

Un brote de infección por *Salmonella enteritidis* en pacientes inmunosuprimidos

R. PECES *, V. CARCABA *, F. PEREZ ** e I. DE DIEGO **.

Servicios de Nefrología * y Microbiología **. Hospital Ntra. Sra. de Covadonga. Oviedo.

RESUMEN

Se describe un brote de infección por *Salmonella enteritidis* en tres pacientes, uno de ellos en hemodiálisis periódicas y dos con un trasplante renal. El paciente en hemodiálisis, que fue el origen de la infección, sólo padeció enteritis, y los dos trasplantados presentaron una infección severa con septicemia (en uno se asoció una infección primaria por citomegalovirus).

Las dosis elevadas de esteroides representan un factor predisponente y pueden contribuir al alto grado de morbilidad de este tipo de infecciones. La infección concomitante por citomegalovirus puede ser un factor agravante al dificultar la erradicación de la bacteria.

Los dos sujetos trasplantados requirieron un tratamiento intenso y prolongado con ampicilina y trimetoprim-sulfametoxazol hasta conseguir erradicar el microorganismo.

Palabras clave: *Salmonella enteritidis*. Trasplante renal.

SUMMARY

AN OUTBREAK OF SALMONELLA ENTERITIDIS INFECTION IN IMMUNOCOMPROMISED HOSTS

An outbreak of *Salmonella Enteritidis* infection occurred in a hemodialyzed patient and two renal transplant recipients. The source was the hemodialyzed patient, who developed enteritis. Renal transplant patients developed severe, life-threatening infections. At the same time of the *Salmonella* infection one of the patients developed a primary Cytomegalovirus infection.

High doses of immunosuppressive drugs may be a predisposing factor for this kind of severe infection. An impairment of the mononuclear phagocyte function by concomitant Cytomegalovirus infection may be an aggravating factor, which can make the bacteria difficult to eradicate.

In renal transplant recipients with non-typhoid *Salmonella* infection a high-dose ampicillin regimen followed by prolonged course of either ampicillin or cotrimoxazole, instead of the potentially more toxic chloramphenicol regimen, gives excellent results.

Key words: *Salmonella enteritidis*. Renal transplantation.

INTRODUCCION

Las infecciones por *Salmonella* no tifoideas en los sujetos sin compromiso de su inmunidad suelen ser infecciones leves limitadas al intestino y que no precisan

tratamiento específico. En una amplia serie sólo en un 8 % de las infecciones por *Salmonella enteritidis* se aisló el germen en la sangre¹. Sin embargo, los pacientes tratados con esteroides, los portadores de hepatitis alcohólica y los urémicos constituyen una población con un alto grado de morbilidad y mortalidad^{1,3}.

En los pacientes con un trasplante renal sólo se han descrito unos pocos casos de salmonellosis no tifoideas^{4,6}. La depresión de la inmunidad de estos enfermos da lugar a que la infección adquiera unas características de morbilidad y recurrencia que requieren un tratamiento intenso y prolongado. Por todo ello, y porque

Recibido: 13-XI-1984.
En forma definitiva: 28-II-1985.
Aceptado: 1-III-1985.
Correspondencia:
Dr. R. Peces.
Servicio de Nefrología.
Hospital Ntra. Sra. de Covadonga.
Celestino Villamil, s/n.
33006 Oviedo.

recientemente hemos tenido la oportunidad de observar tres casos (dos trasplantados renales y un paciente en hemodiálisis) con infección por *Salmonella enteritidis*, serotipo *enteritidis*, creemos importante documentar nuestra experiencia.

MATERIAL Y METODOS

En el tiempo en que tuvo lugar el brote infeccioso los tres pacientes se encontraban ingresados en la misma planta del Servicio de Nefrología. Las pacientes 2 y 3 coincidieron en la misma habitación, situadas en camas adyacentes, y el paciente 1 se encontraba en otra habitación próxima. Los tres pacientes compartían el mismo cuarto de baño.

El paciente 1 era portador de una insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis renal del adulto en programa de hemodiálisis periódicas y se encontraba ingresado por haber padecido un infarto agudo de miocardio. Durante el ingreso presentó un cuadro de diarreas y fiebre de 38° C, creciendo en el coprocultivo *Salmonella enteritidis* serotipo *enteritidis*. Sin ningún tratamiento antibiótico el cuadro cedió y 12 días después los cultivos se negativizaron.

Por los días en los que el paciente 1 presentó el cuadro de enteritis ingresó la paciente 2. La enferma, que había recibido un mes antes en otro hospital un trasplante renal de cadáver, ingresó con un cuadro de rechazo agudo que fue tratado con una serie de 5 bolos de 500 mg. de 6-metilprednisolona, presentando dos días después varias deposiciones diarreicas. Una semana más tarde recibió otra serie de 3 bolos de 500 mg. de 6-metilprednisolona, yugulándose la crisis de intolerancia y mejorando la función renal. Una semana después se objetivó fluctuación a nivel de la cicatriz operatoria del injerto, drenando espontáneamente un líquido purulento donde se cultivó *Salmonella enteritidis* serotipo *enteritidis*. Posteriormente el germen fue también detectado en sangre, heces y orina, recibiendo entonces tratamiento con ampicilina intravenosa. Coincidiendo con la fase activa de infección salmonelósica se hizo patente una infección primaria por citomegalovirus (CMV), definida por seroconversión con la presencia de anticuerpos IgG e IgM específicos frente a CMV. Tras un curso prolongado de ampicilina intravenosa, seguido de amoxicilina, la paciente mejoró y fue dada de alta con una función renal normal. Se mantuvo este tratamiento durante 4 meses y a pesar de encontrarse en buena situación clínica persistieron positivos los cultivos para *Salmonella* en heces y orina. A pesar de haberse reducido los esteroides a la dosis mínima de mantenimiento, posteriores ciclos de trimetoprim-sulfametoxazol no consiguieron su negativización. Todos los estudios destinados a descartar un foco de infección a nivel de las vías biliares y posibles anomalías de las vías urinarias

resultaron negativos. Al cabo de 11 meses del comienzo de la infección por *Salmonella enteritidis*, tras un período adicional de 3 semanas de terapia con trimetoprim-sulfametoxazol, los cultivos de orina y heces se negativizaron y persistieron negativos en controles ulteriores. Esta resolución de la infección por *Salmonella* se correspondió en el tiempo con la desaparición tardía de los anticuerpos IgM específicos frente a CMV.

La paciente 3 recibió un trasplante renal de cadáver en nuestro hospital, adquiriendo la infección por *Salmonella* 3 semanas después del mismo (cuando compartía la misma habitación con la paciente 2), momento en el que aún recibía dosis elevadas de esteroides. Los hechos clínicos incluyeron septicemia, perforación intestinal y peritonitis, neumonía con cavitación, artritis reactiva e infección urinaria persistente. La duración de la infección activa fue de 3 meses, resolviéndose todas las lesiones con tratamiento intensivo y prolongado con ampicilina intravenosa y posteriormente amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol oral en ciclos prolongados. Los controles bacteriológicos de seguimiento fueron negativos y la función renal permaneció normal.

RESULTADOS

En todas las muestras cultivadas de los 3 pacientes el germen fue idéntico, *Salmonella enteritidis* serotipo *enteritidis*, y en todos los casos fue sensible a ampicilina, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina, gentamicina, tobramicina, amikacina, cefalotina y cefoxitina.

En la tabla I se resumen los datos clínicos y el tratamiento administrado a los 3 pacientes.

Los enfermos fueron aislados, las áreas supuestamente contaminadas fueron rápidamente desinfectadas y hasta la fecha no ha habido otros casos de infección por *Salmonella* en ningún otro enfermo de la planta de Nefrología o de la unidad de hemodiálisis.

En la tabla II se expresa la evolución de la serología de CMV en los dos enfermos trasplantados, antes y después del trasplante.

DISCUSION

La presentación del brote infeccioso a lo largo de un corto período de 4 semanas, la estrecha proximidad de los pacientes infectados y la ausencia (a pesar de una exhaustiva investigación) de una fuente de infección sugieren que la siembra tuvo lugar por infección cruzada, probablemente por un lavado deficiente de las manos. Los datos epidemiológicos indican que el paciente 1, que sólo padeció enteritis, fue quien a través de sus heces contaminadas transmitió la infección.

TABLA I

INFECCION POR SALMONELLA ENTERITIDIS EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS

Paciente	1	2	3
Edad	53	29	45
Sexo	V	H	H
Diagnóstico	PQR	NL	PQR
Profesión	Jubilado	Ama de casa	Ama de casa
Situación	HD	TR	TR
Cultivo	Heces	Heces, orina	Heces, orina
		Absceso, sangre	Herida, sangre
Antibiótico		Ampicilina	Ampicilina
		Amoxicilina	Amoxicilina
		Trimetoprim-Sulfametoxazol	Trimetoprim-Sulfametoxazol

PQR = Poliquistosis renal. NL = Nefropatía lúpica. HD = Hemodiálisis. TR = Trasplante renal.

TABLA II

EVOLUCION DE LOS ANTICUERPOS ANTI CMV EN LOS DOS ENFERMOS TRASPLANTADOS

Paciente	2	3
IgG anti CMV*		
Pretrasplante	Negativo	Positivo
Postrasplante	Positivo	Positivo
IgM anti CMV*		
Pretrasplante	Negativo	Negativo
Postrasplante	Positivo	Negativo

* Por ELISA (Enzygnost, Behring).

En nuestros enfermos la infección por *Salmonella* se asoció con uremia en un caso y con la administración de dosis altas de esteroides en los otros dos. En uno de los trasplantados, además se asoció una infección primaria por CMV en el curso de la salmonellosis. De los 20 casos de infección por *Salmonellas* no tifoideas en trasplantados renales descritos hasta ahora, en 10 la infección tuvo lugar próxima a un episodio de rechazo y/o en relación con la administración de altas dosis de drogas antirrechazo^{4,6}. La intensa depresión de la inmunidad celular inducida por las drogas inmunosupresoras puede predisponer a la infección aun con «pequeñas dosis» del microorganismo⁷; la inhibición de la función de los macrófagos puede dificultar la eliminación de las bacterias intracelulares haciendo difícil la erradicación de la infección.

En el caso 2 la infección por CMV pudo favorecer la diseminación de la infección por *Salmonella*, así como su recurrencia y su curso prolongado. En este sentido es preciso destacar que a pesar de administrar varios ciclos de tratamiento antibiótico durante los 11 meses que persistió la infección, no se consiguió negativizar los cultivos de orina y heces hasta después de desaparecer los anticuerpos IgM específicos frente a CMV, y fue sólo entonces cuando un último ciclo de 3 semanas de trimetoprim-sulfametoxazol permitió erradicar la bacteria. Estos datos sugieren que la larga evolución de la infección salmonelológica pudiera estar más en relación con déficit del sistema inmune del huésped que con factores derivados de la virulencia bacteriana, jugando el CMV un papel predisponente en el estado crónico de portador asintomático.

El tratamiento antibiótico prolonga la excreción de *Salmonella* por las heces y favorece el desarrollo de estado de portador⁸. Aunque la mayoría de los casos con gastroenteritis agudas por *Salmonella* no precisen la administración de antibióticos, el gran riesgo y la elevada morbilidad en los enfermos inmunosuprimidos requieren su utilización precoz.

Existe acuerdo general en que el cloranfenicol es la droga de primera elección para el tratamiento de la fiebre entérica. BERK y col.⁶ recomiendan también en los pacientes con un trasplante renal la administración de cloranfenicol como droga de primera línea, y sugieren el empleo de la ampicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol como segunda elección. Sin embargo, el tratamiento durante varias semanas con cloranfenicol asociado a azatioprina tiene una probabilidad alta de producir aplasia medular⁹. En nuestros pacientes la ampicilina y el trimetoprim-sulfametoxazol fueron efectivos y ninguno se hizo portador permanente, por lo que creemos que la administración de un ciclo prolongado

de cualquiera de estas drogas (cuando el germen es sensible), en lugar del cloranfenicol, más tóxico en potencia, puede dar excelentes resultados⁸.

Por otra parte, la escasa incidencia de este tipo de infección en series como la de SIMMONS¹⁰ (un solo caso de bacteriemia por *Salmonella enteritidis*) puede estar en relación, al menos en parte, con la utilización profiláctica de trimetoprim-sulfametoxazol preconizada por este grupo.

La depresión de la inmunidad producida por la uremia o por las altas dosis de drogas inmunosupresoras que se administran a los sujetos trasplantados puede ser un factor predisponente y agravante de este tipo de infecciones. Adicionalmente, una alteración de la función fagocítica mononuclear inducida por la infección por CMV¹¹ puede ser otro factor agravante que dificulte la erradicación de la bacteria.

Las cepas de *Salmonella* no tifoidea tienen una gran capacidad para adherirse a las superficies cardiovasculares anormales, dando lugar a una bacteriemia persistente^{3, 8, 12} que requiere la escisión quirúrgica del foco cardiovascular. En ninguno de nuestros pacientes hubo evidencia de infección a nivel de la fístula arteriovenosa, ni fueron precisos procedimientos quirúrgicos para su eliminación, permaneciendo funcionando una vez resuelto el cuadro infeccioso.

Aunque la septicemia por *Salmonellas* no tifoideas representa un problema clínico muy serio, y en los sujetos con un trasplante renal puede ser catastrófica, la infección por sí misma no tiene ningún efecto negativo sobre la función del injerto a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1. CHERUBIN, C. E.; NEU, H. C.; IMPERAT, P. J.; HARVEY, R. P., y BELLEN, N.: «Septicemia with non typhoid Salmonella». *Medicine*, 53: 365-376, 1974.
2. LINZ, D.; KAPILA, R.; PILGRIM, E.; TECSAN, F.; DORN, R., y LOURIA, D.: «Nosocomial Salmonella epidemic». *Arch. Intern. Med.*, 136: 968-973, 1976.
3. LOCKYER, W. A.: «An outbreak of Salmonella enteritidis and septicemia in a population of uremic patients. A review of four cases, including infection of an arteriovenous fistula». *Arch. Intern. Med.*, 140: 943-945, 1980.
4. DUPUIS, F.; VEREERSTRAETEN, P.; VAN GEERTRYDEN, J.; KINNEART, P.; SCHOUTENS, E., y TOUSSAINT, C.: «Salmonella typhimurium urinary infections after kidney transplantation. Report of seven cases». *Clin. Nephrol.*, 2: 131-135, 1974.
5. MUSSCHE, M. M.; LAMEIRE, N. H., y RINGOIR, S. M. G.: «Salmonella typhimurium infections in renal transplant patients. Report of five cases». *Nephron*, 15: 143-150, 1975.
6. BERK, M. R.; MEYERS, A. M.; CASSAL, W.; BOTHA, J. R., y MYBURG, J. A.: «Non-typhoid Salmonella infections after renal transplantation. A serious clinical problem». *Nephron*, 37: 186-189, 1984.
7. CURRY, J. C.: «Infecting dose of Salmonella». *Lancet*, i: 1296, 1976.
8. CASE RECORD: *N. Engl. J. Med.*, 309: 600-606, 1983.
9. CASE RECORD: *N. Engl. J. Med.*, 310: 1584-1594, 1984.
10. SIMMONS, R. L.: «Complicaciones infecciosas. Infección por citomegalovirus». En *Trasplante Renal*. A. Caralps, J. M.; Gil-Vernet, J. Vives, J. Andreu, D.; Tornos (eds.), pp. 441-454. Toray, Barcelona, 1983.
11. TOURKANTONIS, A., y LAZARIDIS, A.: «Interaction between cytomegalovirus infection and renal transplant rejection». *Kidney int.*, 23 (supl. 14), S46-S49, 1983.
12. COHEN, P. S.; O'BRIEN, T. F.; SCHOENBAUM, S. C., y MEDEIROS, A. A.: «The risk of endothelial infection in adults with Salmonella bacteremia». *Ann. Intern. Med.*, 89: 931-932, 1978.