

# Bacteriemia por *Salmonella* no *typhi* en niños: revisión de 11 años

R. Díez Dorado<sup>a</sup>, A. Tagarro García<sup>a</sup>, F. Baquero-Artigao<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup>J. García-Miguel<sup>a</sup>, M.<sup>a</sup>J. Uría González<sup>b</sup>, P. Peña García<sup>b</sup> y F. del Castillo Martín<sup>a</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Enfermedades Infecciosas y <sup>b</sup>Microbiología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

## Objetivos

Revisar los aspectos clínicos y bacteriológicos de los pacientes pediátricos con bacteriemia por *Salmonella* no *typhi* (SNT).

## Métodos

Se revisaron las historias clínicas de niños menores de 14 años con hemocultivo positivo para SNT en un hospital de referencia de Madrid durante los últimos 11 años.

## Resultados

Se diagnosticaron un total de 29 casos de bacteriemia por SNT y fueron analizados 27 de ellos. La edad media fue de 11,1 meses (rango de 3 días a 11 años); 46% eran menores de un año. Once niños (41%) tenían una enfermedad de base. Éstas incluían 7 inmunodeficiencias (3 pacientes oncológicos, uno con déficit de IgA-IgG<sub>2</sub>, uno con enfermedad granulomatosa crónica, uno con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y uno con lupus eritematoso sistémico en tratamiento con corticoides), tres enfermedades hepáticas y una encefalopatía hipóxico-isquémica. Las manifestaciones clínicas en la primera visita fueron: fiebre superior a 39 °C (86%), diarrea (66%), y vómitos (37%). Dos pacientes presentaron bacteriemia oculta. Tres niños (11%) requirieron cuidados intensivos por sepsis grave. Cinco pacientes presentaron infecciones extraintestinales focales: 2 artritis, 1 osteomielitis, 1 infección del tracto urinario y 1 neumonía. Ninguno de los niños presentó meningitis o falleció como consecuencia de la infección por *Salmonella*. Los serogrupos más frecuentemente aislados fueron *Salmonella* D9 y B4-5 (38% cada una). Once cepas (38%) fueron resistentes a amoxicilina y 5 (17%) resistentes a cotrimoxazol. Sólo un paciente desarrolló bacteriemia persistente. Todos los niños se recuperaron completamente sin complicaciones.

## Conclusiones

La bacteriemia por SNT es una entidad infrecuente pero debe ser considerada en lactantes y niños inmunocomprometidos. Aunque pueden existir complicaciones foca-

les, estos niños suelen recuperarse completamente con tratamiento antimicrobiano apropiado.

## Palabras clave:

*Bacteriemia. Salmonella no typhi. Complicaciones. Niños.*

## NON-TYPHI SALMONELLA BACTEREMIA IN CHILDREN: AN 11-YEAR REVIEW

### Objectives

To review the clinical and bacteriological features of pediatric patients with non-typhi *Salmonella* (NTS) bacteremia.

### Methods

We reviewed the medical records of children aged less than 14 years with culture-proven NTS bacteremia in the previous 11 years in a referral hospital in Madrid, Spain.

### Results

A total of 29 cases of NTS bacteremia were diagnosed. Of these, 27 were used for study purposes. The mean age was 11.1 months (range: 3 days to 11 years); 48% were infants aged < 1 year. Eleven children (41%) had an underlying disease. These included immunodeficiency in seven (malignant disease in three, IgA-IgG<sub>2</sub> deficit in one, chronic granulomatous disease in one, HIV infection in one, and systemic lupus erythematosus in one patient on steroid treatment), liver disease in three, and hypoxic-ischemic encephalopathy in one. Clinical manifestations at the initial visit included: fever > 39 °C (85%), diarrhea (67%), and vomiting (37%). Seven patients had occult bacteremia. Three children (11%) required intensive care management for severe sepsis. Five patients presented extraintestinal focal infections: arthritis in two, osteomyelitis in one, urinary tract infection in one, and pneumonia in one. None of the children had meningitis or died as a result of NTS infection. The most common serogroups isolated

**Correspondencia:** Dr. F. Baquero-Artigao.

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Paz. Madrid.  
Pº de la Castellana, 261. 28036 Madrid. España.  
Correo electrónico: fbaquero@teleline.es

Recibido en septiembre de 2003.

Aceptado para su publicación en noviembre de 2003.

were *Salmonella* D<sub>9</sub>, and B<sub>4-5</sub> (38% each). Eleven strains (38%) were resistant to amoxicillin and five (17%) were resistant to cotrimoxazole. Only one patient developed persistent bacteremia. All the children made a complete recovery without further complications.

### Conclusions

**NTS bacteremia is an uncommon entity but it should be considered in infants and immunocompromised children. Although focal complications may occur, the usual outcome with appropriate antimicrobial treatment is a full recovery.**

### Key words:

**Bacteremia. Non-typhi *Salmonella*. Complications. Children.**

## INTRODUCCIÓN

La presentación clínica habitual de la infección por *Salmonella* no typhi (SNT) es un cuadro autolimitado de gastroenteritis aguda (GEA). La bacteriemia por SNT puede aparecer en el contexto de la GEA, o bien manifestarse como fiebre sin foco infeccioso aparente, hablándose en este caso de bacteriemia oculta. A su vez, la bacteriemia por SNT puede persistir y causar complicaciones focales como osteomielitis, meningitis, artritis o neumonía. Estas complicaciones se producen con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, niños menores de 3 meses y en aquellos con enfermedades crónicas<sup>1</sup>.

Se presenta una revisión retrospectiva de las características clínicas y bacteriológicas de 29 niños con bacteriemia por SNT ingresados en nuestro hospital durante un período de 11 años (1991-2002), con los objetivos de identificar las características clínicas y las complicaciones de los pacientes ingresados por bacteriemia por SNT en nuestro hospital, así como los factores de riesgo asociados a su desarrollo, y analizar las características microbiológicas de los aislamientos de SNT productora de bacteriemia en nuestro medio.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes hospitalizados o atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz de Madrid con el diagnóstico de bacteriemia por SNT, desde el 1 de enero de 1992 hasta el 31 de diciembre de 2002. Este hospital es un centro de referencia que cubre una población de alrededor de un millón de niños.

El criterio de inclusión fue la presencia de bacteriemia por SNT, definida como uno o más hemocultivos positivos para SNT. Los hemocultivos y coprocultivos fueron obtenidos y procesados en los laboratorios de dicho servicio. La muestras de sangre se cultivaron en frascos pediátricos del sistema ESP® (Trek, Diagnostic Systems, Inc). Las heces se cultivaron en medio de *Salmonella-Shigella* (Difco) y caldo selenito (Tec Lían, S.A.). Para la identificación y sensibilidad, siguiendo las normas de National

Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), se utilizó el sistema Wider® (Soria Melguizo). El serotipado se hizo con antisueros de *Salmonella* Difco.

Se definió como complicación la presencia de bacteriemia persistente (hallazgo de un segundo hemocultivo positivo para SNT), infección focal (osteomielitis, artritis, meningitis, infección del tracto urinario o neumonía) o shock séptico con necesidad de soporte intensivo en unidad de cuidados intensivos (UCI). No se consideró complicación la persistencia de diarrea o la presencia de otitis media aguda, sinusitis o faringoamigdalitis. Se consideró bacteriemia oculta aquel cuadro que cursó exclusivamente como fiebre sin foco aparente, y que presentó hemocultivo positivo para SNT.

Se diseñó una base de datos con soporte informático (Microsoft Access®) con los siguientes datos de cada paciente: edad, sexo, inmunodepresión o enfermedad de base, signos y síntomas principales, duración de los síntomas, duración del ingreso, datos de laboratorio, incluyendo serotipos, tratamiento antibiótico, antibiogramas, presencia de complicaciones y época del año.

Para el tratamiento de datos se utilizó el programa informático estadístico Sigma Stat 2.0®, y para la comparación entre los grupos se utilizó el test exacto t de Fischer.

## RESULTADOS

Presentaron bacteriemia por SNT un total de 29 pacientes. No se pudieron obtener los datos clínicos y de laboratorio de dos de ellos, por lo que queda un total de 27 niños para el análisis.

De los pacientes que pudieron ser analizados, 14 eran varones (52%). La media de edad fue de 11,1 meses (rango, 3 días-11 años). Trece niños (48%) eran menores de un año, de los cuales tres (23%) eran menores de 3 meses.

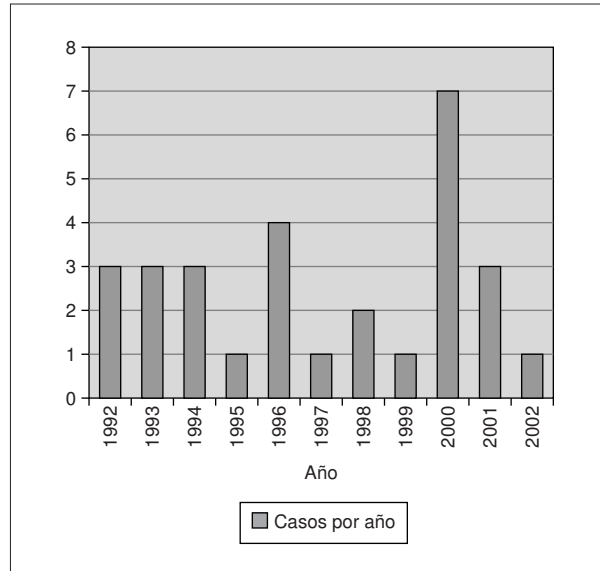
Se encontraron entre 1-7 casos por año (fig. 1). El año con más casos (7) fue el año 2000. No se hallaron indicios de epidemia intrahospitalaria. En cuanto a la distribución anual, el 38% de los casos ocurrió en verano, el 31% en invierno, el 20,6% en primavera y el 10,3% en otoño. No se registró en ningún caso la presencia de tortugas o iguanas en las casas de los pacientes.

Once pacientes (41%) tenían una enfermedad de base. Siete niños (26%) presentaban algún tipo de inmunodepresión (2 leucemias agudas linfoides CALLA+, un tumor hepático maligno, uno con déficit de IgA-IgG<sub>2</sub>, una enfermedad granulomatosa crónica, una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y una infección por lupus eritematoso sistémico en tratamiento con corticoides). El resto de enfermedades observadas fueron un déficit de sacarasa- isomaltasa con hipertensión portal, una encefalopatía hipoxicoisquémica, una enfermedad de Byler y una hepatitis C.

Los motivos de ingreso fueron: 18 gastroenteritis febriles con afectación del estado general, dos por bacteriemia

oculta y una por osteomielitis. Seis niños inmunodeprimidos presentaron fiebre y hemocultivo positivo, mientras estaban ingresados por otras razones. La duración media del ingreso fue de 9 días.

Los hallazgos clínicos obtenidos se resumen en la tabla 1. Las formas de presentación más frecuentes fueron



**Figura 1.** Casos registrados por año de bacteriemia por *Salmonella* no typhi.

**TABLA 1. Manifestaciones iniciales de la bacteriemia por *Salmonella* no typhi**

	Total	Porcentaje
Fiebre > 39 °C	23	86
Diarrea	18	66
Vómitos	10	37
Dolor abdominal	8	29,6
Sangre en heces	6	22
Deshidratación	2	7,4

fiebre (en el 86% > 39 °C), diarrea y vómitos. La leucocitosis (> 14.000 leucocitos/ $\mu$ l) fue un hallazgo infrecuente (7%). La cifra media de leucocitos fue 8.616/ $\mu$ l, y la de neutrófilos 4.517/ $\mu$ l.

Dos niños (7%) tuvieron bacteriemia oculta, definida como la presencia de una bacteria en sangre sin sintomatología de sepsis y sin evidencia de foco infeccioso. Cinco pacientes con edades entre 2 meses y 2,6 años presentaron fiebre sin síntomas asociados, pero con aspecto séptico.

Dieciséis pacientes presentaron coprocultivo positivo para *Salmonella* aislada en sangre. La bacteriemia sin síntomas asociados se produjo principalmente (hasta el 70%) en enfermos crónicos, mientras que la bacteriemia asociada a gastroenteritis fue más frecuente en niños sin enfermedad de base (82%) (p = 0,015). Sólo un paciente presentó bacteriemia persistente (3,7%).

Se observaron complicaciones en 6 pacientes (22%), tres inmunodeprimidos (42% de los inmunodeprimidos) y tres inmunocompetentes (17% de los inmunocompetentes) (tabla 2). Dos niños presentaron más de una complicación. Las complicaciones focales observadas fueron: dos artritis (7%), una osteomielitis, una infección del tracto urinario y una neumonía (4% cada una). Tres pacientes (11%) necesitaron ingreso en UCI por sepsis grave. Ningún paciente falleció por bacteriemia o sus complicaciones, aunque dos murieron durante el seguimiento por progresión de su enfermedad de base (leucemia linfoblástica aguda e infección por VIH con progresión a sida) 4 meses y 2 años después de las bacteriemias.

Los serotipos más frecuentemente aislados fueron *Salmonella* B4-5 y D9, con 11 aislamientos (38%) cada uno, y *Salmonella* C1-6, con seis (20%).

El total de resistencias a amoxicilina fue del 38%, mientras que un 17% de los gérmenes fueron resistentes a cotrimoxazol. Hay que señalar también la presencia de una cepa (C1-6) resistente a cefalosporinas de tercera generación y dos cepas (B4-5) con resistencia intermedia a amoxicilina-ácido clavulánico. El serotipo más resistente ha resultado ser el B4-5, con un 72% de resistencias a amo-

**TABLA 2. Características de los pacientes con complicaciones**

Paciente n.º	Complicación	Enfermedad de base	Serotipo	Resistencia
1	Bacteriemia persistente Artritis Sepsis grave	Enfermedad granulomatosa crónica	B4-5	Amoxicilina Cotrimoxazol
2	Artritis	Déficit de IgA-IgG <sub>2</sub>	C1-7	No
3	Osteomielitis	No	D9	No
4	Infección del tracto urinario	Lupus en tratamiento con corticoides	D9	Amoxicilina
5	Neumonía Sepsis grave	No	B4-5	No
6	Sepsis neonatal grave	No	B4-5	Amoxicilina Cotrimoxazol

xicilina y un 36% de resistencias al cotrimoxazol (fig. 2). En la tabla 3 se exponen los antibióticos utilizados en los antibiogramas y el porcentaje de resistencias de cada uno.

El 63% de los niños fueron tratados con antibióticos intravenosos durante su ingreso, principalmente cefalosporinas de tercera generación y amoxicilina-ácido clavulánico. Siete pacientes recibieron tratamiento exclusivamente por vía oral dada su buena evolución clínica, y 3 pacientes negativizaron el hemocultivo sin tratamiento antibiótico. El 26% de los niños tomaron algún tratamiento antibiótico antes del hemocultivo, siempre por vía oral: cotrimoxazol (3), amoxicilina (2) y amoxicilina-ácido clavulánico (2).

## DISCUSIÓN

La SNT es la tercera causa de GEA infantil después del rotavirus y *Campylobacter jejuni*<sup>2</sup>, y la primera causa de GEA bacteriana que precisa hospitalización. La puerta de entrada de la bacteriemia por SNT es una GEA en la mayoría de los niños<sup>3-5</sup>. En nuestro estudio llama la atención que poco más de la mitad de los pacientes tenían asociada una GEA con coprocultivo positivo. También es interesante el alto porcentaje de casos con bacteriemia sin sintomatología digestiva en pacientes con enfermedades crónicas.

Esto puede explicarse por la práctica habitual de toma de hemocultivos en el paciente inmunodeprimido febril, en contraste con la escasez de hemocultivos tomados en el niño sano con GEA que precisa hospitalización. En series de GEA bacteriana con práctica sistemática de hemocultivo, la frecuencia de bacteriemia oscila entre el 6 y el 15%<sup>5,6</sup>.

Otro dato que llama la atención es que, aunque las complicaciones extraintestinales se presentaron con más frecuencia en pacientes con inmunodepresión (3 de 7 casos, el 42%), hubo también 3 casos en inmunocompetentes (3 de 20 casos, el 15%). Si bien los inmunodeficientes suelen desarrollar más complicaciones focales (36%)<sup>7</sup>, las complicaciones en el curso de una bacteriemia también aparecen en niños sanos (2,5%)<sup>8</sup>, sobre todo en menores de 3 meses (8%)<sup>9</sup>.

Las complicaciones focales descritas con más frecuencia son la osteomielitis, la artritis, la meningitis y la neumonía<sup>1,3,9</sup>. Como ocurre habitualmente, encontramos una mayor frecuencia de focos osteoarticulares (10%). Es destacable que no se diagnosticara ninguna meningitis por SNT, y que sólo un niño presentó bacteriemia persistente. Esto puede explicarse porque la meningitis suele darse en menores de 3 meses<sup>1,7</sup>, que en nuestra serie representa apenas el 11% de la población estudiada, y porque no en todos los pacientes se realizó hemocultivo de control dada la buena evolución clínica con la antibioticoterapia. La única bacteriemia persistente apareció en un niño que había recibido tratamiento antibiótico con cotrimoxazol, antimicrobiano al que era resistente la cepa aislada en su hemocultivo.

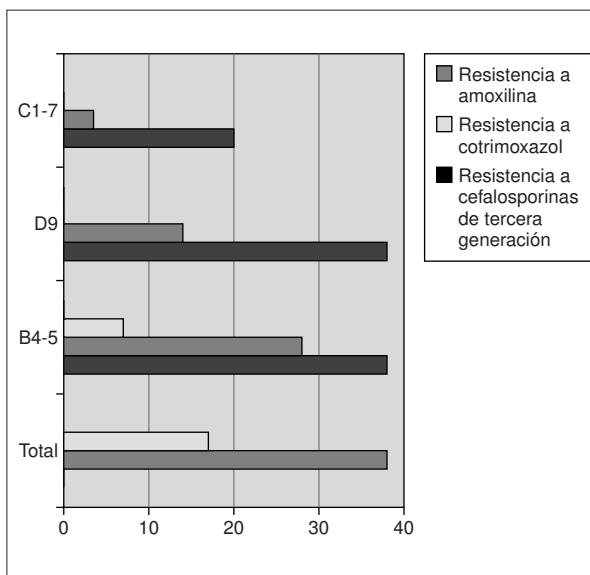


Figura 2. Resistencias a los distintos antimicrobianos.

TABLA 3. Resistencias a los distintos antimicrobianos sobre un total de 29 hemocultivos positivos para *Salmonella* no typhi

Antimicrobiano	Resistencias (%)	Resistencias intermedias (%)
Amoxicilina	38	0
Amoxicilina-ácido clavulánico	0	6,8
Ampicilina-Sulbactam	3,4	10,2
Cefepime	6,8	0
Ceftazidima	3,4	0
Ceftriaxona/cefotaxima	3,4	0
Cefuroxima	0	3,4
Cloranfenicol	24	0
Colistina/tobra	3,4	0
Cotrimoxazol	17	0
Mezlocilinas	13,7	0
Nitrofurantoína	3,4	3,4
Piperacilina	31	3,4
Piperacilina-tazobactam	0	6,8
Tetraciclinas	10,2	0
Ticarclina	31	3,4

No se halló relación entre el desarrollo de complicaciones y la edad, el serotipo, el tratamiento antibiótico o las características microbiológicas, seguramente por el pequeño tamaño muestral.

En cuanto a la microbiología, encontramos que los serotipos B4-5 y D9 son los más prevalentes, de forma similar a las otras series mencionadas. Señalamos de forma especial el elevado porcentaje de resistencia a la amoxicilina (35%), al cotrimoxazol (17%), considerado el tratamiento de elección, y la presencia de una cepa resis-

tente a cefalosporinas de tercera generación, considerado el tratamiento alternativo. Estos índices de resistencia podrían relacionarse con la frecuente toma de antibióticos previa al aislamiento de *Salmonella* en sangre (26%). Los antibióticos a los que se encontró menores resistencias fueron amoxicilina-ácido clavulánico, cefuroxima, piperacilina-tazobactam y ampicilina-sulbactam (tabla 3). En los niños ingresados, los tratamientos empíricos más utilizados inicialmente fueron las cefalosporinas de tercera generación y la amoxicilina-ácido clavulánico.

Uno de los niños negativizó su hemocultivo tras ser tratado con amoxicilina por vía oral, fármaco al que resultó ser resistente su *Salmonella*, y tres más sin recibir antibioticoterapia, lo cual indica que algunas bacteriemias se pueden resolver de forma espontánea, sobre todo en niños inmunocompetentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Meadow WL, Scheider H, Bemm MO. *Salmonella enteritidis* bacteremia in childhood. J Infect Dis 1985;152:185-9.
2. Baquero-Artigao F, Borque C, Ladrón de Guevara C, Del Castillo F, García Miguel M-J, De José Gómez MI. Etiología de la gastroenteritis aguda en niños hospitalizados menores de 5 años. Acta Pediatr Esp 2000;58:586-91.
3. Shimoni Z, Pitlik S, Leibovici L, et al. Nontyphoid *Salmonella* bacteremia: Age-related differences in clinical presentation, bacteriology and outcome. Clinical Infect Dis 1999;28:822-7.
4. Lee SC, Yang PH, Shieh WB, Larssere R. Bacteremia due to non typhi *Salmonella*: Analysis of 64 cases and review. Clinical Infect Dis 1994;19:693-6.
5. Torrey S, Fleisher G, Jaffe D. Incidence of *Salmonella* bacteremia in infants with *Salmonella* gastroenteritis. J Pediatr 1986;108:718-21.
6. Katz B, Shapiro ED. Predictors of persistently positive blood cultures in children with "occult" *Salmonella* bacteremia. Pediatr Infect Dis J 1986;5:713-4.
7. Zaidi E, Bachur R, Harper M. Non-typhi *Salmonella* bacteremia in children. Pediatr Infect Dis J 1999;18:1073-7.
8. Harper MB, Bachur R, et al. Effect of antibiotic therapy on the outcome of outpatients with unsuspected bacteremia. Pediatr Infect Dis J 1995;14:760-7.
9. Schutze GE, Schutze SE, Kirby RS. Extraintestinal salmonellosis in a children's hospital. Pediatr Infect Dis J 1997;16:482-5.