



Endocarditis y artritis séptica por *Salmonella* no Typhi productora de β -lactamasas de espectro extendido

Mara García, Natalia García, Pablo Striebeck, Daniela Cejas y Viviana Rodríguez

Endocarditis and arthritis caused by extended spectrum β -lactamase-producing non-Typhi *Salmonella*. A case report

We present the case of a patient with endocarditis and arthritis caused by extended spectrum β -lactamase producing non-Typhi *Salmonella*, with incomplete response (defined as persistence of *Salmonella* in joint fluid) to initial instituted treatment (trimethoprim-sulfamethoxazole) and posterior recovery with ertapenem. The disease was associated with implantable central venous catheter infection. Five percent of patients with non-Typhi *Salmonella* gastroenteritis develop bacteremia. Infective endocarditis and joint infection has been reported in 1,4% and less than 1% of cases, respectively.

Key words: *Salmonella* ESBL, endocarditis, septic arthritis.

Palabras clave: *Salmonella* BLEE, endocarditis, artritis séptica.

Hospital Alemán. Buenos Aires, Argentina.

Servicio de Infectología,
Inmunología y Epidemiología
Hospitalaria. (MG, NG, PS, VR).
Universidad de Buenos Aires (DC).

Los autores declaran no tener
conflictos de intereses.
Sin financiamiento.

Recibido: 16 de julio de 2015
Aceptado: 30 de noviembre de
2015

Correspondencia a:

Mara García P.
mara_jgp12@hotmail.com

Introducción

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae* e incluye bacilos gramnegativos generalmente móviles, anaerobios facultativos. Actualmente se reconocen dos especies: *Salmonella bongori* (considerada no patógena) y *Salmonella enterica*: conformada por numerosos serovares (más de 2.500 descritas). Sólo uno de estos serovares corresponde a *Salmonella* Typhi, agente causal de la fiebre tifoidea. El resto de los serovares se agrupan bajo la denominación de *Salmonella* no "Typhi"¹.

Aproximadamente, 5% de los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* no Typhi cursa con bacteriemia. De ellas, 16% pueden desarrollar metástasis sépticas. La endocarditis infecciosa y la artritis séptica han sido descritas en 1,4 - 5% de los casos y en menos de 1%, respectivamente^{2,3}.

El 17% de los pacientes pueden tener recaídas luego de finalizada la terapia antimicrobiana, con una tasa de mortalidad de 16%. Otras series reportan una tasa de mortalidad de 45% asociada a aneurismas micóticos y 28% por endocarditis causada por *Salmonella enteritidis*^{2,4}. La capacidad de adherencia de *Salmonella* spp. a células endoteliales expone a los pacientes a un alto riesgo de desarrollar endocarditis y endarteritis. Su evolución, por lo general, tiene un curso agresivo requiriendo usualmente reemplazo valvular^{5,6}. Se describen como complicaciones secundarias a la infección cardíaca: la perforación valvular, abscesos en anillo valvular, perforación de la pared atrioventricular y la ruptura de la cuerda tendínea^{7,8}.

Caso clínico

Varón de 65 años de edad con antecedentes de carcinoma escamoso de pulmón estadio III a en quimioterapia de inducción (carboplatino, paclitaxel y radioterapia pulmonar concurrente). Consultó quince días después de recibir la última sesión de quimioterapia por fiebre de 39°C asociada a coxaltralgia bilateral. Se realizó una ecografía y tomografía axial computarizada (TAC) de ambas caderas con contraste evidenciándose un discreto pinzamiento de ambas articulaciones coxofemorales con acentuación del líquido articular y de los tejidos blandos (Figura 1). En el laboratorio se observó un aumento de los reactantes de fase aguda: PCR: 331 mg/L (valor de referencia hasta 5 mg/L) y una VHS: 100 mm (valor de referencia hasta 10 mm).

Con dichos hallazgos clínicos, imagenológicos y de laboratorio se diagnosticó una artritis séptica de cadera. Se realizó una punción y drenaje de líquido articular con envío de muestras a cultivo e inició tratamiento antimicrobiano empírico con piperacilina-tazobactam en dosis habituales. En los hemocultivos y en la muestra de líquido articular hubo desarrollo de un bacilo gramnegativo identificado por espectrometría de masa (MALDI-TOF) como *Salmonella* spp. (Figura 2).

De acuerdo al resultado microbiológico se ajustó tratamiento a cotrimoxazol 800/160 mg i.v fraccionado cada 12 h asociado a amikacina 500 mg i.v. El estudio de susceptibilidad antimicrobiana por método de difusión resultó sensible a carbapenémicos, amikacina, cotrimoxazol, piperacilina-tazobactam, y resistente a ampicilina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, cefalotina y cefotaxima.

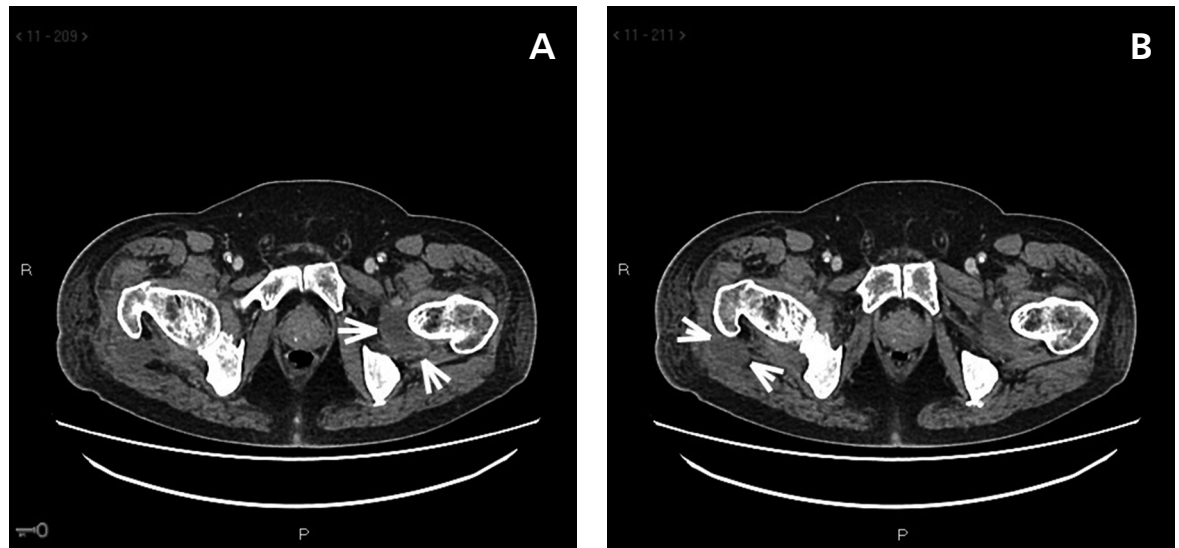


Figura 1. TAC de caderas con contraste: acentuación de líquido y alteración de planos blandos a nivel de ambas articulaciones coxofemorales y peritrocantereo derecho.

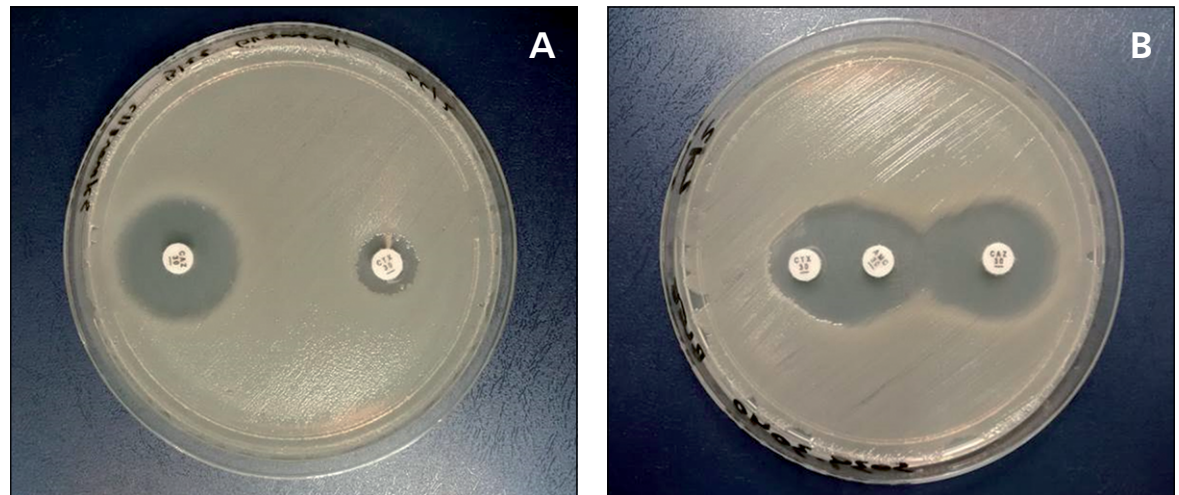


Figura 2. A) Halos de inhibición con cefotaxima y ceftazidima en medio Mueller-Hinton; **B)** Método de tamizaje para la detección fenotípica de BLEE. Se observa un efecto sinérgico entre los discos de cefotaxima / ceftazidima (extremos) y el disco de amoxicilina-ác. clavulánico (centro).

Se realizó la serotipificación en el Servicio de Enterobacterias del Instituto Malbrán según el esquema de Kauffman-White, identificándose serovar Typhimurium, con producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) del genotipo CTX-M-14 grupo 9.

El paciente evolucionó con persistencia de hemocultivos positivos luego de cinco días de tratamiento antimicrobiano por lo que se retiró el catéter venoso implantable. Se ajustó tratamiento antibacteriano a monoterapia con ertapenem iv. Se realizó una ecocardiograma transesofágico que confirmó una imagen algodonosa sobre la cara ventricular de valva coronaria en la válvula aórtica sin signos de insuficiencia valvular, que se interpretó como una endocarditis infecciosa.

Debido a la persistencia del dolor y al aumento del

líquido articular se realizó un nuevo drenaje quirúrgico de ambas caderas que dio salida a material seropurulento. Se dejó un catéter de drenaje y se optimizó la analgesia con antiinflamatorios no esteroideos y corticoesteroides. Evolucionó clínicamente bien, con un descenso de los reactantes de fase aguda (PCR: 48 mg/L) y aclaramiento de la bacteriemia. Se otorgó el egreso hospitalario con indicación de completar seis semanas de tratamiento con ertapenem i.v en domicilio.

Se re-internó diez días después por fiebre, dolor articular, aumento de la PCR: 108 mg/L y leucopenia (1.950 $\text{cél}/\text{mm}^3$; 52% neutrófilos). La neutropenia se interpretó como secundaria a toxicidad medular por sulfonamidas, antimicrobiano que había sido suspendido desde el egreso. La ecografía de ambas caderas mostró un aumento del



líquido articular, por lo que se realizó un nuevo drenaje quirúrgico. Debido a la persistencia de *Salmonella* spp. en el cultivo de líquido articular, continuó tratamiento con ertapenem. Posterior al drenaje permaneció afebril, con descenso de la PCR hasta 15 mg/L. Se realizó un ecocardiograma transesofágico de control que no mostró disfunción valvular u otras complicaciones cardíacas. Continuó tratamiento ambulatorio con ertapenem, sin establecer un tiempo máximo de duración del tratamiento debido al antecedente de recaída.

Luego de seis semanas de tratamiento i.v. diario a dosis máxima, con buena adherencia, y con cultivo de líquido articular sin desarrollo bacteriano, se rotó a tratamiento supresor con ertapenem trisemanal. Durante el seguimiento ambulatorio el paciente presentó una neumonía asociada a la atención de salud, sin aislamiento bacteriológico y un síndrome de distress respiratorio agudo, que causó su fallecimiento.

Discusión

Las BLEE son enzimas que hidrolizan *in vitro* el anillo β -lactámico de todos los antibacterianos de este grupo salvo los carbapenémicos y las cefamicinas; constituyen el mecanismo de resistencia más frecuente de las enterobacterias contra los β -lactámicos.

Desde 1988 se han reportado, y con prevalencia creciente en el mundo, cepas resistentes a cefalosporinas de amplio espectro^{8,9}. En India, se publicó una cohorte de pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* no Typhi (en nueve años de seguimiento) con 21% de cepas productoras de BLEE, específicamente CTX-M y por enzimas β -lactamasas AmpC¹⁰. En contraste, en Argentina el análisis de 7.496 aislados desde 1994 a 2009, reveló una reducción en la resistencia a β -lactámicos. La resistencia a ampicilina fue de 49% y a cefalosporinas de tercera generación de 20% en 1994, descendiendo en 2009 a 15 y 1%, respectivamente¹¹.

La variante CTX-M-2 fue la que tuvo mayor diseminación, siendo descritas por primera vez hacia fines de la década del 90. Fue encontrada en aislados clínicos de *Salmonella* Typhimurium en las ciudades de La Plata y Buenos Aires¹².

Según lo reportado por Gómez-Garcés y cols. en 1992 sobre terapia antimicrobiana para tratamiento de infecciones por *Salmonella* no Typhi en murinos, aquellos que fueron tratados con carbapenémicos, presentaron un

mejor perfil farmacocinético, erradicación microbiológica y mayor tasa de supervivencia, comparados con los que recibieron ceftriaxona¹³.

Respecto al tratamiento con este paciente, se decidió iniciar cotrimoxazol, ajustado al resultado del antibiograma, tratándose de un antimicrobiano con adecuada biodisponibilidad y concentración en articulación y hueso. No obstante el paciente presentó una respuesta incompleta (definida como la persistencia de *Salmonella* en el líquido articular) que mejoró con el cambio a ertapenem asociado a las múltiples limpiezas quirúrgicas.

La duración de la terapia antimicrobiana para infecciones endovasculares se recomienda por seis semanas². Algunos expertos recomiendan una terapia supresora sin establecer plazos, aunque se hace referencia a meses. En algunos casos donde se sospecha persistencia del microorganismo, por presencia de material protésico o injerto con imposibilidad para ser removido u osteomielitis crónica, se sugiere continuar de por vida^{14,15}.

Este caso, que es una presentación excepcional de una infección por *Salmonella* productora de BLEE, alerta sobre la existencia de este tipo de infecciones poco frecuentes pero esperables en pacientes inmunocomprometidos expuestos a los cuidados de salud.

Agradecimientos: La comunicación de este caso clínico fue realizada bajo la supervisión de Mariana Radosta, Cecilia Ezcurra, Micaela Mayer Wolf, Liliana Fernández Canigia, Victoria Sánchez y Cristina Freuler, a quienes nos gustaría expresar nuestro más profundo agradecimiento por la colaboración prestada en el seguimiento y toma de decisiones en el cuidado de este paciente.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente con endocarditis y artritis séptica por *Salmonella* no Typhi productora de β -lactamasas de espectro extendido que presentó una respuesta incompleta (definida como la persistencia de *Salmonella* en el líquido articular) al tratamiento inicial con cotrimoxazol y que posteriormente mejoró con ertapenem. La enfermedad se asoció al uso de un catéter venoso implantable. El 5% de los pacientes con gastroenteritis por *Salmonella* no Typhi desarrolla una bacteriemia. La endocarditis infecciosa y la artritis ha sido reportada en 1,4 - 5% de los casos y en menos de 1%; respectivamente.



Referencias bibliográficas

1. Antigenic formulae of the *Salmonella* serovars, World Health Organization, centre of reference and research on *Salmonella* <http://www.pasteur.fr/ip/portal/action/WebdriveActionEvent/oid/01s-000036-089>, 2007. (Fecha de acceso: 1 de julio de 2015).
2. Fernández Guerrero M L, Aguado J M, Arribas A, Lumbreras C, de Gorgolas M. The spectrum of cardiovascular infections due to *Salmonella* enterica a review of clinical features and factors determining outcome. *Medicine* 2004; 83: 123-38.
3. Hibbert B, Costiniuk R, Hibbert R, Joseph P, Alanazi H, Simard T, et al. Cardiovascular complications of *Salmonella enteritidis* infection. *Can J Cardiol* 2010; 26: 323-5.
4. Galofre J, Moreno A, Mensa J, Miró J M, Gatell J M, Almela M, et al. Analysis of factors influencing the outcome and development of septic metastasis or relapse in *Salmonella* bacteremia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 873-8.
5. Hurley D, McCusker M P, Fanning S, Martins M. *Salmonella*-host interactions-modulation of the host innate immune system. *Front Immunol* 2014; 5: 481.
6. Ortiz D, Siegal E M, Kramer C, Khandheria B K, Brauer E. Nontyphoidal cardiac salmonellosis: two case reports and a review of the literature. *Tex Heart Inst J* 2014; 41: 401-6.
7. Bopp C, Brenner F, Wells J. *Escherichia*, *Shigella*, and *Salmonella*. En: Murray P, Baron E, Pfaller M, Tenover F, Tenover F, Tenover R. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed, Washington DC. ASM Press 1999: 467-74.
8. Bauernfeind A, Casellas J M, Goldberg M, Holley M, Jungwirth R, Mangold P, et al. A new plasmidic ceftaximase from patients infected with *Salmonella* Typhimurium. *Infection* 1992; 20: 158-63.
9. Hohmann E L. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 263-9.
10. Taneja N, Appannanavar S B, Kumar A, Varma G, Kumar Y, Mohan B, et al. Serotype profile and molecular characterization of antimicrobial resistance in non-typhoidal *Salmonella* isolated from gastroenteritis cases over nine years. *J Med Microbiol* 2014; 63: 66-73.
11. Lucero C, Galas M, Tuduri E, Volcovich R, Vázquez M. Dieciséis años de vigilancia nacional de la resistencia a los antimicrobianos en *Salmonella* spp. XII Congreso Argentino de Microbiología. VI de la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología clínica-SADEBAC, I Congreso de Microbiología Agrícola y Ambiental. 17-20 octubre de 2010, CABA, Argentina.
12. Radice M, Power P, Di Conza J, Guckind G. Early dissemination of CTX-M- derived enzymes in South America. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 602-4.
13. Gómez-Garcés J, Castilla C. Comparative activities of ciprofloxacin, amoxicillin, and cotrimoxazole in an experimental model of enteritis caused by *Salmonella* non Typhi. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1992; 10: 389-92.
14. Sarkar M R, Rose C, Wachter N, Mohr W, Kinzl L. Bacterial coxitis caused by *Salmonella enteritidis*. Case report and differential diagnostic considerations. *Unfallchirurg* 1999; 102: 967-71.
15. Savard P, Gopinath R, Zhu W, Kitchel B, Rasheed J, Tekle T, et al. First NDM-positive *Salmonella* sp. strain identified in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55: 5957-8.