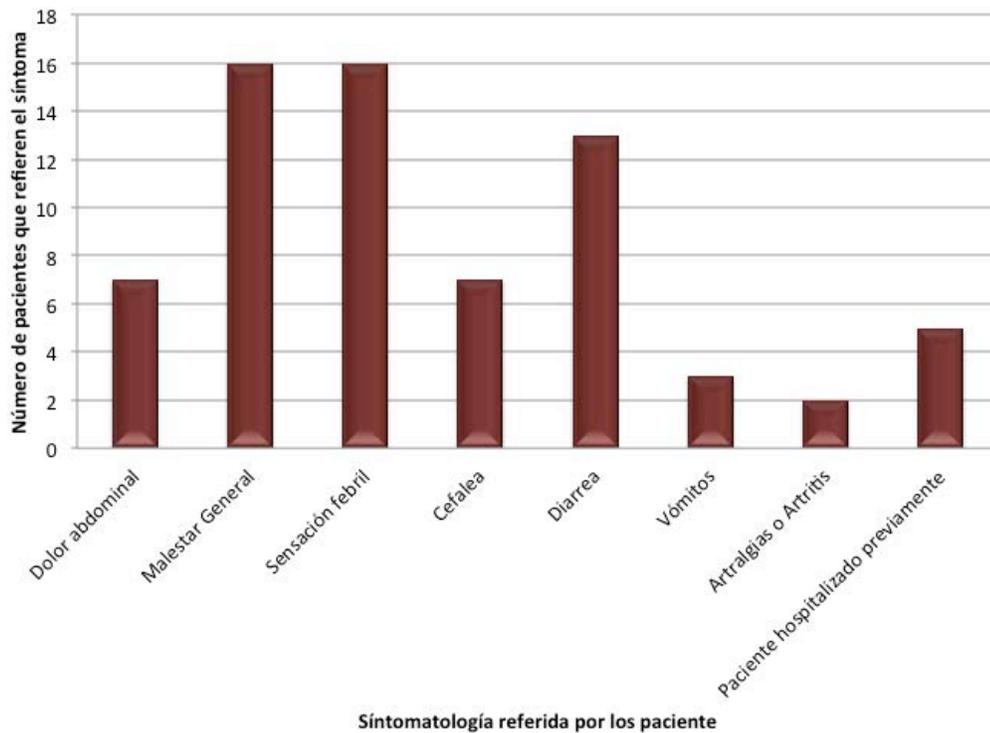
Uno de los elementos que se intentó evaluar fue el índice de masa corporal (IMC) de los individuos; sin embargo, existió la constante limitante de que no se consignaban en el expediente clínico los datos correspondientes al peso y la talla de los pacientes. Dicha variable solamente pudo valorarse en tres personas, los cuales presentaban un IMC de 20,8 kg/m², 24,5 kg/m² y 25,6 kg/m²; con un promedio de 23,2 kg/m².

Al considerar el tiempo transcurrido entre el inicio del cuadro sintomático y la consulta al Servicio de Emergencias Médicas (SEM) del HSJD existió un rango de tiempo que va desde los 2 días hasta los 30 días, con un promedio en 9,33 días (DE= 8,84 días); sin embargo, la mayoría de los pacientes consultaron durante la primera semana tras el inicio de los síntomas. Debe tenerse en consideración que 5 pacientes (25% de la población) ya se encontraban hospitalizados por algún otro motivo al momento de documentarse la septicemia por *Salmonella*.

Tras la revisión de las notas de las valoraciones médicas realizadas en el Servicio de Emergencias o al momento del ingreso a los servicios de hospitalización, se logró identificar cuales síntomas figuraban en el motivo de consulta. Del total de la población, el 80% (16 individuos) referían la historia tanto de sensación febril como de malestar general. En el caso de la diarrea, 13 de los

pacientes (65%) mencionaban este síntoma. Del total de los pacientes, 7 pacientes (35%) asociaban cefalea y dolor abdominal como parte del motivo de consulta. Por último, 3 pacientes (15%) refirieron historia de vómitos y 2 (10%) presentaban algún tipo de sintomatología articular (Figura 3).

Figura 3. Síntomas referidos al momento de la consulta por parte de los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

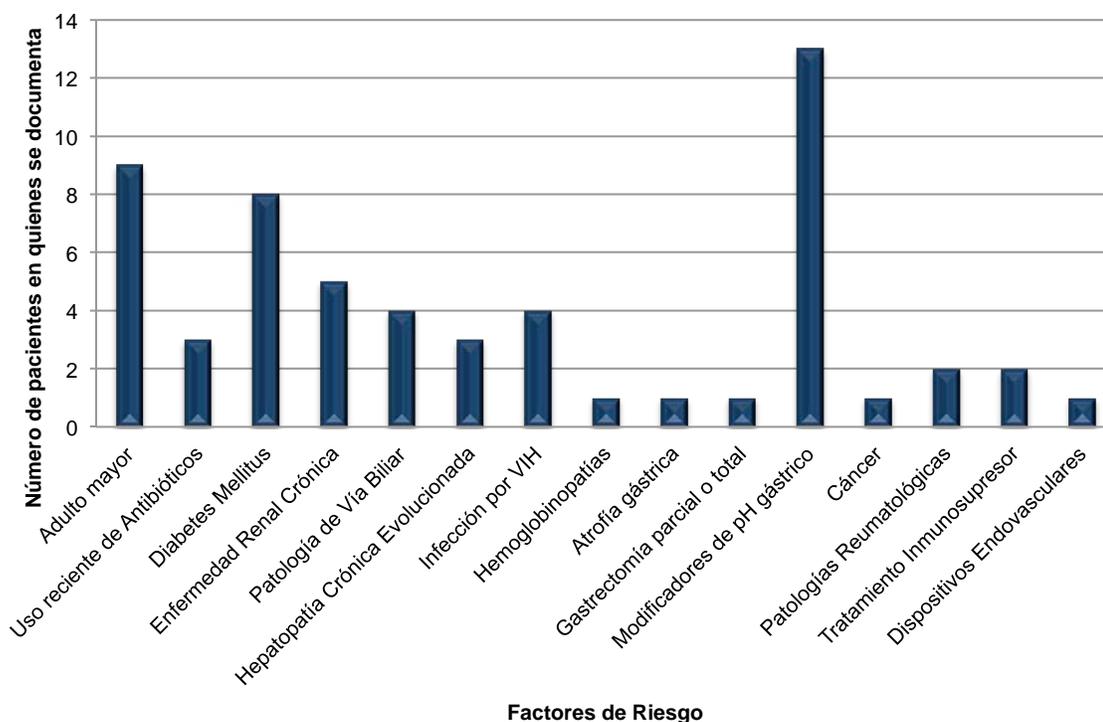
Otra de las variables evaluadas fue la presencia de aquellas condiciones que han sido identificadas en la literatura médica como factores de riesgo para el desarrollo de septicemia por *Salmonella*: el uso de medicamentos modificadores del pH gástrico (bloqueadores del receptor de Histamina tipo 2 o inhibidores de bomba de protones), el hecho de tratarse de un paciente adulto mayor (definido como aquel paciente con una edad igual o mayor a los 65 años) y la presencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM-2); se documentaron como los factores de riesgo más frecuentes, siendo observados en 13 (62,5%), 9 (45%) y 8 (40%) pacientes, respectivamente.

En el caso de la enfermedad renal crónica en estadio V (ERC-V) era parte de las enfermedades concomitantes en 5 de los pacientes (25% de la población). La patología de la vía biliar y la

infección por el VIH en cualquiera de sus estadios fueron hallazgos observados en 4 de los pacientes (20%), en ambos casos. El uso de antibióticos al momento de consignar el episodio clínico, o en las dos semanas anteriores al mismo, fue un dato objetivable en 3 de los pacientes (15%); al igual que la presencia de una hepatopatía crónica, independientemente de su etiología, las enfermedades del tejido conectivo o los síndromes vasculíticos (englobados como “enfermedades reumatológicas”) fueron diagnósticos observados en 2 de los pacientes de la población (10%); lo cual coincide además con el número de pacientes que al momento de documentarse el episodio de septicemia por *Salmonella* se encontraban tomando algún tipo de tratamiento inmunosupresor.

La presencia de atrofia gástrica documentada por endoscopia o el antecedente quirúrgico de una gastrectomía total o parcial; la existencia de alguna neoplasia (sin hacer distinción en la estirpe); el antecedente de hemoglobinopatías y la implantación de dispositivos protésicos endovasculares fueron parte de los factores de riesgo observados en al menos 1 de los pacientes de la población estudiada (5% para cada uno de estas dos situaciones) (Tabla 4, Figura 4).

Figura 4. Factores de riesgo identificados en los pacientes en los que se realizó el diagnóstico de septicemia debida a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

En lo que respecta al examen físico de los pacientes al momento de la valoración médica inicial, en el caso de la temperatura, el promedio fue de 37,95 °C (DE= 0,77 °C).

En cuanto a las variables hemodinámicas, la frecuencia cardiaca promedio fue de 113,5 latidos por minuto (lat/min) (DE= 14,6 lat/min), en tanto la presión arterial sistólica, diastólica y media, presentaron valores promedios de 95,60 mmHg (DE= 12,75 mmHg), 53,45 mmHg (DE= 11,31 mmHg) y 67,8 mmHg (DE= 10,74 mmHg), respectivamente.

Dentro de los análisis de laboratorio considerados como parte de las variables del estudio se incluyen: el conteo total de leucocitos, el porcentaje de neutrófilos, linfocitos y células en banda. Además, se tomaron en consideración los valores de la Procalcitonina (PCT) y proteína C reactiva (Tabla 5).

Tabla 5. Estudios de laboratorio de la valoración médica inicial de los individuos con diagnóstico de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.

	Promedio	DE
Leucocitos (/mm ³)	10482	8300,82
Neutrófilos (%)	62,15	21,67
Linfocitos (%)	15,35	15,44
Bandas (%)	13,55	11,73
Proteína C Reactiva (mg/dl)	10,83*	7,54
Procalcitonina (ng/ml)	31,16*	44,53

(*) Los valores correspondientes a los promedios de la PCT y la proteína C reactiva se calcularon a partir de los resultados obtenidos en aquellos sujetos en quienes se solicitó dicha prueba (8 sujetos en el caso de la PCT y 11 en el caso de la proteína C reactiva), no en la totalidad de los sujetos que se incluyen en el estudio.

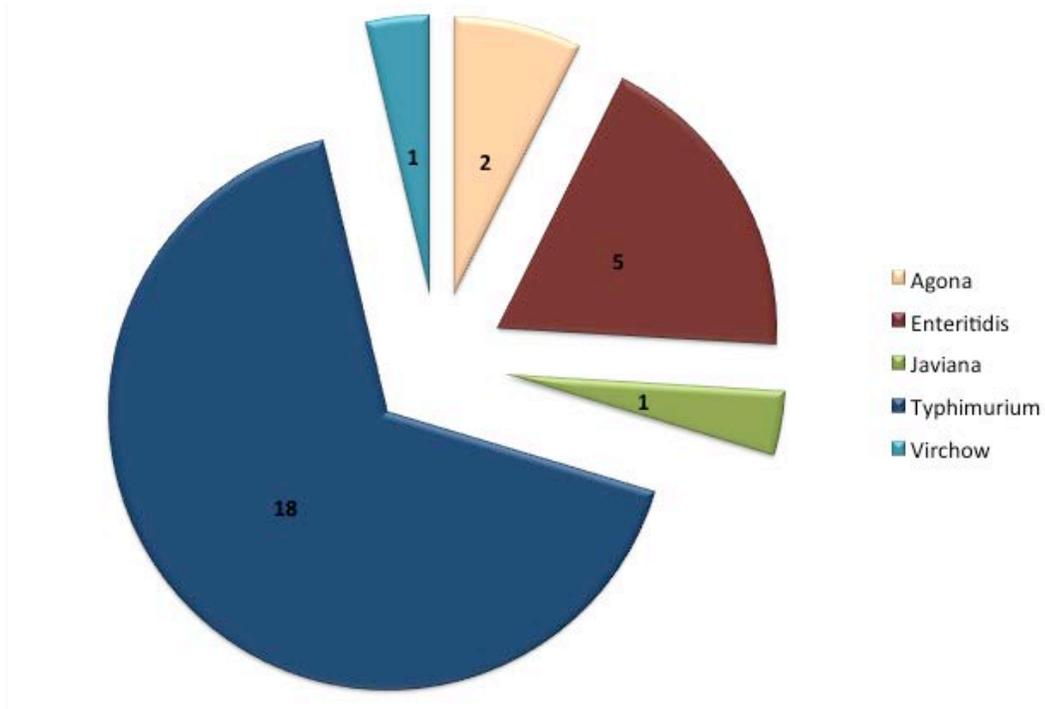
Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

En cuanto a las variables relacionadas con el aislamiento microbiológico, la totalidad de los individuos tuvieron al menos 1 frasco de hemocultivo reportado como positivo por *Salmonella sp.*, lo cual era estrictamente necesario para hacer el diagnóstico de septicemia por *Salmonella*. Las 16,70 horas fue el tiempo promedio de incubación para la positivización de dicho cultivo (DE= 11,30 horas).

Solamente en 7 de los casos se observó la presencia del germen en el segundo frasco del set de hemocultivos y en estos casos el tiempo promedio fue de 30,14 horas (DE= 28,25 horas).

En un único frasco de hemocultivo se reportó de manera concomitante el aislamiento de un patógeno diferente, que fue *Escherichia coli* (*E. coli*).

Figura 5. Serovariedades aisladas en los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Una vez que los cultivos de sangre se reportaron como positivos por *Salmonella sp.* por parte del Laboratorio de Bacteriología, se debió realizar la identificación de la serovariedad en el Centro Nacional de Referencia de Bacteriología (CNRB) del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA).

La totalidad de los aislamientos de *Salmonella*, 27 hemocultivos positivos; se tiene en cuenta los 7 pacientes que presentaron positividad en un segundo frasco de cultivo, correspondían a la especie "Enterica", y a su vez a la subespecie "enterica".

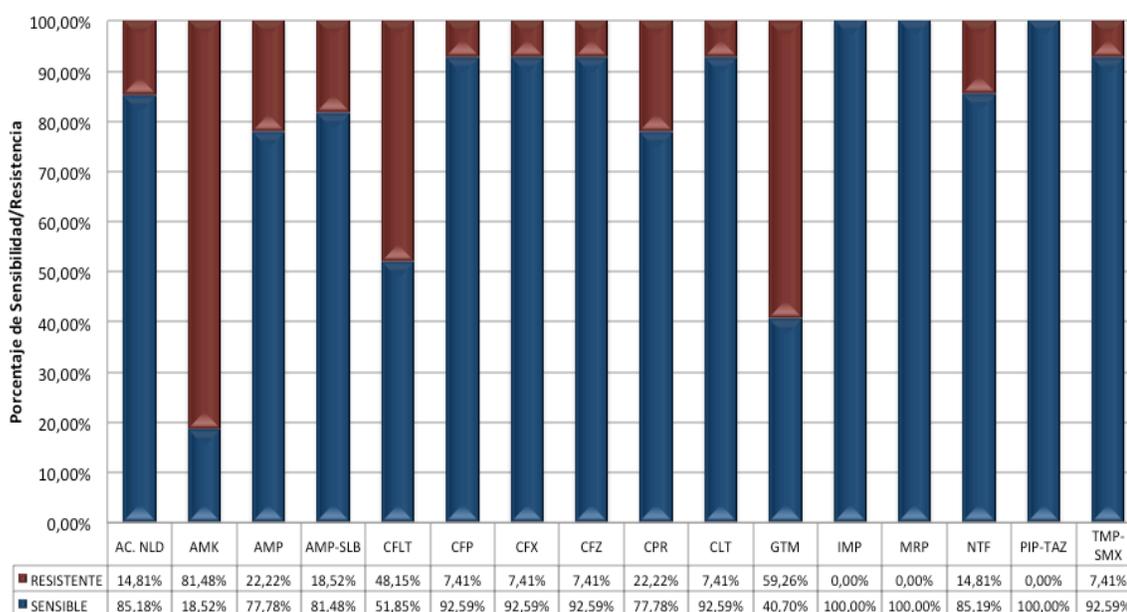
En lo concerniente a los serotipos identificados; los mismos se resumen en la Figura 5.

La sensibilidad o la resistencia de los aislamientos (teniendo en cuenta los 27 aislamientos reportados como positivos por *Salmonella sp.*) ante un antibiótico en particular fue otra de las variables a considerar.

Para definir la condición de sensible o resistente se utilizaron los puntos de corte establecidos por el equipo de identificación automatizada utilizado por el Laboratorio de Bacteriología (VITEK 2®), utilizando como parámetro la CMI ($\mu\text{g/ml}$) reportada para cada uno de los antibióticos que se incluyen PSA.

En la Figura 6 se resume el porcentaje de los aislamientos que resultaron sensibles o resistentes a cada uno de los antibióticos evaluados:

Figura 6. Porcentaje de aislamientos reportados como sensibles o resistentes ante los diferentes antibióticos en los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



AC.NLD: Ácido Nalidixico – AMK: Amikacina – AMP: Ampicilina – AMP-SLB: Ampicilina/Sulbactam – CFLT: Cefalotina – CFP: Cefepime – CFX: Cefotaxime – CFZ: Ceftazidime – CPR: Ciprofloxacina – CLT: Colistina – GTM: Gentamicina – MRP: Meropenem – NTF: Nitrofurantoina – PIP-TAZ: Piperacilina/Tazobactam – TMP-SMX: Trimetoprim/Sulfametoxlazo

Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

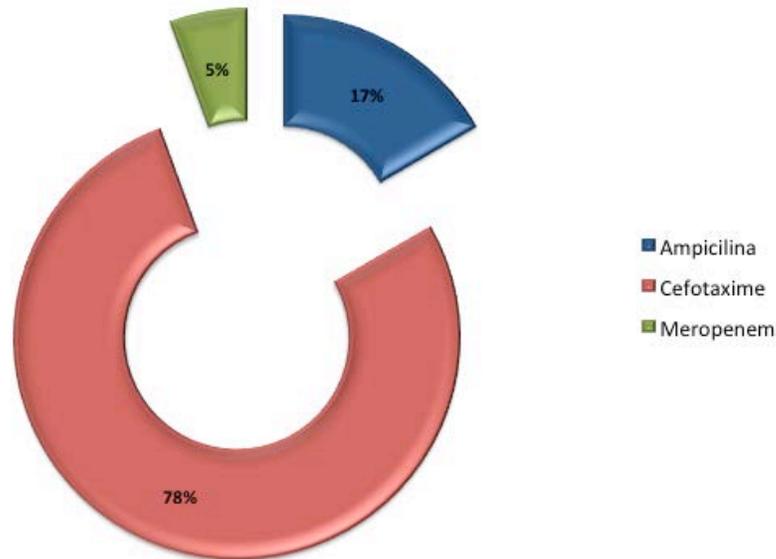
Se consideraron tres elementos dentro del manejo del tratamiento de la septicemia: el antibiótico utilizado como cobertura empírica, la duración indicada para el tratamiento y el resultado de los hemocultivos control realizados tras 72 horas de haberse iniciado la cobertura.

El antibiótico que con más frecuencia se utilizó como cobertura antibiótica empírica fue la Cefotaxima (14 pacientes; 70% de los casos), seguido por la Ampicilina (3 pacientes; 15%) y por último el Meropenem (1 paciente; 5%)(Figura 7).

En 2 de los casos (10%) no se inició cobertura antibiótica.

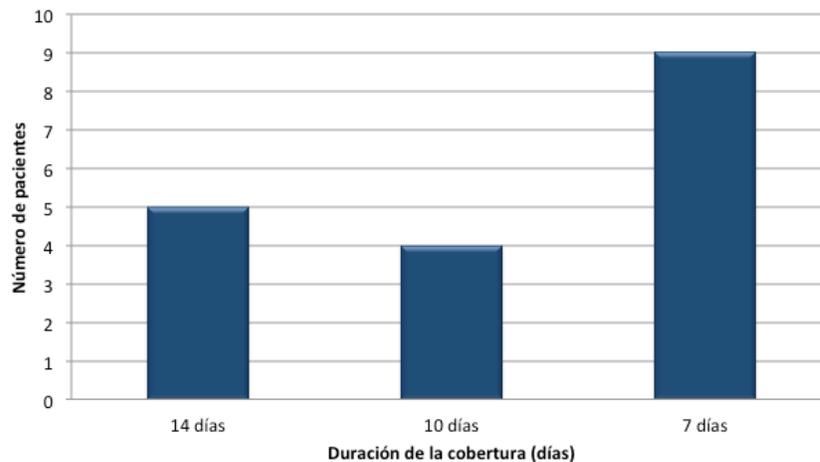
La duración promedio del esquema de tratamiento fue de 9,61 días (DE= 3,05 días), siendo 7 días la duración de la cobertura antibiótica con mayor frecuencia utilizada (en el caso de 9 pacientes); seguida por 14 días en el caso de 5 pacientes y 10 días en los 4 pacientes restantes (Cuadro 8).

Cuadro 7. Antibióticos elegidos como cobertura antibiótica empírica para los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

Cuadro 8. Duración (en días) de cobertura antibiótica utilizada en los episodios de septicemia debido a *Salmonella* en el HSJD en el periodo de febrero del 2012 a marzo del 2015.



Fuente: Servicio de Archivo, Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense del Seguro Social

A la hora de valorar el resultado del control de hemocultivos realizado a las 72 horas de haber iniciado la cobertura antibiótica, dicho estudio solamente se realizó en el 60% de los pacientes (12 pacientes); y fue negativo en 10 de los casos (83,33% de los hemocultivos control obtenidos). En los 2 hemocultivos restantes reportados como positivos; se aisló en uno de los casos *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y en el otro se aisló nuevamente *Salmonella* sp.

Dentro de los hallazgos descritos por la literatura médica ha descrito como complicaciones de las septicemias por *Salmonella*, la única que se documentó en la población de pacientes objeto del presente estudio fue el diagnóstico de osteomielitis en un único caso.

Como última variable, se contempló el reporte realizado por parte del personal médico sobre el aislamiento bacteriológico de *Salmonella*, se tomó como punto de referencia la presencia de la copia de la boleta de vigilancia epidemiológica tipo 01 (VE-01) a nivel del expediente clínico o al menos la indicación de la elaboración de la misma en alguna nota médica durante el internamiento. Dicho elemento solo pudo ser constatado en uno de los pacientes incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

Tal y como se esboza en la metodología de este trabajo de investigación, el mismo pretende realizar una caracterización de los episodios de septicemia por especímenes del género *Salmonella*, esto en el período comprendido entre el mes de febrero del 2012 y el mes de marzo del 2015. Dicha caracterización tomó en cuenta elementos propios de los sujetos en quienes se realizó el diagnóstico, variables relacionadas directamente con el aislamiento microbiológico documentado y por último, factores asociados con el manejo brindado a dicho episodio.

Desde el punto de vista metodológico, al iniciar el proceso de investigación se identificaron dos importantes limitantes. En primer lugar, existe un gran sub-registro de los episodios de septicemia por *Salmonella* como diagnóstico de egreso a nivel de la documentación que se reporta al servicio de REMES del HSJD. Lo anterior queda evidenciado por el hecho de que al solicitar la lista de pacientes con dicho diagnóstico, por un lado el servicio REMES contabiliza únicamente 2 pacientes, mientras que, por otro, la base de datos del Laboratorio de Bacteriología contabiliza 20 pacientes con hemocultivos reportados como positivos por *Salmonella sp.* durante el mismo intervalo de tiempo.

En segundo lugar; en el caso de algunos de los pacientes incluidos en el estudio, los mismos no contaban con la totalidad de los datos requeridos para el análisis de las variables planteadas dentro del protocolo de investigación.

A partir de los puntos antes expuestos, es decir, el número de pacientes y la imposibilidad para contar con la totalidad de los datos requeridos, este estudio desarrolló un análisis descriptivo desde el punto de vista epidemiológico. Por las características de la población, el mismo no tiene el poder estadístico para establecer otro tipo de conclusiones o implicaciones; no obstante, posee gran relevancia dado que establece un marco de referencia en cuanto a la epidemiología de esta clase de patología a nivel del Hospital San Juan de Dios, lo cual hasta la fecha es inexistente, al brindar información valiosa en miras de optimizar el manejo de futuros casos.

A continuación se hará el análisis de las variables objeto del estudio. La primera de ellas es el sexo de los pacientes. La mayor parte de los pacientes corresponden a individuos de sexo masculino (80% de los pacientes); pese a esta clara preponderancia, no se ha descrito previamente que el sexo del individuo sea un factor de riesgo independiente como tal para el desarrollo de septicemia debido a *Salmonella*.⁸⁴ Únicamente se ha documentado una mayor incidencia de este diagnóstico en hombres mayores de 60 años en comparación con mujeres de la misma edad, no obstante esto desde la óptica de algunos estudios de tipo meramente descriptivo y con poco peso desde el punto de vista estadístico. En la población del actual estudio, de los 10 individuos con una edad mayor o

igual a 60 años, 8 de ellos son del sexo masculino, lo cual sería un elemento coincidente con los datos obtenidos de esos estudios mencionados.⁹²

En lo que compete a los grupos etarios afectados, los pacientes catalogados como adultos mayores (65 años o más) correspondían al 45% de la población, pues la edad avanzada es un elemento claramente establecido por la literatura como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Salmonella*. Los pacientes ancianos están en riesgo particular de bacteriemia y sepsis debido a múltiples factores como: enfermedades crónicas concomitantes, inmunosenescencia, la desnutrición, la realización de procedimientos que ameritan la instrumentación (del tracto genitourinario por ejemplo) y la institucionalización.⁸⁷

Dentro de los elementos de la respuesta inmune que se modifican con la edad y se hacen patentes en el adulto mayor se encuentran: Disminución de Linfocitos T “naive”, decremento de la respuesta citotóxica asociada a linfocitos T y células asesinas naturales (*natural killers*, NK), disminución de la proliferación de linfocitos B y T, producción de interleucina 2 (IL-2) disminuida, deterioro de la respuesta de hipersensibilidad retardada, y hay además menor producción de anticuerpos de alta afinidad. Por último, existe alteración en la capacidad para establecer la respuesta inmune asociada a los Tlr, componente que tiene un papel preponderante en la respuesta innata, y la cual se encuentra claramente descrita en las infecciones por *Salmonella*.⁹⁰

En el caso de los pacientes menores de 65 años, en su mayoría presentaban alguna condición mórbida predisponente relacionada, las cuales se analizarán más adelante.

Al partir del hecho de que la desnutrición proteico calórica (DPC) se ha establecido como un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por *Salmonella*. Los pacientes desnutridos son más propensos a las infecciones por microorganismos intracelulares. Los defectos en la inmunidad mediada por células, la función de los macrófagos y los mecanismos no específicos de defensa del huésped juegan un papel en el fracaso de los pacientes con DPC para contener el proceso infeccioso y establecer una respuesta febril adecuada. Esta disminución en la respuesta febril puede estar dada por la incapacidad de los macrófagos del huésped para producir interleucina 1 (IL-1).⁶⁴

Debido a todo lo anterior, se planteó el utilizar el IMC como un parámetro objetivo y fácilmente cuantificable para evaluar dicho riesgo; no obstante, los datos de peso y talla solamente se consignaban en 3 de los expedientes clínicos; por lo que la información correspondiente con este punto no tiene significancia estadística. Para los 3 individuos, el promedio de IMC fue de 23,20 Kg/m² (DE= 2,51 Kg/m²), con base en lo cual ninguno se ubica ni siquiera en el rango de bajo peso de acuerdo con los parámetros aceptados mundialmente para población adulta.⁶⁴

Desde el punto de vista demográfico asociado a los procesos infecciosos por *Salmonella*, se piensa en los países en vías de desarrollo como aquellos que son predominantemente afectados por esta patología; aseveración de la que no escapa la región de Centroamérica y Costa Rica consecuentemente.¹⁵ Específicamente en relación con la epidemiología de nuestro país, la información emitida por el INCIENSA para el año 2013 revela que la gran mayoría de las infecciones por *Salmonella* fueron documentadas en la provincia de San José, donde los cantones de Desamparados y San José los que más casos registran.¹¹

Los resultados del presente estudio arrojan información que no dista de los datos del INCIENSA. Esto podría estar influenciado por el hecho de que gran parte del área de atracción del HSJD corresponde a la provincia de San José; donde los cantones de Desamparados y San José son los principales lugares de origen para los pacientes de este centro médico. Debido a lo anterior no es de extrañar que estos cantones hayan sido el lugar de procedencia de la mayoría de los pacientes en quienes se realizó el diagnóstico de septicemia por *Salmonella*.

En el caso del paciente procedente de la provincia de Puntarenas, como se dijo antes, este fue atendido en este centro médico debido a que ameritó ser ingresado en la Unidad Nacional de Quemados.

En cuanto a la forma de presentación clínica del proceso infeccioso, se sometieron al proceso de análisis tres elementos primordiales: el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento en que el paciente consultó al SEM del HSJD; en segundo lugar se consideran los síntomas que el paciente aquejó al momento de dicha consulta (con la aclaración respectiva en el caso de aquellos en quienes el cuadro clínico que llevó a la toma de los hemocultivos se presentó encontrándose ya hospitalizado; condición presente en 5 de los pacientes); y por último, se consideraron los parámetros clínicos y de laboratorio determinados en el momento en que se decidió realizar la toma de cultivos de sangre con los cuales se llegó al diagnóstico de la septicemia por *Salmonella*.

Cuando se observa el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente fue valorado en el SEM, el rango de tiempo es sumamente amplio, entre los 2 y los 30 días; con un tiempo promedio que ronda los 7 días. Lo anterior se debe a que el período de incubación de los agentes infecciosos del género *Salmonella* ubicados dentro del grupo de las “no tifoideas” oscila entre las 6 y las 72 horas; no obstante esto se cumple para la enterocolitis asociada a dichos patógenos.^{51, 58}

Las manifestaciones gastrointestinales de este tipo de infecciones pueden tener una duración que ronda desde los 3 días hasta una semana y por lo general son auto-limitadas; sin embargo en el

caso de los pacientes que desarrollan septicemia por *Salmonella*, la duración de los síntomas puede ser tan variable como a partir de las 72 horas y pueden persistir hasta que dicha infección recibe el tratamiento respectivo pues este cuadro tiene un bajo potencial de resolución espontánea.^{51, 58}

La gran variabilidad en la severidad de la presentación clínica (producto de un cúmulo de factores que interactúan entre sí) permite que en algunos de los pacientes hayan consultado tardíamente en comparación con otros sujetos. En este punto además deben someterse a consideración una serie de particularidades dadas en relación a la condición de cada uno de los sujetos.⁵⁸

En cuanto a la sintomatología referida por los pacientes, la presencia de síntomas inespecíficos como el malestar general y la sensación febril fue una constante; seguidos estos por la presencia de síntomas gastrointestinales dentro de los que destacan la diarrea y el dolor abdominal. Al analizar los elementos fisiopatológicos propios de las infecciones por *Salmonella* puede comprenderse este comportamiento observado.

Al ser el tracto gastrointestinal el sitio de entrada preferente para este modelo de infección, se establece una reacción inflamatoria aguda caracterizada por la presencia de neutrófilos, lo cual se asocia a un aumento de la permeabilidad vascular y la necrosis de la capa más superficial del epitelio gastrointestinal, sobre todo a nivel de íleon; lo anterior favorece la aparición de la diarrea acuosa característica y el dolor abdominal concomitante.^{58, 93}

En lo concerniente al cuadro febril, la cefalea, el malestar general, los vómitos y en general la presencia de síntomas constitucionales; los mismos responden al proceso inflamatorio agudo ya mencionado, esto debido a que la respuesta inmunológica ante las infecciones por *Salmonella* involucran elementos tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adquirida, abarcando tanto la inmunidad celular como la humoral. Existe producción de una gran variedad de citoquinas y mediadores inflamatorios que se sintetizan a nivel de la mucosa gastrointestinal y de las células inflamatorias como consecuencia de la presencia de antígenos bacterianos entre los cuales destaca el LPS, junto con otros determinantes antigénicos expresados a nivel de la pared bacteriana.⁷⁰ Estas citoquinas estimulan la aparición de la respuesta febril en el paciente. Se considera que el sustrato fisiopatológico de los otros síntomas extra-gastrointestinales mencionados responden a este mismo mecanismo. Si bien es cierto, esta sintomatología general puede presentarse en los cuadros gastrointestinales asociados a *Salmonella*, es aun más prevalente en aquellos pacientes en quienes se diagnostica una septicemia como tal.^{58, 30}

En el caso de la sintomatología articular, esta tiene un sustrato fisiopatológico complejo y probablemente no se encuentra totalmente dilucidado en la literatura médica. Las bacterias

entéricas como *Salmonella* se vuelven localmente invasivas, esto permite a los antígenos bacterianos entrar en la circulación sistémica, lo cual se asocia a una reacción inmunológica a nivel articular.^{25, 58}

Se cree que la Invasión microbiana es más eficiente o persistente en aquellos pacientes quienes expresan el antígeno leucocitario humano B27 (*Human leukocyte antigen*, HLA- B27); esto a partir del estudio de otras patologías que expresen también el HLA-B27, como la espondilitis anquilosante. Se ha teorizado que el aumento de la permeabilidad intestinal provoca y mantiene la inflamación articular, dado que se establece una reacción cruzada entre componente bacterianos y elementos articulares, mediada fundamentalmente por linfocitos T citotóxicos.²⁵

Debido a que las septicemias por *Salmonella* se presentan en pacientes que tienen alguna condición predisponente que constituye un factor de riesgo. El elemento más prevalente dentro de los factores de riesgo de la población de estudio correspondió al uso de fármacos modificadores del pH gástrico. El ácido gástrico propicia un ambiente con un pH menor de 4; se sabe que esto confiere un efecto bactericida y un mecanismo de barrera para el acceso de las bacterias hasta la mucosa. El uso de fármacos que aumentan el pH gástrico por arriba de 4, favorecen la supervivencia de incluso el 50% de las poblaciones bacterianas localizadas en este sitio anatómico.⁶

Además de lo anterior, se plantea que el uso de inhibidores de bomba de protones genera alteraciones de la flora bacteriana residente de la mucosa gástrica, favoreciendo de esta manera la colonización ascendente por parte de bacterias de la mucosa intestinal, lo cual desemboca en un incremento en la frecuencia de las infecciones intestinales. En una revisión sistemática durante el año 2011 se observó una asociación entre las infecciones por *Salmonella* y el tratamiento con inhibidores de bomba de protones; no obstante este hallazgo solo se constató en dos estudios de casos y controles, donde los riesgos relativos oscilaban entre 4,2 y 8.3. También se encontró en estos estudios una asociación más pequeña entre el uso de los antagonistas de los receptores H2 y la infección entérica por *Salmonella* y otros patógenos.^{6, 71}

Al retomar uno de los elementos involucrados en el caso de los modificadores del pH gástrico, la modificación de la flora bacteriana normal es un factor predisponente para el modelo de infección abordado en este estudio; dicha alteración también puede observarse en aquellos sujetos que estuvieron expuestos en las últimas semanas (incluso en las últimas 4 semanas) a tratamiento antibiótico como Cefalosporinas de tercera generación, Quinolonas y Clindamicina.¹⁶ Por tal razón, el uso previo de antibióticos se incluyó como uno de los factores de riesgo identificables para el desarrollo de infecciones por *Salmonella* y específicamente de septicemias; pues el mismo se observó en 3 de los pacientes de la población.

Los mecanismos relacionados con la diabetes mellitus y el desarrollo de infecciones por *Samonella* incluyen dos elementos primordiales: la disminución de la acidez gástrica en pacientes diabéticos y una neuropatía autonómica del intestino delgado que reduce la motilidad intestinal y prolonga el tiempo de tránsito gastrointestinal.³⁸ Debido a lo anterior, la diabetes mellitus ocupa el tercer lugar en importancia dentro de los factores de riesgo identificados en el presente estudio; superado por la edad avanzada (más de 65 años) como el segundo factor de riesgo en orden de importancia.

La hipoclorhidria e incluso aclorhidria es una condición que puede observarse en los individuos mayores de 65 años y es uno de los factores de vulnerabilidad asociado con el aumento del riesgo en estos pacientes para desarrollar infecciones por *Salmonella*. Esta condición lleva a un cambio en el entorno ácido-base a nivel gástrico de alguna manera emula lo que se presenta también en pacientes gastrectomizados o con gastrectomía parcial, además de aquellos sujetos en quienes se documenta atrofia gástrica importante en estudios endoscópicos.⁹ Estos dos factores antes mencionados (el antecedente de gastrectomía o la evidencia de atrofia gástrica en estudios endoscópicos) figuran dentro de las condiciones de riesgo en la población estudiada.

En el caso de la enfermedad renal crónica, y sobre todo en estadios avanzados, constituye una condición predisponente para el desarrollo de procesos infecciosos con mayor frecuencia y severidad en comparación con sujetos que carezcan de esta patología. La inmunosupresión inherente a la enfermedad renal crónica es una condición multifactorial, involucrando componentes tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adquirida.⁴⁸

En el caso de la inmunidad innata, hay disminución de los mecanismos de señalización asociados al reconocimiento de patrones bacterianos, hay una producción ineficiente de citoquinas pro-inflamatorias que modulan la respuesta ante un agente infeccioso; y en lo que compete al componente celular, existe una reactividad disminuida por parte de los monocitos y un deterioro en la capacidad bactericida de los neutrófilos. A nivel de la inmunidad adquirida, los linfocitos T tienen alteraciones en sus mecanismos de activación, existe una disminución en el número de linfocitos B, y además de lo anterior, existen anomalías en el proceso de presentación antigénica.⁴⁸

Dentro del gran espectro que comprende la inmunosupresión, en este trabajo se analizan como factores de riesgo: el diagnóstico previo de infección por el VIH, la presencia de alguna neoplasia, la existencia de una enfermedad reumatológica asociada y el uso de fármacos inmunosupresores.

En lo que atañe a los pacientes infectados con el VIH, se debe partir del hecho de que los agentes pertenecientes al grupo de *Salmonella* no tifoideas constituyen el agente etiológico más frecuente de las septicemias adquiridas en la comunidad tanto en países en vías de desarrollo como en los desarrollados. La incidencia de las infecciones por *Salmonella* en este subgrupo de pacientes ha

disminuido con la instauración del tratamiento antirretroviral (TARV). De los cuatro sujetos portadores del VIH, 3 de ellos tenían un conteo de linfocitos T CD4+ igual o menor a 200/μl, el conteo de CD 4+ disminuido fue el principal determinante para el aumento del riesgo de bacteriemias por *Salmonella* en estos pacientes.⁴⁷ Solamente uno de estos pacientes presentaba un conteo de CD4+ superior a 200/μl y se encontraba recibiendo TARV, pero contaba con el factor de riesgo adicional del uso de fármacos modificadores del pH gástrico .

En el caso de la presencia de una neoplasia maligna, el cáncer genera un ambiente propicio para el desarrollo de procesos infecciosos, y entre en ellos se encuentran las infecciones por *Samonella*. Existe la teoría de que el cáncer propicia un entorno de tolerancia inmunológica mediante la producción de citoquinas con acción anti-inflamatoria (factor transformador del crecimiento tipo beta, IL-10, prostaglandina E2) que interfieren con la actividad de las células presentadoras de antígenos y la activación de los linfocitos T. Esta condición de tolerancia inmunológica busca favorecer la proliferación celular tumoral y la posibilidad de desarrollar metástasis; sin embargo, de forma colateral este ambiente inmunológico favorece los procesos infecciosos en el paciente.⁵⁰

En el caso de los pacientes con enfermedades del tejido conectivo, síndromes vasculíticos, trastornos auto-inflamatorios y otras entidades catalogadas generalmente como reumatológicas; estos también exhiben una propensión al desarrollo de procesos infecciosos. Quizás la enfermedad más representativa de este grupo es el lupus eritematoso sistémico (LES).^{58, 81}

Se ha encontrado que factores de riesgo para la infección propios del LES incluyen: la presencia de enfermedad activa; depresión de la inmunidad mediada por células y por anticuerpos específicos; déficit en la capacidad de opsonización dada por el complemento, en especial por C3; complicaciones como la uremia o la hemólisis; y pueden tener asplenia funcional. Todos estos factores en conjunto propician la aparición de procesos infecciosos en estos pacientes.⁸¹

En el caso de este estudio, se logró documentar la presencia de un paciente con diagnóstico de LES, pero además, uno de los pacientes presentaba un síndrome vasculítico que no se logró clasificar de manera definitiva, el cual asociaba ya datos de enfermedad renal crónica, siendo esta además un factor de riesgo independiente para las septicemias por *Salmonella* como ya se discutió antes.

En el contexto de pacientes con LES y otras enfermedades con un sustrato autoinmune o al menos con un componente inflamatorio determinante; entra a jugar la utilización de fármacos inmunosupresores como un factor de riesgo para el desarrollo de septicemias por *Salmonella*.¹⁰ En

la población analizada, el fármaco que figura en más oportunidades es los esteroides sistémicos, específicamente la Prednisona en una dosis de al menos 20 mg por día; asociada en una oportunidad a Ciclofosfamida y en el otro caso con Hidroxicloroquina.

En el caso de los glucocorticoides, los mismos son ampliamente conocidos por su actividad antiinflamatoria e inmunosupresora asociada tanto a los mecanismo génicos clásicos como a mecanismos no génicos que también se han propuesto. A través de estos cambios, los glucocorticoides inhiben la síntesis, liberación o acción de citoquinas y otros mediadores que promueven la respuesta inflamatoria o inmune. Es producto de lo anterior que se considera el uso de glucocorticoides como un factor de riesgo para el desarrollo de procesos infecciosos por *Salmonella* y otras entidades.^{10, 76} No existe un punto de corte claro para la dosis de Prednisona requerida para incrementar el riesgo; pero si está claro que a mayor dosis es probable exista un mayor grado de inmunosupresión y en consecuencia mayor riesgo de procesos infecciosos. Para algunos otros modelos de infección como la afección pulmonar por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*), se plantea que una dosis de al menos 20 mg por día de Prednisona (o su equivalente para otro glucocorticoide), incrementa el riesgo de infección de forma significativa; en el caso de *Salmonella* no hay un dato concreto.^{59, 76}

Con respecto a los otros fármacos utilizados, la Ciclofosfamida es un agente alquilante que tiende a utilizarse como un “ahorrador de esteroides” por su efecto predominantemente en la inmunidad celular. No hay mayor descripción en la literatura médica del uso de Ciclofosfamida como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de infecciones por *Salmonella*, dado que de forma usual se utiliza en asociación con glucocorticoides, tal y como sucedió en la paciente de este estudio que se encontraba en tratamiento con Ciclofosfmda.⁵⁴

En lo concerniente al la Hidroxicloroquina, este fármaco antimalárico se ha asociado con múltiples mecanismos que podrían explicar su acción inmunosupresora, sin que se haya dilucidado a ciencia cierta cuál o cuáles de ellos son realmente relevantes. Se ha descrito interfiere en la actividad lisosomal al incrementar el pH dentro de dichas organelas; además se plantea que en el caso de infecciones por *Salmonella* este fármaco puede afectar el proceso de presentación antigénica y por lo tanto afectaría la respuesta asociada a linfocitos T CD4+, la cual tiene gran importancia en este modelo de infección bacteriana.²⁸

En lo correspondiente a las hemoglobinopatías como un factor de riesgo para infecciones por *Salmonella*, en el caso de este estudio se suscitó lo que tiende a ser la asociación clásica o al menos la más frecuente dentro de este grupo de pacientes: la relación entre la drepanocitosis, infección por *Salmonella* y aún más, la presencia de una complicación como lo sería el desarrollo de osteomielitis aguda por *Salmonella*.^{7, 26}

Los pacientes con drepanocitosis tienen una susceptibilidad extraordinaria para el desarrollo de infecciones por microorganismos no encapsulados como *Salmonella*, se considera esto un fenómeno determinado por múltiples mecanismos. Desde el punto de vista gastrointestinal, la oclusión vascular favorece la presencia de infartos a nivel de la mucosa gastrointestinal, lo que propicia la trasudación de bacterias hacia el torrente sanguíneo.²⁶

Aparte del compromiso anatómico del sistema retículo endotelial, existe un compromiso funcional, la fagocitosis de los productos de descomposición de glóbulos rojos reduce la capacidad de los macrófagos para ingerir y matar *Salmonellas*. Existe también una capacidad de opsonización disminuida en estos pacientes, conjuntamente con los niveles de complemento. Los infartos a nivel esplénico también son otro factor condicionante planteado en estos pacientes. Todos estos mecanismos antes citados, junto a otros que probablemente aun no se dilucidan generan un aumento en el riesgo para el desarrollo de bacteriemias por *Salmonella* en los pacientes drepanocíticos.^{7, 26}

Como ya se dijo previamente, en el caso en particular de la paciente con drepanocitosis, se documentó osteomielitis como una complicación metastásica de la septicemia. Con respecto a la osteomielitis por *Salmonella*, esta es una entidad que prácticamente se delimita a pacientes con drepanocitosis y es aun más frecuente durante la infancia.³

Se cree que la cavidad medular de los huesos largos o tubulares es el sitio donde se gesta el proceso fisiopatológico de esta entidad, lo cual está relacionado con la predisposición ya conocida de la médula ósea de los pacientes con drepanocitosis para desarrollar infecciones por *Salmonella*. Incluso se describe una relación entre la entidad clínica y algunas serovariedades en particular, especialmente: *S. typhimurium* y *S. enteritidis*, las cuales por lo general son las asociadas con este tipo de complicación.^{3, 19}

En el caso particular de la paciente drepanocítica, la serovariedad documentada fue *Javiana*, cuya relación particular con casos de osteomielitis no está bien descrita. No se documentaron en este grupo de pacientes otras complicaciones metastásicas o supurativas de las que la literatura médica describe en relación con las septicemias por *Salmonella*.

Como último factor de riesgo analizado, las bacterias de la especie *Salmonella* tienen la capacidad de adherirse a dispositivos protésicos o injertos, por lo que la presencia de estos es un factor predisponente para el desarrollo de septicemias por estos microorganismos en particular. Este fue el caso de uno de los sujetos analizados, el cual era portador de una prótesis aórtica por el antecedente de una aneurisma de aorta abdominal. Este tipo de complicaciones se vuelven aun

más importantes en la medida que *Salmonella* también podría favorecer complicaciones vasculares que lleven a la necesidad de dispositivos de este tipo.⁴

Una vez analizado el comportamiento de las variables clínicas asociadas al episodio clínico sugestivo de bacteriemia, se observa que dichos parámetros no distan de los mostrados y esperables en un proceso séptico de etiología bacteriana: aumento de la temperatura corporal el cual se traduce como la presencia de fiebre; además de cambios desde el punto de vista hemodinámico, es decir, taquicardia, disminución de la presión arterial en relación a la disminución de las resistencias vasculares periféricas, aunado a la disminución del volumen circulante efectivo; y sin poder descartar de plano la afección de la contractilidad miocárdica en el contexto de sepsis severa e incluso de choque séptico como ocurrió en el caso de algunos de los individuos analizados.⁴⁹

Con respecto a la frecuencia cardíaca específicamente, siempre se ha hablado de la bradicardia paradójica como un hallazgo orientador para el diagnóstico de la infección por *Salmonella*. Ese comportamiento de la frecuencia cardíaca se asocia específicamente a la fiebre tifoidea como tal, es decir la infección por *S. typhi*, y no es un rasgo que sea claramente reproducible en las infecciones por *Salmonellas no tifoideas*. Siendo que los aislamientos realizados en el presente estudio corresponden a patógenos del grupo de las *Salmonella no tifoideas*, esto puede explicar la ausencia de la bradicardia paradójica en estos pacientes.^{43, 65}

En cuanto a los parámetros de laboratorio, clásicamente se describe la presencia de leucocitosis que ronda los 11000 a 12000/mm³, este es un número cercano al observado para el promedio de la población estudiada 10482/mm³ (DE= 8300,82); existiendo siempre una tendencia a la neutrofilia y presencia de un porcentaje de células en banda que oscila entre el 10% y 15% (alrededor del 13% en la población analizada).^{15, 83} Como último punto de los parámetros de laboratorio, se consideraron los valores de la proteína C reactiva y la procalcitonina (PCT) como reactantes de fase aguda.

Cuando se revisa la literatura médica en relación a los valores observados para la PCR en este tipo de infección, por lo general se observan elevaciones moderadas de dicho parámetro, situándose en el rango de 6 a 10 mg/dl, lo cual coincide bastante bien con lo reportado por el presente estudio (10,83 mg/dl). Estos valores superan a los observados en el caso de los pacientes que no asocian bacteriemia, si no solamente una gastroenteritis, esto de acuerdo con la literatura médica respecto al tema.⁶⁸

La PCT es una herramienta cada vez más utilizada en el manejo de los pacientes con procesos infecciosos; dicho parámetro se ha analizado en el contexto de las infecciones por *Salmonella* y el

comportamiento descrito es que en la mayoría de los casos de las infecciones por *Salmonella*, incluso en las septicemias como tal, no es esperable ver una elevación significativa en este marcador de sepsis, encontrándose usualmente valores que se encuentran entre 0,5 y 4,0 ng/ml.⁽⁶⁰⁾ El valor promedio observado en la población objeto de estudio supera por mucho este rango; encontrándose un valor promedio por arriba de 30 ng/ml.

Respecto a las causas de una elevación tan importante de la PCT, debe tenerse en consideración que al menos 2 de los pacientes de la población se definieron como pacientes con un choque séptico, por lo que podría explicar el motivo de valores de PCT alrededor de 100 ng/ml en ambos pacientes; además no fue posible analizar dicho parámetro en todos los individuos de la población pues en el caso de muchos de ellos la prueba no fue solicitada lo que a su vez aumenta el impacto de esos valores elevados en el cálculo del promedio.

En lo concerniente al diagnóstico microbiológico de los episodios de septicemia por *Salmonella*, existía la premisa de que todos los pacientes debían tener de manera estricta al menos uno de los dos frascos de hemocultivo reportados como positivos por *Salmonella sp.* para poder ser catalogados como septicemia y esto se cumplió en el 100% de los pacientes. No obstante, la positividad del segundo frasco de hemocultivo apenas alcanza un porcentaje cercano al 30%. Dentro de los factores influyentes en la disminución de la sensibilidad de este método diagnóstico, quizás la más fácil de identificar es la inoculación de un volumen de sangre menor al recomendado en el frasco de hemocultivo, ya que la cantidad ideal de sangre es de al menos 10 ml por cada frasco de hemocultivo que se introduce en el equipo automatizado que se utiliza en el Laboratorio de Bacteriología (VITEK 2®).⁵⁶

El tiempo promedio para la positivización del hemocultivo rondó las 16 horas de incubación (“tiempo para positividad”), solamente en el caso de 3 de los pacientes dicho tiempo fue de 10 horas o menos; lo que se cataloga en la literatura médica como un rápido tiempo para positividad y a su vez se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad en relación al proceso infeccioso; siendo esto cierto para algunos otros patógenos y modelos de infección descritos en la literatura consultada, pero no fue un fenómeno reproducible en el caso de las septicemias por *Salmonella*.⁵⁵

Cuando se analizan específicamente los especímenes aislados en esta población, se observa que todas pertenecen a la especie *Enterica* y a la subespecie entérica. Las serovariedades de mayor importancia en cuanto a frecuencia *Typhimurium* y *Enteritidis* (franco predominio de la primera de estas) y en menor cantidad *Agona*, *Javiana* y *Virchow*.^{57, 58}

El patrón anterior no resulta para nada sorprendente cuando se tiene claro que tanto a nivel mundial como a nivel nacional las 2 serovariedades predominantes son las mismas que en el presente estudio; esto para todos los aislamientos y para los aislamientos en sangre específicamente. Cuando se analizan las causas que podrían explicar este comportamiento se han planteado una serie de factores contribuyentes como por ejemplo los mecanismos de virulencia propios del patógeno; la repercusión de la interacción entre el hospedero y el patógeno sobre la respuesta inflamatoria que se establece en respuesta a la infección; y además de lo anterior, los potenciales mecanismo de resistencia frente a los antibacterianos utilizados como tratamiento.¹⁷

Dentro de los factores de virulencia que se han establecido como relevantes en el caso de *S. typhimurium*, para explicar su preponderancia dentro de las serovariedades aisladas, se sugiere que existe una combinación de factores específicos: la presencia de genes plasmídicos de virulencia, la estructura de la superficie celular, la composición de la flagelina y la expresión de las islas patogenicidad. Incluso, se mencionan que algunos subtipos específicos de *S. typhimurium* (específicamente la ST313) se asocian a mecanismo aun más específicos como por ejemplo una menor activación del inflamósoma, menor muerte de bacteriana asociada a la activación macrófagos dependiente de Caspasa 1 y, además, una liberación de IL-1 beta disminuida.^{57, 58}

Uno de los puntos más importantes dentro del análisis lo constituye la caracterización del perfil de sensibilidad de los aislamientos ante los diversos antibióticos disponibles para el manejo de las septicemias por *Salmonella*, esto en el contexto mundial de incremento en la resistencia bacteriana a los antimicrobianos, lo cual es un problema creciente.⁸² Es importante aclarar que para efectos del análisis, la condición de “sensible” o “resistente” se definió con base en los puntos de corte establecidos en los reportes de las pruebas de sensibilidad antibiótica emitidos por el Laboratorio de Bacteriología del centro hospitalario donde se realizó el presente estudio.

Dentro de los grupos de antibióticos analizados, los Aminoglicósidos son aquellos a los que los aislamientos mostraron resistencia de manera más frecuente, al alcanzar incluso el 80% de los aislamiento esa condición frente a la Amikacia y un poco menos en el caso de la Gentamicina.^{34, 89}

La resistencia con respecto a este tipo de antibióticos en el caso de los microorganismos del género *Salmonella* están dados predominantemente por mecanismos enzimáticos, particularmente los mecanismo de acetilación mediado por la acción de acetiltransferasas denominadas como *aac*; de las cuales existen descripciones extensas de diferentes subtipos que conferirán mayor resistencia ante algunos Aminoglicósidos en comparación con otros. Según esta condición, es inapropiado pensar en estos fármacos como una alternativa de manejo como monoterapia en el caso de este aislamiento; ya que se trata de una bacteriemia y en algunos casos incluso con datos

de sepsis severa o choque séptico, escenario en el cual la monoterapia con Aminoglicósidos no está indicada.^{34, 89}

Los Beta-lactámicos son el más extenso grupo de antibióticos con el que contamos dentro del arsenal terapéutico, y diversos mecanismos de resistencia han sido dilucidados en relación con estos fármacos. En primer lugar aquellos que se valen de la expresión de beta-lactamasas. En el caso de las Aminopenicilinas y las Aminopenicilinas asociadas a inhibidores de beta-lactamasas, así como en el caso de las cefalosporinas de primera generación; los mecanismos de resistencia son dependientes predominantemente de la expresión de beta-lactamasas de espectro ampliado (BLEA) y de manera aun más específica gracias a la expresión de la enzima TEM-1 ya sea en una tasa de producción normal o en un estado de sobreproducción de la misma, lo que en este último caso permite el desarrollo de resistencia a la asociación Ampicilina-Sulbactam.^{10, 57, 73}

Tanto para la Ampicilina como para la Ampicilina-Sulbactam; la resistencia ronda el 20% o menos incluso, por lo que aun son alternativas terapéuticas en tanto la PSA así lo indique; sin que sean una recomendación respaldada por la evidencia en caso de definir una cobertura empírica.^{10, 57, 73}

Solamente uno de la totalidad de los aislamientos exhibió un perfil de sensibilidad frente a la Cefotaxima, Ceftazidima y Cefepima que resulta compatible con una beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE), pues en diversos estudios previos se ha demostrado la capacidad de *Salmonella* para expresar BLEE de los tipos SHV-1 y CTX-M por ejemplo. Partiendo de lo anterior, no es de extrañar la frecuencia con que la Cefotaxima se utiliza como cobertura empírica para este modelo de infección. Dentro de este grupo de antibióticos no se documentó como tal la presencia de aislamientos con un perfil de sensibilidad compatible con la expresión de una beta-lactamasa del grupo C o AmpC, que el caso de *Salmonella* y otras enterobacterias no es extraño en la actualidad.^{18, 29, 33}

Por último, no se observaron aislamientos con resistencia a los carbapenémicos como el grupo de Beta-lactámicos con un mayor espectro de acción, esto pese a que en diversas latitudes se ha descrito el hallazgo de *Salmonellas* que expresan beta-lactamasas de tipo PSE-1 y OXA, las cuales se pueden asociar a resistencia a los Carbapenémicos; esto además de la asociación con mecanismos mediados por impermeabilidad o por bombas de eflujo de fármacos. Tampoco hay evidencia de resistencia ante Piperacilina Tazobactam, lo cual es muy comprensible por ser este un fármaco de uso menos frecuente que otros betalactámicos a nivel del HSJD, y aun más en este centro hospitalario en particular donde su disponibilidad de momento es muy limitada.^{18, 29, 33}

Las Quinolonas son uno de los grupos farmacológicos que mayor interés despiertan en la llamada “era de la resistencia antibiótica”, pues constituyen una alternativa terapéutica excelente ante

múltiples agentes infecciosos con la posibilidad de utilizar la vía enteral para su administración, no obstante se ha convertido en un arma de doble filo dado que favorece su uso inadecuado lo cual genera una creciente incidencia en la condición de resistencia ante los fármacos de esta familia; representados en el presente análisis por el Ácido Nalidíxico y la Ciprofloxacina (haremos mención a esta última por ser la que está disponible como alternativa terapéutica actualmente).^{77, 94}

Cuando se revisa la prevalencia de cepas de *Salmonella* resistentes a la acción de las Quinolonas, la misma era de incluso un 30 al 35% en la década de los noventa y empezó a incrementarse a partir de ese momento, alcanzando tasas de resistencia de hasta un 60% en el caso de algunas sepa de la serovariedad Enteritidis.^{54, 77}

Partiendo del mecanismo de acción de las Quinolonas, el cual está mediado por sus efectos sobre las girasas y las topoisomerasas bacterianas y algunos otros elementos necesarios para una adecuada replicación del material genético; es posible entender que la mutación de genes asociados a estos blancos terapéuticos son los que con mayor frecuencia confieren resistencia ante estos fármacos; se citan en la literatura médica mutaciones a niveles de los genes *gyrA*, *gyrB*, *parC* y *parE*.^{74, 94}

Además de lo anterior, cada vez se vuelve más importante la expresión de bombas de eflujo, las cuales disminuyen la concentración intracelular del fármaco, lo cual afecta claramente su eficacia y en ocasiones puede asociarse además a una disminución en la permeabilidad de la membrana bacteriana externa para este tipo de fármacos.⁹⁴

Cabe resaltar que algunos de los mecanismos enzimáticos asociados a la resistencia contra los aminoglicósidos acarrear consigo la condición de resistencia ante la acción de las Fluoroquinolonas, esto aplica tanto para *Salmonella* como para otros bacilos Gram negativos. Si se compara la tasa de resistencia observada en nuestro estudio, la misma es menor que los valores descritos en diversas publicaciones donde la misma alcanza cifras de hasta el 50% o más.^{33, 41, 74}

La Polimixina E o Colistina, al igual que las otras polimixinas, es un antibiótico bactericida que actúa a nivel de las membranas celulares causando su disrupción por un efecto surfactante; tiene acción contra microorganismos Gram negativos; y a nivel del HSJD se utiliza sobre todo en infecciones por *P. aeruginosa* resistentes a los Carbapenémicos. Es una alternativa en el manejo de las infecciones por *Salmonella* al tratarse de un bacilo Gram negativo también.^{77, 94}

Llama la atención en el presente estudio la presencia de un aislamiento que resultó ser resistente a la acción de este fármaco de acuerdo con el perfil de sensibilidad reportado por el Laboratorio de Bacteriología. Lo anterior, si bien es cierto no es la norma en el perfil de resistencia de *Salmonella*,

es un hallazgo que resulta cada vez menos extraño, porque diversos mecanismos adquiridos de resistencia han sido descritos para bacilos Gram negativos frente a la Colistina; esto sobre todo para *Acinetobacter baumannii* y *S. Typhimurium*. Por lo general, estas bacterias se valen de mecanismos como la modificación de la composición del LPS, expresión de bombas de eflujo, modificación de la expresión de la cápsula bacteriana y la expresión de proteínas de membrana que afectan la actividad de la Polimixina E.^{77, 94}

La resistencia observada tanto para el TMP-SMX como para la Nitrofurantoína se presenta en muy poco de los aislamientos documentados; y si bien es cierto no son coberturas usuales utilizadas en el contexto de bacteriemias por *Salmonella* (a diferencia de los cuadros gastrointestinales); la resistencia de las cepas de *Salmonella* no tifoidea ante este tipo de antibióticos no parece ser algo que constituya un problema real en la población analizada.²⁹

Al analizar la forma en que se manejaron los episodios de septicemia por *Salmonella* descritos en la población de este estudio; se observa que cada uno de ellos fue manejado optando por una política de inicio de cobertura empírica basada en monoterapia con un agente bactericida: Ampicilina, Cefotaxima e incluso Meropenem en el menor porcentaje de los casos; lo cual coincide con el comportamiento terapéutico sugerido a nivel de las publicaciones consultadas donde se plantea que el tratamiento de la bacteriemia por *Salmonella* generalmente se lleva a cabo con un solo fármaco bactericida, por ejemplo Ampicilina o una Cefalosporina de tercera generación o una Quinolona.^{44, 58}

Sin embargo, sí debe considerarse que esta inclinación absoluta a la monoterapia se observó de incluso en aquellos casos en los que había franco compromiso hemodinámico u otros criterios de severidad; donde de acuerdo con la literatura las infecciones que amenazan la vida deben ser tratadas con tanto una cefalosporina de tercera generación y una Fluoroquinolona (conjuntamente) hasta que se conozcan las susceptibilidades de los agentes antimicrobianos. Además de lo anterior, tampoco se observa en la práctica de desescalar el espectro de cobertura antibiótica con base en el reporte de sensibilidad antibiótica del aislamiento efectuado.^{44, 58}

Con respecto a la duración de la cobertura antibiótica, lo que se propone (de acuerdo con la revisión bibliográfica) como una pauta terapéutica adecuada es un esquema de tratamiento extendido durante 10 a 14 días; y esto en el caso de que los resultados de los cultivos de sangre no sean persistentemente positivos, y si no hay ninguna sospecha de foco endovascular, o cualquier otro dato que oriente a que se trata de una bacteriemia complicada.^{44, 58}

En el grupo de pacientes analizados, de quienes llegaron a recibir tratamiento antibiótico, solamente el 50% lo tuvo por un período que se encontraba entre 10 y 14 días; el resto fueron

tratados por 7 días o al menos esa fue la indicación inicial para el tratamiento (algunos no llegaron a cumplir ni siquiera ese período porque fallecieron antes), esto se mantuvo incluso para aquellos pacientes infectados por HIV incluyendo aquellos que presentaban conteos de CD4+ de 50/mm³ o menos, donde la literatura incluso plantea la posibilidad de extender la terapia antimicrobiana por un periodo tan largo como 4 a 6 semanas utilizando una alternativa enteral, sin que esto realmente esté validado y tenga clara evidencia de beneficio en cuanto a la disminución de recaídas en este grupo de pacientes inmunocomprometidos.^{44, 58}

Como parte del seguimiento y de los parámetros necesarios para hablar de una adecuada evolución de la septicemia con el tratamiento implementado, debe realizarse la toma de hemocultivos control a las 72 horas de haber iniciado la cobertura antibiótica, tal y como se hace para otros modelos de infección, esto para descartar la presencia de una bacteriemia persistente. Esto se cumplió solamente en 12 de los 20 pacientes incluidos en el estudio, sin que queden claras las razones por las que dicha medida no se aplicó en la totalidad de los pacientes analizados. En uno de los casos en los que sí se realizó hemocultivos control fue posible aislar nuevamente *Salmonella sp.*; y se complementó en ese momento el estudio del paciente con un ecocardiograma y tomografía de abdomen, sin que se haya documentado en ese contexto datos compatibles con endocarditis o con alguna otra complicación endovascular (o de alguna otra naturaleza) que pudiese explicar la persistencia del aislamiento del microorganismo en los cultivos control.^{31, 44, 58}

En cuanto al último punto de las variables analizadas, tal y como se mencionó en el apartado de resultados, solamente se documentó la elaboración de la boleta VE-01 en 1 de los casos analizados. En Costa Rica la salmonelosis, la fiebre tifoidea (*S. typhi*) y paratifoidea (*S. paratyphi* A, B, C) son enfermedades de notificación obligatoria individual. Lo anterior de conformidad con el Reglamento de Vigilancia de la Salud vigente (Decreto Ejecutivo No. 37.306-S, La Gaceta, 22/10/2012). Sin embargo, ni la septicemia debida a *Salmonella* (objeto de estudio de esta investigación) ni las infecciones localizadas por *Salmonella* (artritis, enfermedad renal túbulo-intersticial, meningitis, neumonía, osteomielitis) están incluidos en el decreto de Enfermedades de notificación obligatoria, por lo que no se debe llenar la boleta VE-01. No obstante, todas las anteriores sí son objeto de la vigilancia basada en laboratorio, por lo que los aislamientos deben ser referidos al CNRB para su correspondiente serotipificación y vigilancia de la resistencia a los antibióticos, tal y como procedió en la totalidad de los casos el Laboratorio de Bacteriología del Hospital San Juan de Dios.¹¹

CONCLUSIONES

- Existe un sub-registro importante del diagnóstico de septicemia por *Salmonella* a nivel del Hospital San Juan de Dios.
- La mayor parte de los individuos en los que se diagnostica un bacteriemia por *Salmonella* en el Hospital San Juan de Dios provienen de los cantones de San José y Desamparados en la provincia de San José, lo cual coincide con lo reportado por el INCIENSA.
- La mayor parte de los pacientes consultan durante la primera semana tras el inicio de los síntomas, lo más frecuente fueron los síntomas inespecíficos como malestar general y sensación febril, seguido posteriormente por síntomas gastrointestinales como diarrea.
- El factor de riesgo más prevalente que se logró identificar es el uso de fármacos modificadores del pH gástrico (antagonistas H2 o inhibidores de bomba de protones). En el segundo y tercer lugar en cuanto a frecuencia, se encontró el hecho de tratarse de un paciente un adulto mayor (pacientes mayores de 65 años) y el diagnóstico de diabetes mellitus, respectivamente.
- El cuadro clínico observado en los pacientes coincide con la presentación clínica esperable para un proceso infeccioso de manera general, es decir con tendencia al aumento de la temperatura sin que el promedio de esta variable cumpla con el criterio para ser catalogada como fiebre; además con taquicardia, hipotensión, leucocitosis con bandemia y elevación de los reactantes de fase aguda. El hallazgo “clásico” de bradicardia paradójica mencionado en la literatura médica, no es un elemento identificable en este estudio, lo cual puede estar relacionado con el hecho de que ninguno de los episodios analizados estuvo en relación a *S. typhi*.
- Las serovariedades más prevalentes en los episodios de bacteriemia por *Salmonella* documentadas en esta población son *S. typhimurium* y *S. enteritidis*, lo cual es congruente con los datos reportados a nivel nacional por el INCIENSA y a nivel mundial de acuerdo con reportes de la Organización Mundial de la Salud.
- La sensibilidad de los especímenes aislados en la población objeto de estudio, es adecuada ante cualquiera de las alternativas terapéuticas que la literatura consultada plantea como cobertura empírica en el contexto de una bacteriemia por *Salmonella* (Cefalosporinas de tercera generación, Quinolonas o Carbapenémicos). Una posibilidad de tratamiento es el espectro de cobertura utilizando Ampicilina en la medida que la PSA así lo indique y en caso

de que el paciente no presente datos de choque séptico. Los Aminoglicósidos por diferentes motivos no son el grupo farmacológico de elección para tratar este tipo de cuadros infecciosos.

- La duración de la cobertura antibiótica para las bacteriemias por *Salmonella* en la población estudiada en muchas ocasiones (hasta el 50% de los casos) es menor a la recomendada por la literatura médica en la práctica clínica, lo cual puede repercutir en un pronóstico menos favorable para la evolución del proceso infeccioso y, por tanto, habiendo de esta manera un mayor riesgo de complicaciones metastásicas o supurativas y de muerte.
- Los hemocultivos de control a las 72 horas tras haber iniciado el tratamiento antibiótico, en el caso de las bacteriemias por *Salmonella*, no se realizan en todas las ocasiones pese a que es una recomendación frecuente en la literatura médica, dadas las múltiples complicaciones que pueden desarrollarse y generar una bacteriemia persistente que solo sería constatable mediante la realización de dichos hemocultivos.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES:

Limitaciones

- Al igual que con muchas otras patologías, existe un sub-registro del reporte que se realiza de las mismas al servicio de REMES en el momento que el paciente se egrese. Esto repercute de manera negativa en la posibilidad de tener acceso a la totalidad de los pacientes que realmente presentaron dicho diagnóstico, lo que a su vez limita la posibilidad de desarrollar un adecuado proceso de investigación en relación a dichas patologías.
- En el caso de muchos de los pacientes no se consignan elementos básicos de la historia clínica y el examen físico, como lo serían por ejemplo el peso y la talla de los pacientes. El carecer de dicha información imposibilita utilizar el IMC como una forma de ilustrar el estado nutricional de dichos pacientes y establecer si existe una relación de dicho estado con la presencia de una condición mórbida determinada.
- Debido a la imposibilidad de tener acceso a información de los cultivos previos al año 2012, esto devenido de limitantes propias del equipo de cómputo que contiene la base de datos del Laboratorio de Bacteriología, no fue posible obtener la información correspondiente a un mayor período para el presente estudio.

Recomendaciones

- A todas luces debe mejorarse el proceso de registro de los diagnósticos de egreso de los pacientes, donde en la documentación correspondiente el médico tratante, de la forma más estricta posible, se corrobore que los diagnósticos de egreso reflejen las patologías por las cuales el paciente se encontró hospitalizado.
- Debe velarse porque tanto los médicos como el personal afín, consignen en el expediente la totalidad de la información correspondiente a la historia clínica y el examen físico en sus aspectos más esenciales; así como detalles más específicos en la medida que cada caso en particular lo amerite; esto con el fin de tener información que permita establecer comparaciones entre aquellos pacientes en los que se sospeche o se confirme un diagnóstico en particular.
- Deben establecerse protocolos de abordaje, donde se homogenice la utilización de aquellos estudios de laboratorio y gabinete que sean útiles para definir el manejo inicial de los pacientes

con una patología o síndrome clínico en común; lo cual a su vez permita utilizar dichos elementos como parámetros de seguimiento individual y de comparación entre los pacientes cuyo diagnóstico sea el mismo.

- La cobertura antibiótica implementada de manera empírica debe responder a las recomendaciones realizabas con base en la evidencia clínica disponible en la literatura médica; por lo que no deben utilizarse Aminopenicilinas de forma empírica, si no solamente en caso de que la PSA del aislamiento realizado y la condición clínica particular de cada paciente lo permitan. A su vez, debe intentarse desescalar el espectro de la cobertura antibiótica en todos los casos que los parámetros recién mencionados lo permitan; esto con el objetivo de prevenir el desarrollo de resistencia antibiótica y el agotamiento de líneas terapéuticas sin que esto esté realmente justificado.
- La duración de la cobertura antibiótica debe establecerse al menos por el período mínimo recomendado por la literatura médica para las septicemias por *Salmonella*: es decir por al menos 10-14 días y de ahí en adelante prolongarse según sea el caso particular del paciente; pues se observó en la mitad de los casos de este estudio que la duración del tratamiento fue menor.
- Debe realizarse el control estricto de los hemocultivos tras las 72 horas de tratamiento antibiótico, esto con el fin de confirmar o descartar la presencia de un bacteriemia persistente y en ese caso realizar los estudios complementarios pertinentes.
- Por las características de esta investigación, existen muchas variables que solo fueron mencionadas o analizadas de manera general, y cada una por sí misma merece ser evaluada de forma específica y más extensa, como el comportamiento de dichas variantes en el tiempo; como lo sería por ejemplo el perfil de sensibilidad antibiótica. Con base en lo anterior, debe valorarse la realización de investigaciones dirigidas a cada uno de estos elementos de forma concreta con la premisa de valorar su impacto como tal en el proceso fisiopatológico, diagnóstico y tratamiento de las septicemias por *Salmonella*.

REFERENCIAS

1. Abbott, S. (2012) *Increase in Extraintestinal infections caused by Salmonella enterica subspecies II–IV*. Emerging Infectious Diseases, 18, 637-639.
2. Abuhasna, S. (2012) *Non-typhoidal Salmonella group D bacteremia and urosepsis in a patient diagnosed with HIV infection*. Journal of Global Infectious Diseases, 4, 216-219.
3. Anand A.J. y Glatt E. (1994) *Salmonella osteomyelitis and arthritis in sickle cell disease*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 24, 211–221.
4. Baddour L., et al. (2003) *Nonvalvular cardiovascular device–related infections*. Circulation, 108, 2015–2031.
5. Bassetti, M., et al. (2010) *Disseminated Salmonella paratyphi infection in a rheumatoid arthritis patient treated with Infliximab*. Clinical Microbiology and Infection, 16, 84–85.
6. Bavish, C., et al. (2011) *Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 34, 1269–1281.
7. Booth C., et al. (2010) *Infection in sickle cell disease: A review*. International Journal of Infectious Diseases, 14, e2—e12.
8. Bradley, S. y Kauffman, C. (1988) *Effect of protein malnutrition on Salmonellosis and fever*. Infection and Immunity, 56, 1000-1002.
9. Buchin, P. (1980) *Salmonella infections and hypochlorhydria*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2, 133-138.
10. Cabrera R., et al. (2004) *Mechanism of Resistance to Several Antimicrobial Agents in Salmonella Clinical Isolates Causing Traveler's Diarrhea*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 48, 3934–3939.
11. Centro Nacional de Referencia de Bacteriología. (2013) *Informe de vigilancia basada en laboratorio: Salmonella, Costa Rica*.
12. Chai, S.J., et al. (2012) *Salmonella enterica Serotype Enteritidis: Increasing incidence of domestically acquired infections*. Clinical Infectious Diseases, 54, 488–497.
13. Chen, P.L., et al. (2013) *A simple scoring algorithm predicting vascular infections in adults with non-typhoid Salmonella bacteremia*. Clinical Infectious Diseases, 55, 194–200.
14. Chen, P.L., et al. (2007) *Extraintestinal focal infections in adults with nontyphoid Salmonella bacteraemia: predisposing factors and clinical outcome*. Journal of Internal Medicine, 261, 91–100.
15. Cook G.C. (2014). *Manson's Tropical Diseases*. Edición 7. Londres, Inglaterra. WB Saunders Limited Company.
16. Crum C. N. (2008) *Salmonellosis and the GI Tract: More than just peanut butter*. Current Gastroenterology Reports, 10, 424–431.

17. De Freitas Neto OC. (2010) *Sources of human non-typhoid salmonellosis: a review*. Revista Brasileña de Ciencia Avícola, 12(1), 1-11.
18. De Toro M., et al. (2011) *Genetic characterization of the mechanisms of resistance to amoxicillin/clavulanate and third-generation cephalosporins in Salmonella enterica from three Spanish hospitals*. International Microbiology, 14(3),173-181.
19. De Torregrosa M., et al. (1960) *Association of Salmonella-caused osteomyelitis and sickle-cell disease: Report of three cases*. Journal of the American Medical Association, 174(4), 354-356.
20. Deng, Z., et al. *Genomic epidemiology of Salmonella enterica serotype Enteritidis based on population structure of prevalent lineages*. Emerging Infectious Diseases, 20(9), 1481-1489.
21. Dennis, L.K. et al. (2011) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edición 18. Nueva York, Estados Unidos de Norteamérica. Editorial Mcgraw-hill.
22. Dhanoa, A. y Fatt, Q.K. (2009) *Non-typhoidal Salmonella bacteraemia: Epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 8, 15.
23. Dhanoa, A., Fatt, Q.K. (2009) *Non-typhoidal Salmonella bacteraemia: Epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 8(15), 1-7.
24. Dunne, E., et al. (2000) *Emergence of domestically acquired Ceftriaxone-resistant Salmonella infections associated with AmpC b-lactamase*. Journal of the American Medical Association, 284(24), 3151-3156.
25. Dworkin, M., et al. (2001) *Reactive arthritis and Reiter's síndrome following an outbreak of gastroenteritis caused by Salmonella enteritidis*. Clinical Infectious Diseases, 33(10), 10–14.
26. Elbashier, A., et al. *Salmonella as a causative organism of various infections in patients with sickle cell disease*. Annals of Saudi Medicine, 23(6), 358-362.
27. Finocchi, A., et al. (2014) *Chronic granulomatous disease presenting with Salmonella brain abscesses*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 33, 525–528.
28. Fox R. (1993) *Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug*. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 23, 82-91.
29. Frye JG. y Jackson C.R. (2013) *Genetic mechanisms of antimicrobial resistance identified in Salmonella enterica, Escherichia coli, and Enterococcus spp. isolated from U.S. food animals*. Frontiers in Microbiology, 23(4), 135.
30. Galofré J., et al. (1994) *Analysis of factors influencing the outcome and development of septic metastasis or relapse in Salmonella bacteremia*. Clinical Infectious Diseases, 18(6), 873-878.
31. Gasem MH., et al. (2003) *Persistence of Salmonellae in blood and bone marrow: randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and chloramphenicol treatments against enteric fever*. Antimicrobial Agents Chemotherapy, 47(5), 1727-1731.

32. Gerada, J., et al. (2013) *Infectious aortitis in a liver transplant recipient*. American Journal of Transplantation, 13, 2479–2482.
33. González F. y Araque M. (2013) *Association of transferable quinolone resistance determinant qnrB19 with extended-spectrum β -Lactamases in Salmonella GIVE and Salmonella Heidelberg in Venezuela*. International Journal of Microbiology, 2013, 1-6.
34. Gordon MA., et al. (2008) *Epidemics of invasive Salmonella enterica serovar enteritidis and S. enterica Serovar typhimurium infection associated with multidrug resistance among adults and children in Malawi*. Clinical Infectious Diseases, 46(7), 963-969
35. Gordon, M. (2008) *Salmonella infections in immunocompromised adults*. Journal of Infection, 56, 413-422
36. Grassla G. y Finlay B. (2008) *Pathogenesis of enteric Salmonella infections - Part 1*. Current Opinion in Gastroenterology, 24, 22–26.
37. Grassla, G.A y Finlaya, B. (2008) *Pathogenesis of enteric Salmonella infections - Part 2*. Current Opinion in Gastroenterology, 25, 28–32.
38. Greenberg T., et al. (1991) *Diabetes mellitus - a newly described risk factor for infection from Salmonella enteritidis*. BMC Infectious Diseases, 164(3), 538-541.
39. Grisaru-Soen, M., et al. (2004) *Risk factors for development of non-typhoid Salmonella bacteremia*. Clinical Pediatrics, 43, 825-829.
40. Groisman, E. y Mouslim, C. (2000) *Molecular mechanisms of Salmonella pathogenesis*. Current Opinion in Infectious Diseases, 13, 519-522.
41. Gunell M., et al. (2009) *Mechanisms of resistance in non-typhoidal Salmonella enterica strains exhibiting a non-classical quinolone resistance phenotype*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53(9), 3832–3836.
42. Higgins, P., et al. (2011) *Prior Helicobacter pylori infection ameliorates Salmonella Typhimurium-induced colitis: mucosal crosstalk between stomach and distal intestine*. Inflamm Bowel Disease, 17, 1398–1408.
43. Hoffner R., et al. (2000) *Emergency department presentations of typhoid fever*. Journal of Emergency Medicine, 19(4), 317–321
44. Hohmann, E. (2001) *Nontyphoidal Salmonellosis*. Clinical Infectious Diseases, 32, 263-269
45. Hsu, R.B., et al. (2003) *Risk factors for primary bacteremia and endovascular infection in patients without acquired immunodeficiency syndrome who have non-typhoid salmonellosis*. Clinical Infectious Diseases, 36, 829–34
46. Hsu, R.B. y Lin, F.Y. (2008) *Non-typhoid Salmonella infection in heart transplant recipients*. The American Journal of the Medical Sciences, 336(5), 393–396.
47. Hung, C., et al. (2007) *Risk of recurrent non-typhoid Salmonella bacteremia in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy and an increasing trend of fluoroquinolone resistance*. Clinical Infectious Diseases; 45, 60-67.

48. Kato, S., et al. (2008) *Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 3, 1526-1533.
49. Kenzaka T., et al. (2013) *Importance of vital signs to the early diagnosis and severity of sepsis: Association between vital signs and sequential organ failure assessment score in patients with sepsis*. Internal Medicine, 51, 871-876.
50. Kim, R., et al. (2006) *Cancer immunosuppression and autoimmune disease: beyond immunosuppressive networks for tumour immunity*. Immunology, 119, 254-264.
51. Klochko, A., et al. (2015) *Salmonellosis Clinical Presentation: History, Physical, Causes*. Medscape.
52. Lee, C.H., et al. (2009) *Humoral immune responses inhibit the antitumor activities mediated by Salmonella enterica serovar Choleraesuis*. Journal of Immunotherapy, 32, 376-388.
53. Li, C.W., et al. (2012) *Non-typhoidal Salmonella bacteremia among adults: An adverse prognosis in patients with malignancy*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 45, 343-349.
54. Liberman A., et al. (2008) *Mecanismos moleculares de acción de algunas drogas inmunosupresoras*. Medicina, 68, 455-464.
55. Lin HW., et al. (2014) *Time to positivity in blood cultures of adults with nontyphoidal Salmonella bacteremia*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 14, 1182-1184.
56. Ling TK., et al. (2001) *Evaluation of VITEK 2 rapid identification and susceptibility testing system against gram-negative clinical isolates*. Journal of Clinical Microbiology, 39(8), 2964-2966.
57. López F., et al. (2012) *Salmonella typhimurium general virulence factors: A battle of David against Goliath?*. Food Research International, 45, 842–851.
58. Mandell G.L., et al. (2015). *Principles and practice of Infectious Diseases*. Filadelfia, Estados Unidos de Norteamérica. Churchill Livingstone.
59. Maskell N., et al. (2003) *Asymptomatic carriage of Pneumocystis jiroveci in subjects undergoing bronchoscopy: a prospective study*. Thorax, 58, 594–597
60. Mishra V. y Sorabjee J. (2015) *Procalcitonin levels in salmonella infection*. Indian Journal of Critical Care Medicine. 19(8), 471-473.
61. Mokhtar Arshad, M., et al. (2008) *Epidemiologic attributes of invasive non-typhoidal Salmonella infections in Michigan, 1995-2001*. International Journal of Infectious Diseases, 12, 176-182.
62. Mølbak, K., et al. (2014) *Seroincidence of human infections with non-typhoid Salmonella compared with data from public health surveillance and food animals in 13 European countries*. Clinical Infectious Diseases, 2, 627.
63. Morgan, J. y Laber, D. (2006) *Ceftriaxone-resistant Salmonella septicemia and osteomyelitis in sickle cell disease adults*. Southern Medical, 99(6), 625-627
64. Nuttall, F., et al. (2015) *Obesity, BMI, and health: A critical review*. Nutrition Today. 50(3), 117–128.

65. Ostergaard, L. (1996) *Relative bradycardia in infectious diseases*. Journal of Emergency Medicine, 33(3), 185-191.
66. Parry, C.M. (2003) *Antimicrobial drug resistance in Salmonella enterica*. Current Opinion in Infectious Diseases, 16, 467-472.
67. Parry, C. y Threlfall, E.J. (2008) *Antimicrobial resistance in typhoidal and non-typhoidal Salmonella*. Current Opinion in Infectious Diseases, 21, 531-538.
68. Pen-Yi L., et al. (2000) *C-Reactive Protein in Childhood Non-Typhi Salmonella Gastroenteritis With and without bacteremia*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 19(8), 754-755.
69. Raveendran, R., et al. (2008) *High level ciprofloxacin resistance in salmonella entérica Isolated from blood*. Indian Journal of Medical Microbiology, 26(1), 50-53.
70. Ravindran, R. y McSorley, S. (2005) *Tracking the dynamics of T-cell activation in response to Salmonella infection*. Immunology, 114, 450–458.
71. Reimer, C., et al. (2013) *Safety of long-term PPI therapy*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 27, 443–454.
72. Rodicio, M.R., et al. (2011) *Acquisition of antimicrobial resistance determinants by virulence plasmids specific for nontyphoid serovars of Salmonella enterica*. Reviews in Medical Microbiology, 22, 55–65
73. Ruiz J., et al. (1999) *Mechanisms of resistance to ampicillin, chloramphenicol and quinolones in multiresistant Salmonella typhimurium strains isolated from fish*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 43(5), 699-702.
74. Rushdy AA., et al. (2013) *Contribution of different mechanisms to the resistance to fluoroquinolones in clinical isolates of Salmonella enterica*. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, 17, 431-437.
75. Sánchez-Vargas, Flor M., et al. (2011) *Salmonella infections: An update on epidemiology, management, and prevention*. Travel Medicine and Infectious Disease, 9, 263-277.
76. Schulze T., et al. (2009) *Salmonella osteomyelitis in an immunocompromized patient presenting as a primary lymphoma of the bone*. International Journal of Infectious Diseases, 13, 67-70.
77. Shi Y., et al. (2004) *PhoP-regulated Salmonella resistance to the antimicrobial peptides magainin 2 and polymyxin B*. Molecular Microbiology, 53(1), 229-241.
78. Shimoni, Z., et al. (1999) *Non-typhoid Salmonella bacteremia: Age-related differences in clinical presentation, bacteriology and outcome*. Clinical Infectious Diseases, 28, 822-827.
79. Su, L.H., et al. (2004) *Antimicrobial resistance in non-typhoid Salmonella serotypes: A global challenge*. Clinical Infectious Diseases, 39, 546–51.
80. Tang, T., et al. (2013) *Reviews in Salmonella Typhimurium PhoP/PhoQ two-component regulatory system*. Reviews in Medical Microbiology, 24, 18–21
81. Toto R. L., et al. (2010) *Bacteriemia por Salmonella en pacientes con lupus eritematoso sistémico*. Medicina y Laboratorio, 16, 9-10.

82. Trong T. (2015) *Global Burden of Invasive Nontyphoidal Salmonella Disease, 2010*. Emerging Infectious Diseases, 21, 6-16.
83. Tsai, M-H., et al. (2007) *Non-typhoidal Salmonella bacteremia in previously healthy childrens*. Analysis of 199 Episodes. Pediatric Infectious Disease Journal, 26, 909-913.
84. Varga, C., et al. (2013) *Incidence, distribution, seasonality, and demographic risk factors of Salmonella Enteritidis human infections in Ontario, Canada, 2007–2009*. BMC Infectious Diseases, 13, 212.
85. Varma, J., et al. (2005) *Antimicrobial-resistant non-typhoidal Salmonella is associated with excess bloodstream infections and hospitalizations*. The Journal of Infectious Diseases, 191, 554–561.
86. Weinbergera, M. y Kellerb, N. (2005) *Recent trends in the epidemiology of non-typhoid Salmonella and antimicrobial resistance: the Israeli experience and worldwide review*. Current Opinion in Infectious Diseases, 18, 513–521.
87. Wester, A., et al. (2013) *Age-related differences in symptoms, diagnosis and prognosis of bacteremia*. BMC Infectious Diseases, 13, 346.
88. Yacoub, A., et al. (2014) *Non-typhoidal Salmonella infections in cancer patients*. Infectious Disease in Clinical Practice, 22, 232-234.
89. Yang J., et al. (2015) *Characterization of the invasive, mMultidrug resistant non-typhoidal Salmonella strain D23580 in a murine model of infection*. PLOS Neglected Tropical Diseases, 9(6), 38-39.
90. Yoshikawa, T., et al. (2009) *Infectious Disease in the Aging: A Clinical Handbook*. Nueva Jersey, Estados Unidos de Norteamérica. Humana Press.
91. Yung-Fong, T., et al. (2009) *Prognostic factors and clinical features of non-typhoid Salmonella bacteremia in adults*. Journal of the Chinese Medical Association, 72(8), 408-413.
92. Zaidenstein, R. (2010) *The epidemiology of extraintestinal non-typhoid Salmonella in Israel: the effects of patient's age and sex*. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 29, 1103-1109.
93. Zhang, S., et al. (2003) *Molecular pathogenesis of Salmonella enterica serotype Typhimurium-induced diarrhea*. Infection and Immunity, 71, 1-12.
94. Zhou Z., et al. (2001) *A modifications in polymyxin-resistant Salmonella typhimurium: PMRA-dependent 4-amino-4-deoxy-L-arabinose, and phosphoethanolamine incorporation*. The Journal of Biological Chemistry, 276(46), 43111-43121.
95. Zhou, L. y Pollard, A. (2010) *A fast and highly sensitive blood culture PCR method for clinical detection of Salmonella entérica serovar Typhi*. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 9(14), 1-7.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de Datos

DATOS GENERALES

Sexo H <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	Edad: _____ años	
Lugar de Procedencia:	Provincia:	Cantón:
Talla: _____ cms	Peso: _____ Kgs	IMC: _____ Kg/m2

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Fecha de inicio de los síntomas: ____/____/____		
Síntomas iniciales:		
<ul style="list-style-type: none"> • Sensación Febril <input type="checkbox"/> • Malestar general <input type="checkbox"/> • Cefalea <input type="checkbox"/> • Diarrea <input type="checkbox"/> • Vómitos <input type="checkbox"/> • Artralgias o Artritis <input type="checkbox"/> • Lesiones en piel <input type="checkbox"/> 		
Fecha de Consulta al HSJD: ____/____/____		
Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y la consulta en el HSJD: _____ días		
Tratamiento antibiótico previo en relación al cuadro clínico actual: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>		
Especifique el nombre del antibiótico (s): _____		
Datos clínicos al momento de la consulta		
FC: _____ latidos/minuto	PA: ____/____ mmHg	Temperatura: _____ °C
PCR:	Procalcitonina:	

DATOS BACTERIOLÓGICOS

Fecha de toma de Hemocultivo reportado como Positivo: ____/____/____			
Número de hemocultivos reportados como positivos: _____			
Número de horas de incubación a las que se reportó como positivo: _____ Horas			
Microorganismo reportado por Laboratorio de Bacteriología HSJD:			
<ul style="list-style-type: none"> • Salmonella sp <input type="checkbox"/> • Otros microorganismo concomitantes: _____ 			
Reporte de análisis realizado por INCIENSA:			
Sub-especie: _____		Serovariedad: _____	
Antibiótico	S	I	R
Ácido Nalidíxico	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____
Amikacina	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____
Ampicilina	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____
Ampicilina-Sulbactam	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____	<input type="checkbox"/> MIC_____

Cefalotina	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Cefepime	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Cefotaxime	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Caftazidime	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Ciprofloxacina	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Colistin	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Gentamicina	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Imipenem	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Meropenem	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Nitrofurantoina	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Piperacilina-Tazobactam	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____
Trimetoprim-Sulfametoxazol	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____	<input type="checkbox"/> MIC____

Fecha de inicio de cobertura Antibiótica: ____/____/____

Nombre de Antibiótico: _____

Dosis: _____ Días de Tratamiento indicados: _____

Cambio de cobertura antibiótica: SI NO

Nombre de Antibiótico: _____

Dosis: _____ Días de Tratamiento indicados: _____

Hemocultivo control tras 72 horas de cobertura antibiótica: SI NO

Resultado de hemocultivo control: POSITIVO NEGATIVO:

Nombre del microorganismo: _____

• Estudios complementario:

• Urocultivo: SI NO / POSITIVO NEGATIVO

Resultado: _____

• US de Abdomen: SI NO

Hallazgos: _____

• Ecocardiograma: SI NO Diagnóstico ecocardiográfico de endocarditis: SI NO

Otros hallazgos: _____

• Artrocenesis: SI NO

Análisis de líquido articular: _____

FACTORES DE RIESGO PARA SEPTICEMIA DEBIDA A SALMONELLA

Mayor de 65 años Menor de 65 años

IMC <18.5 SI NO No hay datos

Uso reciente de Antibiótico SI NO Especifique: _____

Diabetes Mellitus SI NO

Enfermedad Renal Crónica SI NO

Diagnóstico de Hepatopatía Crónica de cualquier etiología: SI NO

Gastrectomía parcial previa SI NO Gastrectomía total previa SI NO

<p>Atrofia gástrica documentada mediante endoscopia SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Uso de Inhibidores de Bomba SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Uso de antagonistas H2 SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<p>Anomalías morfológicas de TGU SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Especifique:</p> <p>_____</p>
<p>Nefrolitiasis SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Instrumentación del TGU (catéter JJ u otros dispositivos) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p>
<p>Cáncer SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Localización:</p> <p>_____</p>
<p>Enfermedad reumatológica SI NO</p> <p>Especifique:</p> <p>_____</p>
<p>Tratamiento inmunosupresor SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p> Anti TNF SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p> Esteroides sistémicos SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> – Dosis: _____ mg/día – Tiempo de uso:</p> <p> _____</p> <p> Otros SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p> Especifique:</p> <p> _____</p> <p> –</p>
<p>Enfermedad granulomatosa crónica: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Trasplantado: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p> Órgano sólido <input type="checkbox"/> TMO <input type="checkbox"/></p>
<p>Infección por VIH <input type="checkbox"/></p> <p>Estadio CDC A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> - I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> – TARV SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/></p> <p>Último conteo de CD4: _____ Última CV: _____</p>
<p>Otras condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobinopatías SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> <p>Especifique:</p> <p>_____</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schistosomiasis SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> – Recibió/Recibe Tratamiento SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> • Antecedente de Malaria SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> • Dispositivos protésicos endovasculares SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>Tiempo transcurrido desde la colocación: _____

REPORTE EPIDEMIOLÓGICO DEL EPISODIO

Elaboración de Boleta VE-01 SI NO