



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL

Departamento de investigación y docencia en salud

Formulario de Proyecto final de Tesis

LEA ANTES DE COMENZAR

Antes de comenzar a redactar consulte la **Guía para redacción de informes finales (STROBE)** disponible en este programa.

- El informe final de investigación constituye la tesis necesaria para egresar de nuestros programas de residentado y deberá ser defendido para lograr su aprobación para que el residente pueda egresar con el título de especialista que aspira.
- El formulario está diseñado para que el investigador escriba el contenido de su trabajo siguiendo el orden de los títulos que se han dispuesto que sigue la metodología **IMRyD** (Introducción, Metodología, Resultados y Discusión)
- Elabore el formulario siguiendo el orden establecido

CODIGO DE REVISIÓN METODOLOGICA: 472M430OE20	
Información general	
Fecha de aprobación de gestión bibliográfica	30 OCTUBRE 2020
Fecha de aprobación de Protocolo	28 MAYO 2021
Fecha de aprobación Comité de Ética y código asignado	7 OCTUBRE 2021; 2021-078
Autor (es)	DR. ALEX ROBERTO LINARES GUARDADO DRA. KENIA LISSETTE SANTOS ORELLANA
Teléfono y dirección electrónica	7220-8460 roblinaarees1289@gmail.com 7856-0825 keni.santos9@gmail.com
Asesor (es)	DR. VICTOR DAVID FRANCO
Teléfono y dirección electrónica	2591-4163 victor.franco@iss.gov.sv
Especialidad/Disciplina	Medicina Interna

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE ESPECIALIDADES MEDICAS**



TÍTULO DEL TRABAJO

**“EXPRESIÓN FENOTÍPICA DE RESISTENCIA ANTIBIÓTICA IN VITRO DE
SALMONELLA ENTÉRICA SEROTIPO TYPHI ISSS 2016-2020”**

PRESENTADO POR:

**DR. ALEX ROBERTO LINARES GUARDADO
DRA. KENIA LISSETTE SANTOS ORELLANA**

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

ASESOR METODOLÓGICO

DR. VÍCTOR DAVID FRANCO

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, NOVIEMBRE DE 2022

ÍNDICE

PÁGINA

Resumen	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	6
Justificación	7
Objetivos	8
Marco Teórico	9
Capítulo I: Fiebre Entérica	9
Capítulo II: Resistencia Antibiótica a Salmonella Typhi.	10
Metodología	12
Tipo de estudio	12
Diseño general	12
Universo	12
Muestra	12
Unidad de análisis	12
Descripción y operativización de variables	13
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	14
Métodos de recolección de información	15
Procedimientos para garantizar los aspectos éticos	15
Resultados	16
Discusión	18
Conclusiones	20
Recomendaciones	21
Referencias	22
Anexos	25

RESUMEN

El presente es un estudio observacional descriptivo de corte transversal retrospectivo, acerca de la expresión fenotípica de resistencia in vitro a los antibióticos más frecuentemente indicados para el manejo hospitalario de la fiebre tifoidea en los hospitales HMQ y Hospital General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, entre los años 2017-2020; se ha hecho uso de datos obtenidos de fuentes de información secundaria a través del cubo bacteriológico de ambos centros hospitalarios con 873 hemocultivos positivos a *Salmonella* entérica serotipo *Typhi* con sensibilidad a los principales antibióticos disponibles, además se determina la presencia de cepas Extremadamente drogoresistentes y Multidrogoresistentes en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social se utiliza comúnmente e históricamente ciprofloxacina como tratamiento antibiótico de elección para este proceso infeccioso, sin embargo en base a los resultados obtenidos se evidencia sensibilidad intermedia e incluso resistencia a este fármaco en los años estudiados; así como la re emergencia de antibióticos que habían sido relegados que actualmente pueden usarse, es necesario recordar el uso adecuado de antibióticoterapia en base a síndromes clínicos y agentes etiológicos más probables, puesto que la presión selectiva que ejercen estos antibióticos generan cepas resistentes a los mismos.

INTRODUCCIÓN

Debido a que la fiebre tifoidea es una enfermedad endémica en El Salvador y muy frecuente, además existen tasas de mortalidad en pacientes con fiebre tifoidea en la era preantibiótica entre el 10 y el 30% ¹. En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social se registraron 852 aislamientos de *Salmonella* entérica serotipo *Typhi*, de ahora en adelante *Salmonella Typhi* distribuidos de la siguiente manera: 328 casos en el Hospital General en el periodo de 2017-2020; y 524 casos en Hospital Médico Quirúrgico durante el mismo período, datos obtenidos a través del cubo bacteriológico de cada centro previamente mencionado.

En este estudio se presentan datos obtenidos acerca de la expresión fenotípica de resistencia *in vitro* a los antibióticos más frecuentemente indicados para el manejo hospitalario de fiebre tifoidea, y además se determinó la proporción de cepas multidrogoresistentes de ahora en adelante MDR definiéndose como resistencia simultánea a Cloranfenicol, Ampicilina y Trimetoprim/Sulfametoxazol y extremadamente multidrogoresistencia de ahora en adelante XDR agregándose a las resistencias previamente mencionadas Ceftriaxona y Fluroquinolonas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La resistencia a los antibióticos es un problema dinámico y creciente para *Salmonella Typhi*. Las pautas de tratamiento empírico actuales son obsoletas y deben actualizarse para responder a las tendencias globales y locales en la resistencia a los antibióticos.¹

La Multidrogoresistencia, en adelante (MDR): se caracteriza por ser resistente simultáneamente a ampicilina, trimetropim/sulfametoxazol en adelante (TMP-SMX) y cloranfenicol, lo cual actualmente como Institución se desconoce. Extremadamente drogoresistencia, en adelante (XDR): se caracteriza por ser resistente simultánea a ampicilina, TMP-SMX, cloranfenicol, ceftriaxona y ciprofloxacina.

En El Salvador solo se tiene un estudio sobre antibióticoterapia y su sensibilidad con el uso de fluoroquinolonas en pacientes ambulatorios del Instituto Salvadoreño del Seguro Social de los años 2012 a 2013 que arrojó datos importantes. Se obtuvo 520 cultivos de los cuales: Solamente 1.34% de los aislamientos corresponde a resistencia a ciprofloxacina y el 18.8% se aisló con sensibilidad intermedia a ciprofloxacina.²

JUSTIFICACIÓN

Una enfermedad endémica en el país, que, aunque es altamente prevenible sigue teniendo alta incidencia con resultados desfavorables en ciertas poblaciones. A la semana epidemiológica 10 de 2021, se tienen 137 casos de fiebre tifoidea, que comparados con 193 de 2020, representa una reducción de 29% de casos. De los 137 casos de 2021, 75 (55%) son del Ministerio de Salud y 62 (45%) del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.³ Se vuelve necesario conocer el manejo actual de la misma.

Una bacteria altamente resistente con múltiples mecanismos, lo cual en ocasiones hace su manejo desafiante para el clínico y por tanto determinar la resistencia a los antibióticos con los cuales cuenta la institución es una estrategia sencilla, de bajo coste y accesible para establecer pautas de manejo institucionales. Sin embargo, el contexto clínico ha cambiado, se observa más frecuentemente en la práctica resistencia a fluoroquinolonas, además las pautas actuales internacionales recomiendan antibióticos de amplio espectro para estas infecciones, pero la realidad nacional es otra, existe menos disponibilidad de estos antibióticos y su uso reservado para patologías más complejas. Por tanto, conocer la resistencia y sensibilidad antibiótica de *Salmonella Typhi* es necesario desde el punto de vista epidemiológico, clínico, pronóstico y de uso racional de antibióticos.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la expresión fenotípica de resistencia antibiótica de *Salmonella* entérica serotipo *Typhi* aislada en hemocultivos de pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna del Hospital General y Hospital Médico Quirúrgico, ISSS, 2016 - 2020.

Objetivos Específicos

1. Reportar las cepas de *Salmonella* entérica serotipo *Typhi* en base a su sensibilidad, intermedio y resistencia a los antibióticos utilizados en el Instituto.
2. Identificar la proporción de cepas de *Salmonella* entérica serotipo *Typhi* con patrones de expresión fenotípica MDR y XDR.
3. Generar información para actualizar el manejo con antibióticos en fiebre tifoidea en la Institución.

MARCO TEÓRICO

CAPÍTULO I: FIEBRE ENTÉRICA

El agente etiológico de la fiebre tifoidea fue identificado en muestras anatomopatológicas por Karl Eberth, que lo denominó *Bacillus typhosus*.

Salmonella Typhi y *Salmonella Paratyphi* A, B y C son bacilos gramnegativos que pertenecen a la especie *Salmonella* entérica subespecie entérica. Todas las *Salmonellas* entérica son clasificadas serológicamente por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de acuerdo con el esquema de clasificación de Kauffman y White modificado, en función tanto del antígeno O (del polisacárido O) como del antígeno H (flagelar). **Ver anexo tabla 1.**

Salmonella Typhi y *Salmonella Paratyphi* A y B son patógenos restringidos a los humanos.⁴ No hay reservorios animales conocidos de estos patógenos que causan fiebre entérica, y la fuente de infección son los microorganismos expulsados en las heces de las personas infectadas.

Las infecciones por *Salmonella Typhi* se adquieren más a menudo debido a la ingesta de agua o alimentos contaminados con materia fecal.

Las manifestaciones clínicas de la fiebre entérica son inespecíficas. Generalmente se consideraba que las complicaciones graves de la fiebre entérica se producían tarde en el curso de la enfermedad, habitualmente después de 2 semanas de fiebre. Sin embargo, la experiencia reciente demuestra que en la fiebre entérica se pueden producir complicaciones mayores, como perforación intestinal y encefalopatía, a los pocos días del inicio de la fiebre. Las características clínicas de la fiebre entérica se especifican en **anexo tabla 2.**

Los pacientes con fiebre entérica grave son más propensos a sufrir las complicaciones graves enumeradas en **anexo tabla 3.**

El hemocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico, pero tiene una sensibilidad limitada de hasta el 50%, que aumenta con la toma de más de una muestra.⁵

CAPÍTULO II: RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE SALMONELLA TYPHI.

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se ha convertido en un problema mundial importante en la fiebre tifoidea. La evolución y la propagación internacional de la RAM en *Salmonella Typhi* en Asia y África ha sido impulsada principalmente por una expansión clonal de un haplotipo específico (H58 / genotipo 4.3.1). Estos microorganismos son frecuentemente resistentes a múltiples fármacos (MDR) (resistentes a ampicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol) y, a menudo, presentan una susceptibilidad reducida a las fluoroquinolonas. En Pakistán se ha informado de un clon de *Salmonella Typhi* que lleva un plásmido que codifica la resistencia a las fluoroquinolonas y las cefalosporinas de tercera generación. El antimicrobiano más común al que los organismos no mostraron susceptibilidad fue la ampicilina (28/402; 6,9%), seguida del ácido nalidíxico (23/402; 5,7%). La no susceptibilidad a las fluoroquinolonas (ciprofloxacino) fue infrecuente (9/402; 2,2%).⁶

En el congo, la resistencia se asoció con mutaciones puntuales en el gen *gyrA*. La resistencia a la azitromicina fue rara. Azitromicina es un antimicrobiano ampliamente utilizado para el tratamiento empírico de la fiebre entérica no complicada, que se beneficia de una dosis oral una vez al día y una buena penetración tisular. Se concentra dentro de las células fagocíticas y alcanza concentraciones intracelulares de hasta 200 veces más que el suero. Un estudio reciente de > 1000 aislamientos recolectados entre 2013 y 2016 en Dhaka, Bangladesh, identificó 12 cepas de *S.* resistentes a azitromicina. Las respuestas al tratamiento subóptimas con este antibiótico, se asocian con una mayor morbilidad, además de tener efectos potencialmente dañinos a través de ciclos de tratamiento prolongados, regímenes de tratamiento interrumpidos (provocados por el aumento o el cambio de antibióticos) y una mayor carga de atención médica.⁷

En la era de la creciente resistencia a las fluoroquinolonas y la aparente reaparición de la sensibilidad a los agentes tradicionales de primera línea, se necesitan más estudios para evaluar nuevas estrategias de tratamiento, incluidos los regímenes de dosificación adecuados de azitromicina; nuevos antimicrobianos; ciclos de antibióticos; terapias combinadas y opciones de tratamiento en niños.⁷

Las fluoroquinolonas (p. Ej., Ciprofloxacina) se usan con frecuencia para tratar la fiebre tifoidea en adultos. La resistencia a la ciprofloxacina es rara; sin embargo, la resistencia al ácido quinolona nalidíxico en el Sistema Nacional de Monitoreo de la Resistencia a los Antimicrobianos (NARMS) de EE. UU. aumentó del 19% de los aislamientos probados en 1999 al 59% en 2008. La resistencia al ácido nalidíxico en *Salmonella Typhi*, que se ha asociado con viajes al extranjero, particularmente al sur de Asia, se correlaciona con una menor susceptibilidad a la ciprofloxacina (CMI > 0,12 µg / ml).

Se ha demostrado un mayor riesgo de fracaso del tratamiento con fluoroquinolonas en Infecciones por *Salmonella Typhi* por cepas con menor susceptibilidad a la ciprofloxacina. Mutaciones puntuales cromosómicas en el *gyrA* y *parC* topoisomerasa genes son mecanismos de resistencia a quinolonas en *Salmonella* spp. Otros mecanismos de resistencia incluyen bombas de eflujo, reducción de la permeabilidad de la membrana externa y genes transmitidos por plásmidos (p. Ej., Genes *qnr* , *aac-6'-Ib-cr*). Divulgamos 9 cepas de *Salmonella Typhi* resistente a ciprofloxacina (CMI > 4 µg / mL) aislamientos de serotipo Typhi detectados en los Estados Unidos durante 1999-2008.⁸

Las bombas de eflujo bacteriano son mecanismos importantes involucrados en la resistencia a muchas clases de agentes antimicrobianos, incluidas las fluoroquinolonas. Con respecto a la resistencia a la ampicilina, esto fue atribuible a la producción de β-lactamasas TEM-1 o OXA-1.⁹

Hubo un aumento gradual de las CIM frente a ceftazidima y ceftriaxona (una cefalosporina de tercera generación) durante el período de estudio, desde un valor de CIM 90 de 0,064 mg / L en 2005 a 0,25 mg / L en 2009, aunque todavía dentro del rango de susceptibilidad. Este tipo de resistencia a las quinolonas y, más recientemente, los aumentos en los niveles de MIC a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, vuelven a enfatizar la importancia de la vigilancia continua en el tratamiento de la fiebre entérica. De hecho, hay informes esporádicos de CIM altas para ceftriaxona en *Salmonella Typhi*, a través de la presencia de BLEE CTX-M-15 y SHV-12.⁹

METODOLOGÍA

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo.

Diseño General

Descriptivo, se usaron fuentes de información secundaria a través del cubo bacteriológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social y con datos de productividad de laboratorio reportado por la cantidad de cultivos positivos a *Salmonella typhi* por año que comprende el período de investigación de 2016 - 2020, se trabajó con la totalidad de los cultivos reportados.

Universo

873 hemocultivos reportados positivos para *Salmonella* entérica serotipo «typhi» de los cuales 328 corresponden a Hospital General y 545 aislamientos corresponden a Hospital Médico Quirúrgico.

Muestra

De los 852 hemocultivos reportados positivos 328 de Hospital General y 524 aislamientos corresponden a Hospital Médico Quirúrgico de pacientes hospitalizados, se excluyen 21 aislamientos correspondientes a pacientes ambulatorios en el Hospital MQ.

Unidad de Análisis

Cubo bacteriológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social y con datos de productividad de laboratorio reportado por la cantidad de cultivos positivos el período de investigación de 2016 - 2020.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron en valores absolutos, se emplearon en porcentajes, a través de una base datos en Microsoft Office Excel 2010.

Descripción y operativización de variables

VARIABLES	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores	MIC Breakpoints ug/ml	Fuente
Sensibilidad	Cuando un aislado bacteriano es inhibido por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de éxito terapéutico.	Categorico nominal	Ampicilina Amoxicilina/Ácido clavulánico Ceftriaxona Cefepime Ciprofloxacina Trimetroprim/sulfametoxazol Imipenem Meropenem Piperacilinar/tazobactam	≤ 8 ≤ 8/4 ≤ 1 ≤ 2 ≤ 0.25 ≤ 2/38 ≤ 1 ≤ 1 ≤ 8/4	Cubo bacteriológico por medio del sistema automatizado VITEK 2
Intermedio	Cuando un aislado bacteriano es inhibido por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a un efecto terapéutico incierto.	Categorico nominal	Ampicilina Amoxicilina/Ácido clavulánico Ceftriaxona Cefepime Ciprofloxacina Trimetroprim/sulfametoxazol Imipenem Meropenem Piperacilina/tazobactam	16 16/8 2 4 - 8 0.5 -- 2 2 16/4	Cubo bacteriológico por medio del sistema automatizado VITEK 2
Resistente	Cuando un aislado bacteriano es inhibido por una concentración de un antimicrobiano que se asocia a una alta probabilidad de fracaso terapéutico.	Categorico nominal	Ampicilina Amoxicilina/Ácido clavulánico Ceftriaxona Cefepime Ciprofloxacina Trimetroprim/sulfametoxazol Imipenem Meropenem Piperacilina/tazobactam	≥ 32 ≥ 32/16 ≥ 4 ≥ 16 ≥ 1 ≥ 4/76 ≥ 4 ≥ 4 ≥ 32/4	Cubo bacteriológico por medio del sistema automatizado VITEK 2

Multidrogo resistente (MDR)	Salmonella reportada con resistencia simultánea a Cloranfenicol, ampicilina y TMP-SMX	Catagórica nominal	Cloranfenicol Ampicilina Trimetroprim/sulfametoxazol	≥ 32 ≥ 32 ≥ 4/76	Cubo bacteriológico por medio del sistema automatizado VITEK 2
Extremadamente drogo resistencia (XDR)	Salmonella reportada con resistencia simultánea a Cloranfenicol, ampicilina, TMP-SMX, cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas.	Catagórica nominal	Cloranfenicol Ampicilina Trimetroprim/sulfametoxazol Ceftriaxona Ciprofloxacina	≥ 32 ≥ 32 ≥ 4/76 ≥ 4 ≥ 1	Cubo bacteriológico por medio del sistema automatizado VITEK 2

Criterios de Inclusión

- Hemocultivos positivos a *Salmonella typhi* en el período de investigación, disponibles en el cubo bacteriológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Más de dos hemocultivos del mismo paciente con un período mayor a 1 mes desde el episodio de enfermedad.

Criterios de exclusión

- Cultivos positivos a *Salmonella Typhi* diferentes a sangre.
- Cultivos de áreas ambulatorias de ambos hospitales.

Método de recolección de la información

Los datos se tomaron del cubo bacteriológico del Instituto Salvadoreño del Seguro Social del Hospital General y Hospital Médico Quirúrgico mediante el sistema automatizado VITEK II, con MIC (concentración inhibitoria mínima) establecida por método de microdilución según la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute)¹⁰ actualizado para el año 2022, se solicitó a cada laboratorio clínico de estos hospitales el número de cultivos positivos por año, correspondiente al período de investigación de 2016 - 2020. Cabe aclarar que no existen datos correspondientes al año 2016 en el cubo bacteriológico en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social, **por lo que no se presentan datos de este año para ningún hospital.**

Procedimientos para garantizar los aspectos éticos en la investigación con sujetos humanos

Estudio y diseño de investigación de mínimo riesgo, los datos en base a fuente secundarias, se registraron en la base de datos de Microsoft Office Excel 2010 y codificados según número correlativo de cultivo, estos datos no serán compartidos con personas ajenas al estudio. Además, en ningún momento se contactó a la persona a la cual pertenece dicho cultivo, por lo cual **comité de ética institucional se nos exoneró del consentimiento informado.** Datos resguardados por los investigadores y el asesor

RESULTADOS

Tabla 1. Expresión fenotípica de resistencia in vitro de los antibióticos utilizados para el manejo de la fiebre tifoidea en hospital general del ISSS entre 2017 y 2020.

	Hospital general (N=328)			
	2017	2018	2019	2020
	(N=31)	(N=99)	(N=97)	(N=101)
	%S/I/R	%S/I/R	%S/I/R	%S/I/R
AMP	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
AMC	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
CRO	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
FEP	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
CIP	0/81,2/18,8	0/93/3	0/99/1	0/98/2
SXT	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
MEM	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
IMP	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
TZP	100/0/0	ND	100/0/0	100/0/0

Fuente: Cubo bacteriológico.

%S/I/R, porcentaje de sensibilidad/intermedio/resistente, AMP=ampicilina sódica, AMC = amoxicilina más ácido clavulánico, CRO=ceftriaxona, FEP= cefepime, CIP=ciprofloxacina, SXT=trimetoprim/Sulfametoxazole, MEM=meropenem, IMP=Imipenem/Cilastatina, TZP= Piperacilina/Tazobactam

Se muestra en tabla 1 un patrón de expresión fenotípica in vitro de sensibilidad completa es decir del 100% para los antibióticos betalactámicos que incluye además a aquellos que se encuentran combinados con inhibidores de betalactamasa, de igual forma para los antibióticos de tipo carbapenémicos; para las fluoroquinolonas específicamente para Ciprofloxacina se observa un patrón intermedio de hasta el 99% y con resistencia de hasta el 18.8% y sensibilidad completa del 100% para antibiótico de tipo sulfas.

Tabla 2. Expresión fenotípica de resistencia in vitro de los antibióticos utilizados para el manejo de la fiebre tifoidea en hospital médico quirúrgico del ISSS entre 2017 y 2020.

Hospital Médico-Quirúrgico y Oncológico (N=524)				
	2017	2018	2019	2020
	(n=64)	(N=12)	(N=263)	(N=185)
	%S/I/R	%S/I/R	%S/I/R	%S/I/R
AMP	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
AMC	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
CRO	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
FEP	100/0/0	100/0/0	99.6/0,4/0	100/0/0
CIP	14/78.2/7.8	0/16,6/83,4	1.9/97,3/0.8	1,6/96,8/1,6
SXT	98.4/0/1.6	100/0/0	100/0/0	100/0/0
MEM	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0
IMP	100/0/0	100/0/0	100/0/0	99.5/0,5/0
TZP	100/0/0	100/0/0	100/0/0	100/0/0

Fuente: Cubo bacteriológico.

%S/I/R, porcentaje de sensibilidad/intermedio/resistente, AMP=ampicilina sódica, AMC = amoxicilina más ácido clavulánico, CRO=ceftriaxona, FEP= cefepime, CIP=ciprofloxacina, SXT=trimetoprim/Sulfametoxazole, MEM=meropenem, IMP=Imipenem/Cilastatina, TZP= Piperacilina/Tazobactam

Se muestra en tabla 2 un patrón de expresión fenotípica in vitro de sensibilidad completa es decir del 100% para los antibióticos betalactámicos que incluye además a aquellos que se encuentran combinados con inhibidores de betalactamasa, excepto para el año 2019 donde se observó para Cefepime una patrón de sensibilidad de 99.6% de forma aislada; de forma similar para los antibióticos de tipo carbapenémicos en el año 2020 se observó una sensibilidad de 99.5% a Imipenem; para las fluoroquinolonas y específicamente Ciprofloxacina se observa un patrón intermedio de hasta el 97.3% y con resistencia de hasta el 83.4% y para sulfas desde el año 2017 en el cual sensibilidad de 98.4%, con patrón de resistencia de 1.6% no se repitió este patrón en años posteriores.

DISCUSION

En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social históricamente se utiliza Ciprofloxacina como tratamiento para fiebre tifoidea.^{2, 11}

Los resultados demuestran que este antibiótico ha llegado a presentar sensibilidad in vitro intermedia hasta del 97% según los datos reportados por antibiograma automatizado, comparado con resultados similares a un estudio realizado en Pakistán en el año 2018 en el cual advierte la emergencia de *Salmonella* extremadamente drogoresistente¹² se conoce que este patrón de sensibilidad lleva a fallas en el tratamiento y erradicación de la enfermedad, como se demostró en el estudio llevado a cabo por la Sociedad Americana de Microbiología en Estados Unidos¹³; es importante mencionar que desde el año 2017 en el cual hubo un aislamiento resistente a Trimetropim/Sulfametoxazol no hubo nuevos aislamientos en los años posteriores que expresen resistencia a este antibiótico, hallazgo comparable con el estudio realizado en Singapur¹⁴ en el año 2017 en el que se evidencia que el alto uso de fluoroquinolonas ha generado aumento en la resistencia a la misma y se ha relegado el uso de antibióticos de primera línea más antiguos tales como ampicilina, cloranfenicol y Trimetoprim/Sulfametoxazol, volviéndolos actualmente más sensibles, tal como lo demuestra de igual manera un estudio llevado a cabo en Nepal¹⁵ que pueden ser utilizadas de manera segura en el manejo empírico puesto que las actuales basadas en Ciprofloxacina resultan obsoletas y con alta probabilidad de falla en el manejo. Por lo tanto las pautas para el manejo de pacientes hospitalizados no ha cambiado puesto que el manejo en estos pacientes continua siendo cefalosporinas de tercera generación como lo es Ceftriaxona¹¹, en la cual en ambos hospitales se reporta un patrón de expresión fenotípica in vitro de sensibilidad del 100%.

Los resultados de expresión fenotípica parecieron indicar que no se aíslan cepas que cumplan con las características de MDR y XDR, aunque falta evaluar sensibilidad a cloranfenicol debido a que nuestro sistema automatizado VITEK 2 no cuenta mediciones del mismo, de igual manera parece ser que no existen cepas XDR debido a que no se observan resistencias combinadas, solamente resistencias

aisladas a Ciprofloxacina. Los mecanismos de resistencia de *Salmonella* actuales corresponden a sobre expresión de bombas de flujo, alteraciones genéticas que confieren cambios en la DNA girasa, topoisomerasa IV, cambios en la envoltura celular e incremento de lipopolisacáridos de la bacteria, degradación del antibiótico por hidrólisis o generación de formas inactivas del antibiótico, formación biofilm.¹⁶ De estos el mecanismo de resistencia de fluoroquinolonas más asociado es el de mutaciones precisas como genes *gyrA* y *gyrB*, que generan cambios de un solo codón que codifican para DNA girasas morfológicamente menos susceptibles a la unión con estos antibióticos¹⁷, es probable que las cepas de *Salmonella* en el Instituto expresen este mecanismo de resistencia específico sin embargo se vuelven necesarios estudios filogenéticos para confirmarlo.

Además, en Hospital Médico Quirúrgico se detectaron 1 aislamiento en el año 2019 de cepas con patrón de sensibilidad INTERMEDIO para Cefepime y en el siguiente año 2020 de igual forma 1 aislamientos con patrón de sensibilidad INTERMEDIO a Imipenem¹⁸ sin embargo, se necesitan estudios genéticos más amplios para determinar si esta cepa es realmente resistente a este carbapenémico, o se trató de un error aislado de laboratorio. Por los datos obtenidos se encuentra la necesidad que se realicen estudios de investigación para Azitromicina ya que es un antibiótico económico y con el cual cuenta la institución como nueva opción de tratamiento¹⁹, siendo este además una opción útil incluso las cepas multidrogoresistente y extremadamente drogoresistente ya que persisten sensibles al mismo, tal como se observó en un estudio filogenético en Reino Unido, en el cual la cepa circundante en la región, no posee genes de resistencia para este antibiótico, pero si para el resto de antibióticos mencionados.²⁰

CONCLUSIONES

- El antibiótico ciprofloxacina ha llegado a presentar un patrón de resistencia in vitro intermedia hasta del 97%.
- Los antibióticos de primera línea usados en décadas anteriores tales como ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim/sulfametoxazol, actualmente no muestran resistencias.
- Las pautas para el manejo de pacientes hospitalizados no han cambiado puesto que el manejo en estos pacientes continúa siendo cefalosporinas de tercera generación como lo ceftriaxona.
- Los resultados de expresión fenotípica parecieron indicar que no se aíslan cepas que cumplan con las características de MDR y XDR debido a que no se observan resistencias combinadas en las mismas, aunque se encuentra pendiente evaluar sensibilidad a cloranfenicol.
- Existen dos aislamientos en los años 2019 y 2020 con patrón intermedia a cefepime e imipenem, antibióticos de amplio espectro de uso hospitalario, faltan estudios que confirmen si estas son intermedio verdaderas o se deben a error de laboratorio.

RECOMENDACIONES

En base a los hallazgos de este estudio:

- Se desaconseja el uso de ciprofloxacina como parte del manejo empírico ante la sospecha de infección por *Salmonella Typhi*, pues se conoce que este lleva a fallas en el tratamiento y erradicación de la enfermedad.
- Se pueden utilizar de manera segura antibióticos como ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim/sulfametoxazol en pacientes no complicados puesto que no existen resistencias al momento.
- Continuar con uso de cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona formando parte de manejo de pacientes hospitalizados.
- Es necesario el uso adecuado de antibióticoterapia en base a síndromes clínicos y agentes etiológicos más probables, puesto que la presión selectiva que ejercen antibióticos de amplio espectro generan cepas resistentes a los mismos.
- Uso de métodos de detección de patrones de sensibilidad y resistencia a azitromicina puesto que es una opción de tratamiento disponible en la institución.

REFERENCIAS

1. Gibani M, Britto C, Pollard A; (2018); Typhoid and paratyphoid fever: a call to action; Universidad de Oxford, Reino Unido; *Curr Opin Infect Dis* 2018, 31:440–448. DOI:10.1097/QCO.0000000000000479
2. Franco, V. D, (2014) Consumos de Ciprofloxacina e incidencia de Salmonella enterica serovar Typhi con sensibilidad in vitro intermedia o resistente a Fluoroquinolonas en pacientes ambulatorios del ISSS. Planificación y Normalización Técnica en Salud del ISSS, El Salvador.
3. Ministerio de Salud de El Salvador (2021), Boletín Epidemiológico semana 10 (07 al 13 de Marzo de 2021), Dirección de Epidemiología, San Salvador, El Salvador.
4. Bennett J, Dolin R, Blaser, M; (2015) Mandell, Douglas y Bennett, ENFERMEDADES INFECCIOSAS, Principios y práctica, Octava Edición, Elsevier España; Barcelona, España.
5. Peter J O'Reilly, Dikshya Pant, Mila Shakya, Buddha Basnyat & Andrew J Pollard (2020): Progress in the overall understanding of typhoid fever: implications for vaccine development, *Expert Review of Vaccines*, DOI: 10.1080/14760584.2020.1750375.
6. Lunguya O, Lejon V, Phoba M-F, Bertrand S, Vanhoof R, et al. (2012) Salmonella Typhi in the Democratic Republic of the Congo: Fluoroquinolone Decreased Susceptibility on the Rise. *PLoS Negl Trop Dis* 6(11): e1921. doi:10.1371/journal.pntd.0001921.
7. Jin C, Gibani MM, Pennington SH, Liu X, Ardrey A, Aljajoussi G, et al. (2019) Treatment responses to Azithromycin and Ciprofloxacin in uncomplicated Salmonella Typhi infection: a comparison of Clinical and Microbiological Data from a Controlled Human Infection Model. *PLoS Negl Trop Dis* 13(12): e0007955 DOI: 10.1371/journal.pntd.0007955.
8. Ackers, M. L., Puhr, N. D., Tauxe, R. V., & Mintz, E. D. (2000). Laboratory-based surveillance of Salmonella serotype Typhi infections in the United States: antimicrobial resistance on the rise. *JAMA: The Journal of the*

- American Medical Association, 283(20), 2668–2673.
<https://doi.org/10.1001/jama.283.20.2668>
9. G. A. Menezes, B. N. Harish, et al, Antimicrobial resistance trends in blood culture positive *Salmonella* Typhi isolates from Pondicherry, India, 2005–2009. JIPMER. DOI: 10.1111/j.1469
 10. Clinical and Laboratory Standards Institute; M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, CLSI, 32 edition; disponible en: <https://clsi.org/standards/products/free-resources/accessour-free-resources/>
 11. Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Mayo 2021; Guías para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre tifoidea, actualización 2021.
 12. Klemm EJ, Shakoor S, Page AJ, Qamar FN, et al; 2018. Emergence of an extensively drugresistant *Salmonella* enterica serovar Typhi clone harboring a promiscuous plasmid encoding resistance to fluoroquinolones and third-generation cephalosporins. *mBio* 9:e00105-18
 13. Crump, J. A., Kretsinger, K., Gay, K., et al & Emerging Infections Program FoodNet and NARMS Working Groups. (2008). Clinical response and outcome of infection with *Salmonella* enterica serotype Typhi with decreased susceptibility to fluoroquinolones: a United States foodnet multicenter retrospective cohort study. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 52(4), 1278–1284.
 14. Zellweer RM, Basnyat B, Shresta P, Prajapati KG, Dongol S, Sharma PK, et al 2017. A 23 year retrospective investigation of *Salmonella* Typhi and *Salmonella* Paratyphi isolated in a tertiary Kathmandu hospital. Doi:10.1371/journal.pntd.0006051
 15. Chand, H. J., Rijal, K. R., Neupane, B., Sharma, V. K., & Jha, B. (2014). Re-emergence of susceptibility to conventional first line drugs in *Salmonella* isolates from enteric fever patients in Nepal. *Journal of Infection in Developing Countries*, 8(11), 1483–1487. <https://doi.org/10.3855/jidc.4228>

16. Martins, M., McCusker, M., Amaral, L., & Fanning, S. (2011). Mechanisms of antibiotic resistance in salmonella: Efflux pumps, genetics, quorum sensing and biofilm formation. *Letters in Drug Design & Discovery*, 8(2), 114–123. <https://doi.org/10.2174/157018011794183770>
17. Chang, M.-X., Zhang, J.-F., Sun, et al; (2021). Contribution of different mechanisms to ciprofloxacin resistance in *Salmonella* spp. *Frontiers in Microbiology*, 12, 663731. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.663731>
18. Day, M. R., Meunier, D., Doumith, et al; (2015). Carbapenemase-producing *Salmonella enterica* isolates in the UK. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 70(7), 2165–2167. <https://doi.org/10.1093/jac/dkv075>.
19. Parry CM, Thieu NTV, Dolecek C, et al; 2015. Clinically and microbiologically derived azithromycin susceptibility breakpoints for *Salmonella enterica* serovars Typhi and Paratyphi A. *Antimicrob Agents Chemother*
20. Wong, V., Baker, S., Pickard, D. *et al*. El análisis filogeográfico del clado dominante H58 resistente a múltiples fármacos de *Salmonella* Typhi. *Nat Genet* 47 , 632–639 (2015).

ANEXOS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE SALMONELLA TYPHI.

TABLA 102-1 Clasificación y características microbiológicas específicas de <i>Salmonella</i> tifoidea						
Serotipo		<i>S. Typhi</i>	<i>S. Paratyphi A</i>	<i>S. Paratyphi B (schottmuelleri)</i>	<i>S. Paratyphi C (hirschfeldii)</i>	Comentarios
Clasificación serológica*	Serogrupo	D	A	B	C	
	Antígeno O	9, 12	1, 2, 12	1, 4, (5), 12	6, 7	
	Antígeno H Fase 1:2	d: –	a: (1, 5)	b: (1, 2)	c: (1, 5)	Variantes poco frecuentes del antígeno H de <i>S. Typhi</i> incluyen H ₁₂ :z66, encontrado en Indonesia
	Antígeno K	Vi	–	–	Vi	
Características bioquímicas específicas†	Fermentación de la lactosa	–	–	–	+	La mayoría de las <i>S. Paratyphi C</i> fermentan la lactosa
	Producción de sulfuro (H ₂ S)	+ (débil)	–	+	+	El 3% de las <i>S. Typhi</i> no producen sulfuro de hidrógeno
	Producción de gas durante la fermentación de la glucosa	–	+	+	+	
	Lisina descarboxilasa	+	–	+	+	
	Ornitina descarboxilasa	–	+	+	+	

TABLA 2 . CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE FIEBRE ENTÉRICA.

TABLA 102-2 Características clínicas de la fiebre tifoidea y paratifoidea		
	CARACTERÍSTICA CLÍNICA	FRECUENCIA APROXIMADA *
Síntomas gripales	Fiebre	>95%
	Cefalea	80%
	Escalofríos	40%
	Tos	30%
	Mialgias	20%
	Artralgias	<5%
Síntomas abdominales	Anorexia	50%
	Dolor abdominal	30%
	Diarrea	20%
	Estreñimiento	20%
Signos clínicos	Lengua saburral	50%
	Hepatomegalia	10%
	Esplenomegalia	10%
	Dolor abdominal	5%
	Erupción	<5%
	Adenopatías generalizadas	<5%

TABLA 3. ENFERMEDAD GRAVE

TABLA 102-3 Complicaciones de la fiebre tifoidea y paratifoidea		
SISTEMA	COMPLICACIÓN	OBSERVACIONES
Gastrointestinal	Hemorragia	10-15% de los pacientes hospitalizados
	Perforación	3% de los pacientes hospitalizados
Hepatobiliar	Ictericia	1-3% de los pacientes hospitalizados
	Hepatitis	Por lo general subclínica (↑ ALT/AST)
	Colecistitis aguda	Rara; se puede perforar la vesícula biliar
Nervioso	Encefalopatía leve	Es frecuente la confusión o la apatía
	Encefalopatía grave	Delirio, estupor o coma
	Convulsiones	Común en niños ≤5 años
	Meningitis	Rara, sobre todo en lactantes
	Síndrome de Guillain-Barré	Observado
Respiratorio	Bronquitis	La tos seca es frecuente
	Neumonía	Puede haber otra infección bacteriana concomitante (p. ej., <i>Streptococcus pneumoniae</i>)
	Empiema	En raras ocasiones
Cardiovascular	Miocarditis	Por lo general subclínica (cambios en el ECG)
	Endocarditis	En raras ocasiones
Hematológico	Anemia	Por lo general subclínica
	Coagulación intravascular diseminada	Por lo general subclínica (↑ TP/TTP)
Otros	Infecciones piógenas musculoesqueléticas	Osteomielitis (en especial vertebral), absceso del psoas y otros abscesos
	Síndrome hemolítico-urémico	Observado
	Aborto	Observado

TABLA 4. TOTAL DE CASOS CLINICOS POR HOSPITAL/AÑO

HOSPITAL AÑO	HOSPITAL GENERAL	HOSPITAL MEDICO QUIRURGICO
2017	15	42
2018	53	8
2019	57	112
2020	60	111
TOTAL	185	273

Fuente: Cubo bacteriológico.