



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE**

*Salmonella spp.*

**Antimicrobial resistance surveillance of *Salmonella spp.***

**TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO  
PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES:**

**JOSSEPH DANIEL CABRERA GALOC**

**DANIEL OSCAR DIAZ LAUX**

**ASESORA**

**DRA. CORALITH GARCÍA APAC**

**LIMA – PERÚ**

**2023**



## **JURADO**

**Presidente:** Dr. Martin Montes Delgado

**Vocal:** Dra. Bethsy Gitzel Reto Zapata

**Secretaria:** Dra. Diana Elvia Fernandez Merjildo

Fecha de Sustentación: 02/06/2023

Calificación: Aprobado

## **ASESORA DE TESIS**

Doctora Coralith García Apac

Departamento Académico de Medicina

ORCID: 0000-0002-7933-1843

## **DEDICATORIA**

Nuestra tesis está dedicada a nuestras familias que a lo largo de nuestra carrera nos brindaron apoyo incondicional en todo momento. Sin ellos nuestro logro no se hubiera concretado.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a la Dra. Coralith García por la oportunidad de participar en este proyecto, por brindarnos su tiempo y ser nuestra guía en este largo proceso. Asimismo, agradecemos al equipo del Laboratorio de Enfermedades Entéricas, Nutrición y Resistencia Antimicrobiana del Instituto de Medicina Tropical - Alexander von Humboldt, especialmente a la Lic. Noemi Hinostroza y a la Lic. Lizeth Astocondor quienes nos brindaron su colaboración en el desarrollo del proyecto.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Este proyecto ha sido autofinanciado.

## **DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÈS**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés. La presente tesis no es el resultado de un trabajo en colaboración con otros, a menos que se cite explícitamente.

## RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

### VIGILANCIA DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE SALMONELLA SPP.

#### INFORME DE ORIGINALIDAD

5%

INDICE DE SIMILITUD

5%

FUENTES DE INTERNET

3%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

#### FUENTES PRIMARIAS

1

[actasdermo.org](http://actasdermo.org)

Fuente de Internet

1%

2

[pt.scribd.com](http://pt.scribd.com)

Fuente de Internet

<1%

3

[www.diplomatie.be](http://www.diplomatie.be)

Fuente de Internet

<1%

4

Martínez Valdes Wendy. "Evaluacion del riesgo de Salmonella spp. en el procesamiento de pollo de engorda en un rastro municipal de Leon, Guanajuato, Mexico", TESIUNAM, 2007

Publicación

<1%

5

Submitted to Consorcio CIXUG

Trabajo del estudiante

<1%

6

Méndez Cruz Ana Rosa. "Prevalencia de cepas de enterobacterias productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido BLEE en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez", TESIUNAM, 2012

<1%

## **TABLA DE CONTENIDOS**

	<b>Pág.</b>
I. Introducción	1
II. Materiales y Métodos	4
III. Resultados	10
IV. Discusión	14
V. Conclusión	20
VI. Referencias Bibliográficas	21
VII. Tablas, gráficos y figuras	24
VIII. Anexos	

## RESUMEN

**Antecedentes** Durante los últimos años la resistencia antimicrobiana de *Salmonella* spp. ha ido en aumento en el Perú y el mundo, generando un reto en el tratamiento antibiótico de la salmonelosis.

**Objetivo** Describir los serotipos más frecuentes de *Salmonella* spp. y la susceptibilidad antimicrobiana a 12 antibióticos en hospitales del Perú y determinar las características epidemiológicas y clínicas de los casos de salmonelosis en estos hospitales.

**Materiales y métodos** Se filtró, organizó e interpretó la base de datos del estudio principal “VIRAPERU” que contuvo información microbiológica y clínico-epidemiológica de casos infectados con *Salmonella* spp. en 15 hospitales del Perú durante el periodo de 2017-2019. Luego se estableció la distribución, patrones de resistencia y características clínico-epidemiológicas por serotipo.

**Resultados** De las 46 muestras que fueron analizadas, el serotipo más frecuente aislado fue *S. Infantis* (39,1%). *S. Infantis* y *S. Typhimurium* presentaron el mayor porcentaje de resistencia antimicrobiana. Ciprofloxacino mostró una baja tasa de resistencia antimicrobiana con 11%; sin embargo, el 70% tuvieron susceptibilidad intermedia o resistencia. Meropenem fue el único antibiótico con 100% de susceptibilidad. La principal vía de adquisición de infecciones por *Salmonella* spp. fue en la comunidad (75%). La frecuencia de bacteriemia fue 54%. El 57% de los casos padecían de comorbilidades, pero solo se reportó un fallecimiento.

**Conclusiones** Se confirmó el aumento de *S. Infantis* en el Perú. Este serotipo fue el aislamiento más frecuente y mostró las mayores tasas de resistencia antibiótica.

**Palabras clave:** Resistencia antimicrobiana, bacteriemia, frecuencia, *Salmonella*

## ABSTRACT

**Background** In recent years the antimicrobial resistance of *Salmonella* spp. has been increasing worldwide including in Peru. This has become a challenge regard the antibiotic treatment of salmonellosis.

**Objectives** To describe the most frequent serotypes of *Salmonella* spp. and the antimicrobial susceptibility of 12 antibiotics in hospitals in Peru and to determine the epidemiological and clinical characteristics of cases of salmonellosis in these hospitals.

**Methods** A database from the mainstudy “VIRAPERU” which contained microbiologic and clinical-epidemiological information of cases infected with *Salmonella* spp. carried out in 15 peruvian hospitals between 2017-2019 was filtered, organized and interpreted. Then the distribution, resistance patterns, and clinical-epidemiological characteristics per serotype were established.

**Results** Of the 46 samples that were analyzed, the most frequent isolate in Lima and other regions of Perú was *S. Infantis* (39.1%). *S. Infantis* and *S. Typhimurium* possessed the highest percentage of antibiotic resistance. Ciprofloxacin showed a low antibiotic resistance rate with 11%, however, 70% showed intermediate susceptibility or resistance. Meropenem was the only antibiotic with 100% susceptibility. The infection with *Salmonella* spp. was mainly acquired in the community (75%). The frequency of bacteremia was 54%. 57% of the cases suffered from different comorbidities but only one death was reported.

**Conclusions** The increase of *S. Infantis* in Peru is confirmed. This serotype was the most frequent isolate and showed the highest antimicrobial resistance rate.

**Keywords:** Antibiotic resistance, bacteremia, frequency, *Salmonella*

## I. INTRODUCCIÓN

*Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, es un bacilo Gram negativo, anaerobio facultativo y no formador de esporas. (1) El presente trabajo se enfocará solo en *Salmonella enterica*, sus subespecies y sus serotipos, ya que las otras especies solo raramente causan enfermedades en el humano. *S. enterica* contiene seis subespecies y cada una contiene múltiples serovariantes, dentro de los cuales *S. enterica* subsp. *enterica* alberga los más significativos para la patología humana, como *S. Typhi*, *S. Paratyphi*, *S. Enteritidis*, etc. (2)

La fiebre tifoidea y la fiebre paratifoidea (ambas conocidas como fiebre entérica) son causadas por *S. Typhi* y *S. Paratyphi* respectivamente. La salmonelosis no tifoidea (SNT) es causada por otras serovariantes, como *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium*, etc. (2) En este sentido, las infecciones por *S. enterica* se presentan como fiebre entérica, gastroenteritis, bacteriemia o infección extraintestinal. (3)

De manera global, la fiebre entérica es un problema de salud pública causando más de 20 millones de nuevos casos y más de 200 000 muertes al año. (4,5) La incidencia anual de fiebre tifoidea es alta en el centro-sur y en el sudeste de Asia y en África sub-sahariana. (Anexo 1, Anexo 2) (6) Por otro lado, SNT causa alrededor de 93 millones de nuevos casos de gastroenteritis y 155 000 muertes al año. (4)

*Salmonella* se transmite predominantemente por la ingesta de agua o alimentos contaminados por heces humanas, pero también por la ingesta de carne u otros productos no adecuadamente cocinados de animales que funcionan como reservorios. Otros factores de riesgo de infección incluyen sanidad inadecuada y evidencia de infección previa por *Helicobacter pylori*. Por tanto, el riesgo de infección es alto en países de ingresos económicos medio o bajo. (2,4,6)

La presentación clínica de la fiebre entérica se caracteriza por fiebre prolongada, dolor abdominal y diarrea que puede llevar a diferentes complicaciones. SNT generalmente produce una gastroenteritis aguda. Esta normalmente es autolimitante, por lo cual no requiere antibioticoterapia, excepto si el paciente presenta ciertos factores de riesgo. (1,4,5)

La frecuencia de bacteriemia tras la infección por SNT varía entre 1,41-5% dependiendo de los factores de riesgo del paciente y la letalidad asociada a bacteriemia por SNT varía entre 12-47%. (4,7,8) Las tasas de morbilidad y mortalidad por SNT son más altas en ancianos, lactantes, personas inmunocomprometidas y personas con coinfecciones. (4,6)

A nivel mundial, incluido en el Perú, se han realizado diversos estudios respecto a los serotipos circulantes donde describen que *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* son los serotipos más frecuentes, pero ya están siendo desplazados por *S. Infantis*. (9,10,11)

Actualmente, existe un incremento de *S. Typhi*, *S. Paratyphi* y SNT productoras de enzimas  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE), pero también con resistencia antimicrobiana múltiple (MDR) y extensa (XDR) e incluso cepas panresistentes que muestran diferentes patrones de resistencia como se observa en el Anexo 3. (4,12,13) El incremento de aislamientos de *Salmonella* spp. con extensos patrones de resistencia antimicrobiana es un problema real en Perú. Estudios realizados entre 2012-2017 demostraron un aumento de cepas, sobre todo *S. Infantis*, resistentes a nitrofurantoína, ácido nalidíxico, ciprofloxacino, tetraciclina, ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), ceftriaxona y cloranfenicol; mostrando una creciente susceptibilidad intermedia a fluoroquinolonas. (3,14,15) Además, se

describieron frecuencias de cepas productoras de BLEE tan altas como 43,3%, siendo del 92-99% *S. Infantis* y la mayoría solo susceptible a carbapenems. (11,16)

En conclusión, existe un alarmante aumento de la frecuencia y diseminación de serotipos de *Salmonella* spp. con diferentes patrones de resistencia antimicrobiana a nivel mundial, pero también en el Perú.

Nuestro estudio propone como objetivos describir los serotipos más frecuentes de *Salmonella* spp. y la susceptibilidad antimicrobiana a 12 antibióticos en hospitales del Perú y determinar las características epidemiológicas y clínicas de los casos de salmonelosis en estos hospitales.

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

### **Diseño del estudio**

El presente trabajo es un estudio descriptivo que toma como base de datos el estudio “Vigilancia de la Resistencia Antimicrobiana en el Perú - VIRAPERU” Código SIDISI: 100495, el cual se realizó en 15 hospitales a nivel nacional de nivel de atención III-1 y II-2 (Anexo 4). Este proyecto se basó en la vigilancia de los aislamientos de los hemocultivos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* sp, *Candida* spp. y *Salmonella* spp. Solo en el caso de *Salmonella*, se incluyeron otros orígenes del aislamiento como son médula ósea, heces, orina, etc. Esta vigilancia se desarrolló entre los años 2017-2019, y cada hospital participó por 6 a 12 meses. Los cultivos eran solicitados por el médico tratante como parte del manejo clínico del paciente.

### **Población**

Pacientes con diagnóstico de salmonelosis.

Criterios de inclusión:

1. Paciente con el primer aislamiento positivo para *Salmonella* spp. tomado según la base de datos del estudio “VIRAPERU” durante el periodo de 2017-2019.

Criterios de exclusión:

1. Paciente con aislamiento distinto a *Salmonella* spp. tomado según la base de datos del estudio “VIRAPERU” durante el periodo de 2017-2019.

## **Muestra**

No se realizó cálculo de muestra. Se incluyeron todos los casos incidentes de salmonelosis durante el periodo de estudio.

## **Definición operacional de variables**

Los variables que se analizaron fueron la edad, sexo, servicio y hospital, presencia de infección por *Salmonella* spp., posible origen de bacteriemia, infección mixta, adquisición, comorbilidades, hospitalización, uso de antibióticos, ingreso a sala de operaciones, antibiótico para la infección de estudio, cambio de terapia empírica, evolución clínica, condición de alta, subespecie y serotipo de *Salmonella* spp., la resistencia a antimicrobianos y patrones de resistencia (MDR, XDR, panresistencia). (Anexo 5)

## **Procedimientos y técnicas**

### **Base de datos**

Todas las variables operacionales descritas en el *Anexo 5*, menos los patrones de resistencia (MDR, XDR y PDR), fueron ingresados y almacenados en una base de datos en Excel una vez que se completaron las fichas de recolección de datos. (Anexo 6) Los investigadores se dedicaron a filtrar, organizar e interpretar dicha base de datos. De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se analizaron las muestras. Luego se organizó la base de datos en dos grupos, uno con la información microbiológica y otro con la información clínico-epidemiológica de las muestras. Mediante la información general, microbiológica y clínico-epidemiológica se

estableció la distribución de muestras aportadas por región, distribución de serotipos por región y hospital, patrones de resistencia por serotipo y las características clínico-epidemiológicas por serotipo.

A continuación, se describen los procedimientos y técnicas desarrollados dentro del estudio “VIRAPERU”.

### **Colección de los aislamientos e información clínico-epidemiológica**

Después de que era identificado un aislamiento de *Salmonella* spp., el colaborador de laboratorio de cada hospital procedía a almacenarlo en viales de 2 ml de agar tripticosa soya (TSA) para ser enviada al Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt (IMT AvH) una vez al mes. Solo la primera cepa por paciente fue incluida para el procesamiento y análisis. Asimismo, el colaborador clínico del estudio “VIRAPERU” procedía a la búsqueda del paciente para obtener la información clínica-epidemiológica. Esta ficha contenía información epidemiológica, demográfica y clínica que fue recolectada de la historia clínica del paciente.

### **Procesamiento de aislamientos en el IMT AvH**

La identificación final y los procedimientos para la susceptibilidad *in vitro* se llevaron a cabo en el Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

### **Reactivación de cepas de *Salmonella* spp.**

Para la reactivación de las bacterias se tomó una asada de las colonias crecidas en el agar TSA y se re-suspendieron en caldo luria. Las bacterias, que mostraron desarrollo en el caldo luria fueron sembradas en agar Mac Conkey, fueron identificadas a través de pruebas de bioquímica convencional. Las bioquímicas con características típicas de *Salmonella enterica* fueron seleccionadas para su posterior confirmación de género y serotipo mediante la aplicación de técnicas moleculares.

### **Identificación molecular de *Salmonella* spp. y determinación del serotipo**

#### **Extracción de ADN**

De un cultivo fresco de bacterias en agar TSA se seleccionó una colonia y se disolvió en agua de PCR, se calentó esta suspensión en un termobloque, se homogeneizó y se centrifugó. Finalmente se colectó el sobrenadante en un nuevo microtubo.

#### **PCR simplex para la detección del género *Salmonella* spp.**

Este PCR buscó determinar la presencia del gen *invA* en todos los aislamientos con características fenotípicas de *Salmonella enterica*

#### **PCR multiplex para la detección de antígenos somáticos**

Los primers que se usaron para este PCR fueron descritos por Herrera-Leòn *et al.* para la búsqueda de los genes *wzx* y *tyvD* (Anexo 7), estos genes permiten la identificación de 5 antígenos O:9 (grupo D), O:4 (grupo B), O:7 (grupo C1), O:6,8 (grupo C2) y O:3,10 (grupo E). Se usaron como controles de PCR *S. Enteritidis*, *S.*

Typhimurium, *S. Choleraesuis*, *S. Hadar*, *S. Anatum* para los antígenos O:9 (614pb), O:4 (219pb), O:7 (483pb), O:6,8 (153pb) y O:3,10 (344pb) respectivamente.

### **PCR multiplex para la detección de antígenos flagelares de fase I**

Este PCR se usó para la detección de los genes *fliC* (para la identificación de antígenos H:i, H:Z<sub>10</sub>, H:b, H:eh, H:lv, H:r, H:d y H:G) y Sdf-I (para la identificación directa de *S. Enteritidis*). Se usaron como controles de PCR *S. Typhimurium*, *S. Hadar*, *S. Paratyphi B*, *S. Branderup*, *S. Bredeney*, *S. Infantis*, *S. Typhi*, *S. Enteritidis* para los antígenos H:i (250pb), H:Z<sub>10</sub> (447pb), H:b (167pb), H:eh (200pb), H:lv (326pb), H:r (281pb), H:d (100pb), H:G (500pb) y sdfI (293pb) respectivamente.

### **PCR multiplex para la detección de antígenos flagelares de fase II**

Para el PCR flagelar de fase II se usaron primers dirigidos al gen *fljB* para la detección de los siguientes antígenos 1,5; 1,6; 1,7; 1,2; 1,w; e,n,x y e,n,z<sub>15</sub> (Anexo 7). Se usaron como controles de PCR *S. Infantis*, *S. Anatum*, *S. Bredeney*, *S. Typhimurium*, *S. Livingstone*, *S. Hadar* y *S. Branderup* para los antígenos 1,5 (98pb); 1,6 (298pb); 1,7 (190pb); 1,2 (388pb); 1,w (240pb); e,n,x (54pb) y e,n,z<sub>15</sub> (134pb) respectivamente.

### **Electroforesis**

Para este procedimiento, se cargaron 10 µl de cada uno de los productos obtenidos en cada PCR en gel de agarosa 1,5% y se colocó en una cámara de electroforesis. El tamaño de los genes obtenidos en cada PCR se comparó con un marcador de 100pb.

### **Determinación de los serotipos**

Los antígenos identificados en los PCRs somático, flagelar I y II se usaron para la construcción de una fórmula antigénica las cuales fueron comparadas con el esquema de Kauffmann-White para la determinación de los serotipos de *Salmonella enterica*.

### **Susceptibilidad antimicrobiana *in vitro***

Se utilizó la técnica de disco difusión, para el cual se preparó una suspensión de las bacterias a una concentración de 0,5 Mac Farland. Un hisopo estéril se sumergió en la suspensión, se escurrió el excedente y se sembró en una placa de agar Muller Hinton, sobre la superficie del agar se colocaron los siguientes discos: ampicilina, ceftriaxona, meropenem, ciprofloxacino, ácido nalidíxico, azitromicina, TMP-SMX, cloranfenicol, y para la búsqueda de BLEE se colocaron los discos de cefotaxima, cefotaxima ácido clavulánico, ceftazidima y ceftazidima ácido clavulánico, se incubaron las placas a 37°C por 18 horas. Se interpretó como BLEE positivo cuando la diferencia de la medida de los halos de cefotaxima versus cefotaxima ácido clavulánico y/o ceftazidima versus ceftazidima ácido clavulánico fueron  $\geq 5$ mm.

### III. RESULTADOS

En el período 2017-2019 se obtuvieron 60 aislamientos de *Salmonella* spp. provenientes de 9 de los 15 hospitales del estudio “VIRAPERU”. Se excluyeron 6 aislamientos provenientes como segunda o tercera muestra del mismo paciente. Además, en 4 aislamientos se identificó otro género diferente a *Salmonella*, 2 aislamientos no fueron recuperados y 2 aislamientos no se clasificaron según el serotipo. En consecuencia, se analizaron 46 muestras, donde 26 provinieron de hemocultivo; 19, de coprocultivo; y 1, de secreción nasal. (Figura 1)

La mayoría de las muestras se obtuvieron del Hospital Cayetano Heredia (HCH) y del Hospital María Auxiliadora (HMA) aportando el 41,3% (n = 19) y el 28,3% (n = 13) respectivamente. En el HCH el 100% de las muestras provinieron de hemocultivos, mientras que en el HMA el 92% (n = 12) provinieron de coprocultivos y el 8% (n = 1) de hemocultivos. (Figura 2)

Basado en los estudios de PCR, el serotipo más frecuente fue *S. Infantis* con un 39,1% (n = 18). Le siguió en orden de frecuencia *S. Typhimurium* 26,1% (n = 12), *S. Enteritidis* 21,7% (n = 10), *S. Typhi* 10,9% (n = 5) y *S. Paratyphi* 2,2% (n = 1). (Tabla 1)

Según la distribución por regiones, en Lima los serotipos más frecuentes fueron *S. Infantis* con 38,2% (n = 13), seguido de *S. Enteritidis* 26,5% (n = 9). En otras regiones del Perú, los serotipos más frecuentes fueron *S. Infantis* y *S. Typhimurium* ambos con 41,7% (n = 5). (Tabla 1)

De acuerdo al patrón de resistencia, tanto *S. Infantis* como *S. Typhimurium*, comparado con los demás serotipos, presentaron el mayor porcentaje de resistencia a casi todos los antibióticos. Uno de los antibióticos exceptuados fue

ciprofloxacino, donde el 100% (n = 18) de *S. Infantis* y el 42% (n = 5) de *S. Typhimurium* tuvieron susceptibilidad intermedia. Cabe mencionar que el 70% (n = 32) de todas las muestras tuvieron susceptibilidad intermedia o resistencia a ciprofloxacino. (Figura 3)

El patrón de resistencia de *S. Infantis* fue 100% (n = 18) a ácido nalidíxico, 89% (n = 16) a ampicilina, 83% (n = 15) a ceftriaxona, 83% (n = 15) a cloranfenicol, 56% (n = 10) a TMP-SMX y 50% (n = 9) a azitromicina. (Figura 4) *S. Typhimurium* también mostró tasas de resistencias siendo la más alta de 42% (n = 5) a ácido nalidíxico, seguido de 33% (n = 4) a ampicilina. (Figura 5) Con respecto a los serotipos diferentes a *S. Infantis* y *S. Typhimurium*, el 38% (n = 6) mostraron resistencia a ácido nalidíxico, 31% (n = 5) a ampicilina, 25% (n = 4) a azitromicina, 13% (n = 2) a azitromicina y 6% (n = 1) a cloranfenicol y TMP-SMX. En estos serotipos no se encontraron resistencias a ceftriaxona. (Tabla 2)

El antibiótico con mayor tasa de resistencia fue el ácido nalidíxico (63%, n = 29). Le siguió en orden de frecuencia ampicilina (54%, n = 25), cloranfenicol (39%, n = 18), ceftriaxona (37%, n = 17), TMP-SMX (28%, n = 13), azitromicina (28%, n = 13) y ciprofloxacino (11%, n = 5). (Tabla 2)

Todos los 46 aislamientos fueron susceptibles a meropenem. Con respecto a la tasa de susceptibilidad le siguen en orden de frecuencia los siguientes antibióticos: azitromicina (83%, n = 33), TMP-SMX (83%, n = 33), ceftriaxona (63%, n = 29), cloranfenicol (59%, n = 27), ampicilina (43%, n = 20), ácido nalidíxico (37%, n = 17) y ciprofloxacino (30%, n = 14) (Tabla 3)

Según el mecanismo de resistencia a beta-lactámicos, el 35% (n = 16) de las muestras fueron productoras de BLEE. El 94% (n = 15) fueron *S. Infantis* y el 6% (n = 1) fueron *S. Typhimurium*. (Tabla 2)

El 4% (n = 2) de las muestras fueron categorizadas como MDR, siendo una *S. Typhimurium* y la otra *S. Typhi*. El 11% (n = 5) de las muestras fueron clasificados como XDR, siendo cuatro *S. Infantis* y una *S. Typhimurium*. El 11% (n = 5) de las muestras, todos los aislamientos de *S. Infantis*, fueron clasificadas como panresistentes.

Para el análisis clínico-epidemiológico se analizaron 28 casos que contaron con esta información, de los cuales el 71% (n = 20) provinieron de Lima. La mayoría de las infecciones fueron causadas por *S. Infantis* (39,3%, n = 11), seguido de *S. Typhimurium* (32,1%, n = 9), *S. Enteritidis* (14,3%, n = 4), *S. Typhi* (10,7%, n = 3) y *S. Paratyphi* (3,6%, n = 1). (Tabla 4)

El rango de edad de infección por *Salmonella* spp. fue entre los 2 meses y los 93 años con media de 35,84 años y desviación estándar de 27,91 años. La distribución por sexo incluyó 54% (n = 15) varones y 46% (n = 14) mujeres. Se observó infecciones en todos los grupos etarios: lactantes (11%, n = 3), niños y adolescentes (21%, n = 6), adultos (47%, n = 13) y adultos mayores (21%, n = 36). *S. Infantis* fue el serotipo más frecuente en lactantes (100%, n = 3) y adultos mayores (83%, n = 5). (Tabla 4)

Tanto en el grupo de *S. Infantis* y *Salmonella* no *Infantis* (SNI), la principal vía de adquisición fue la comunidad (75%, n = 21). Además, 18% (n = 5) se adquirieron asociados a servicios de salud y nosocomial, siendo la mayoría SNI (80%, n = 4). La frecuencia de bacteriemia fue 54% (n = 15) y se observó una letalidad de 7% (n

= 1). Los focos principales de infección fueron gastrointestinales (47%, n = 7) y primario (47%, n = 7). Se asociaron a catéter el 4% (n = 1). (Tabla 4)

El 86% (n = 24) de los pacientes infectados, por *S. Infantis* (91%, n = 10) y por SNI (82%, n = 14), no ingresaron a UCI durante la hospitalización. En los pacientes ingresados a UCI se aislaron 33% (n = 1) *S. Infantis* y 67% (n = 2) SNI. Los 3 pacientes que ingresaron a UCI padecían comorbilidades. Sin embargo, el 81% (n = 13) de pacientes con comorbilidades no ingresaron a UCI. El 57% (n = 16) de los casos tuvieron comorbilidades siendo la más común infección por VIH, encontrándose SNI en el 100% (n = 8) de los casos. Cabe resaltar que el 39% (n = 11) de los casos infectados por *Salmonella* no tuvieron comorbilidades. (Tabla 4)

Con respecto a la antibioticoterapia previa, hasta 72 horas antes de la toma de muestra, el 36% (n = 9) de los pacientes lo recibieron. De estos el 11% (n = 1) fueron cepas MDR, el 11% (n = 1) fueron cepas XDR, el 67% (n = 6) fueron productoras de BLEE y el 33% (n = 3) fueron panresistentes.

Solo se describió un caso de un paciente fallecido. Se trató de un varón de 93 años cuya muerte fue atribuible a la infección por *S. Typhimurium*. El paciente presentó bacteriemia sin foco adquirida en la comunidad y tenía como comorbilidad pancitopenia. El paciente no ingresó a UCI y fue tratado en emergencia con ceftriaxona por 21 días. La cepa de *S. Typhimurium* se aisló en hemocultivo y mostró susceptibilidad a todos los antibióticos ya descritos. Con respecto a su evolución, a las 48 horas presentó mejora clínica, a la semana continuó clínicamente estable, pero 15 días después falleció.

#### IV. DISCUSIÓN

Este estudio multicéntrico demostró que el serotipo más frecuentemente aislado en los hospitales de Perú fue *S. Infantis* (39,1%) siendo esta productora de BLEE y resistente a todos los antibióticos estudiados, excepto ciprofloxacino y meropenem. Además, considerando todos los aislamientos de *Salmonella* estudiados, el porcentaje de resistencia a ceftriaxona fue 37% y los aislamientos no susceptibles a ciprofloxacino fueron 70%. En relación a las características epidemiológicas y clínicas observamos que la presencia de comorbilidades se relacionó a infección y bacteriemia por *Salmonella*; sin embargo, la tasa de letalidad fue relativamente baja con 7%.

Cerca del 40% de todos los aislamientos tipificados por PCR fueron *S. Infantis*. La tipificación de las muestras de *Salmonella* se realizó mediante PCR y no mediante el método tradicional a través de los sueros para el antígeno O, H y K según el esquema de Kauffman–White–Le Minor. Se optó por este método ya que tiene diferentes ventajas sobre el método convencional como, por ejemplo, una tipificación más rápida con mayor sensibilidad y especificidad. (17,18) Además, el PCR, por ser un método automatizado, se asocia a una mayor eficiencia, mientras que la tipificación tradicional solo se realiza en centros especializados de referencia como el Instituto Nacional de Salud del Perú, siendo el PCR también una opción más costo-efectiva. Por ende, el PCR es un método útil porque permite identificar la mayoría de los serotipos circulantes en Perú. (9,14,19)

Era esperable que en el Perú la frecuencia de SNT sea mayor a la de *S. Typhi* o *S. Paratyphi*. A pesar de que el Perú todavía es considerado un país endémico de fiebre tifoidea, presenta una incidencia intermedia. (Anexo 1) (19) Las frecuencias bajas

de *S. Typhi* (10,9%) y *S. Paratyphi* (2,2%) pueden ser explicadas por las mejoras en la disposición del agua potable y el sistema de alcantarillado en los últimos años. (20)

En el Perú existen varios estudios sobre la distribución de los serotipos de *Salmonella* la cual fue variando en el transcurso del tiempo. El estudio de Silva *et al.* mostró que el serotipo más frecuente entre 2008 y 2013 fue *S. Enteritidis*, *S. Typhimurium* y *S. Typhi*. A comparación, los estudios de Zamudio *et al.*, Quino *et al.* y Garcia *et al.* entre 2010 y 2017 detectaron que *S. Infantis* fue desplazando en frecuencia a *S. Enteritidis* y *S. Typhimurium*. (9, 10, 11, 19)

Nuestro estudio concuerda con que el aumento de *S. Infantis* llegó a desplazar a los otros serotipos tanto en Lima como en otras regiones del Perú. A pesar de esto, las frecuencias de *S. Typhimurium* (26,1%) y *S. Enteritidis* (21,7%) continuaron siendo relativamente altas.

En cuanto a la resistencia antimicrobiana en el Perú, se observa un aumento con el paso del tiempo. Silva *et al.* entre 2008-2013 demostraron que el 75% de las cepas de *Salmonella* no fueron resistentes frente a los antibióticos analizados en nuestro estudio, aunque ya se había descrito susceptibilidad intermedia a ciprofloxacino del 37%. (9) Un estudio más reciente de cepas de *S. Infantis* remitidas al Instituto Nacional de Salud durante 2014-2016 identificó que el 74,1% de estas fueron MDR y productoras de BLEE, además mostraron susceptibilidad intermedia y/o resistencia a fluoroquinolonas. (11) Esto concuerda con el estudio de García *et al.* que mostró que en un hospital de Lima durante 2015-2017 el 36% de cepas de *S. Infantis* fueron resistentes a múltiples antibióticos, mostrando solo susceptibilidad total a carbapenems. Asimismo, los otros serotipos, principalmente *S. Enteritidis* y

*S. Typhimurium*, mostraron una frecuencia más baja de resistencia a antibióticos antiguos (TMP-SMX, ampicilina y cloranfenicol) mientras que el antibiótico con mayor frecuencia de resistencia fue ciprofloxacino. (19) Un patrón similar podemos observar en nuestro estudio ya que *S. Infantis* fue el serotipo MDR, XDR, productor de BLEE y panresistente más frecuente, mostrando susceptibilidad solo al meropenem.

Crump *et al.* confirmaron que hay una asociación entre la incidencia de *S. Typhi* y la resistencia antimicrobiana. Como se observa en el Anexo 1 y 2, las zonas con una alta incidencia de fiebre tifoidea, como los países del Medio Oriente, Asia y África, presentan altas tasas de resistencia antimicrobiana. (6) Extrapolando a nuestro estudio se observa una correlación similar con *S. Infantis*, ya que fue el serotipo más frecuente y mostró la mayor tasa de resistencia antimicrobiana. Esta correlación se esperaría que se aplique con otros serotipos, pero no es así. Siendo la frecuencia de *S. Infantis* solo moderadamente mayor a otros serotipos, tuvo porcentajes de cepas productoras de BLEE tan altos como el 83%, albergó el mayor porcentaje de cepas XDR y es el único serotipo que presentó cepas panresistentes. A diferencia de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* donde las cepas que cumplieron estas características fueron pocas. Esta desproporción muestra que las cepas de *S. Infantis* probablemente albergan ciertos plásmidos de resistencia antimicrobiana como, por ejemplo, el plásmido CTX-M-65 o pESI descritos por Silva *et al.* y Granada *et al.* (9, 16)

Nuestro estudio pone en evidencia que la tasa de resistencia de *Salmonella* a ácido nalidíxico, ampicilina, ceftriaxona, cloranfenicol, TMP-SMX, azitromicina y ciprofloxacino aumentó significativamente y mostró susceptibilidad solo a

meropenem. Este aumento en la tasa de resistencia se explicaría por el uso de antibióticos en animales de consumo humano y por la alta tasa de automedicación en el Perú. (11,21) Se encuentra una posible relación entre el uso de antibiótico previo y la resistencia antimicrobiana, ya que el 56% de las muestras expuestas a antibioticoterapia previa fueron MDR, XDR o panresistentes y el 67% fueron productoras de BLEE.

Por el aumento de resistencia antibiótica a nivel mundial por SNT, las cefalosporinas de tercera generación (C3G) y fluoroquinolonas se convirtieron en agentes de elección de tratamiento sobre todo para cepas MDR. (4,19) En nuestro estudio las C3G y fluoroquinolonas fueron la antibioticoterapia empírica más usada. Aunque las C3G son una buena opción de tratamiento empírico sobre todo para pacientes infectados por SNI, por la alta frecuencia de cepas *S. Infantis* resistentes, está perdiendo significancia. Las fluoroquinolonas están en un camino similar, ya que, aun reportándose tasas de resistencia relativamente bajas, se encontró un gran número de susceptibilidad intermedia, dejando posiblemente para un futuro el meropenem como único agente antimicrobiano de elección. En otras partes del mundo como China, EE.UU. y Colombia desde el año 2009 ya se han descrito resistencias a carbapenems por SNT, pero esto no se pudo evidenciar en nuestro estudio. (6)

En cuanto a las características clínico-epidemiológicas, la distribución entre el sexo fue equitativa y los principales focos de la bacteriemia fueron gastrointestinal y primario. Los factores de riesgo de importancia para el desarrollo de bacteriemia por SNT son edad (ancianos y lactantes), inmunosupresión (VIH, neoplasias, etc.) y comorbilidades. (4,9,10) En nuestro estudio se cumplió este patrón solo para

pacientes con comorbilidades, ya que 69% (n = 11) de estos desarrollaron bacteriemia mientras que ningún lactante y solo el 17% (n = 1) de adultos mayores lo hicieron. El 100% (n = 16) de casos con bacteriemia fueron infectados por SNI. El 100% (n = 11) de *S. Infantis* se aisló solo de coprocultivos. Estos hallazgos coinciden con estudios previos de Silva *et al.* y García *et al.* que demostraron una mayor frecuencia de *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* en casos con bacteriemia mientras que *S. Infantis* se aisló más frecuente en muestras de heces. (9,19) La frecuencia alta de bacteriemia encontrada en nuestro estudio probablemente se debe al número de muestra relativamente bajo comparado con otros estudios.

Las comorbilidades más frecuentes fueron en orden de frecuencia: VIH-SIDA, inmunosupresión no VIH (que incluye enfermedades reumatológicas, tratamiento con inmunosupresores diferentes a corticoides, déficits inmunológicos congénitos, quimioterapia, etc.) y Diabetes Mellitus. La distribución de *S. Infantis* y SNI fue relativamente equitativa en todas las comorbilidades, excepto VIH-SIDA donde hubo un predominio de SNI.

La mayoría de los casos no ingresó a UCI y solo se reportó un fallecimiento. Queda en duda si la muerte del paciente adulto mayor realmente fue atribuible a la bacteriemia por *S. Typhimurium* o si se presentaron complicaciones adicionales que pudieron haber llevado a la muerte, ya que fue tratado adecuadamente con ceftriaxona, tras cual presentó mejoría clínica y recién aproximadamente dos semanas después falleció. Se pudiera interpretar como un error al llenar la ficha clínico-epidemiológica. Tasas de letalidad de bacteriemia por SNT tan altas como 47%, descritas en otros estudios, no concuerdan con lo nuestro, ya que nuestra tasa

fue 7%. (8) Esto también probablemente se debe al número de muestra relativamente bajo.

Las principales limitaciones del estudio se detallarán a continuación. Solo se recibieron 28 fichas clínicas por lo cual la descripción clínica de cada serotipo fue limitada. Así que se optó por categorizar los casos en *S. Infantis* y SNI. Además, existió una gran diferencia en el número de muestras y fichas enviadas entre los hospitales, ya que la mayoría de estas provinieron de hospitales de Lima pese a que gran parte de los hospitales que participaron en el estudio se encuentran fuera de Lima. Probablemente estas fichas no fueron llenadas en hospitales y servicios con alta demanda laboral, fomentando un sesgo de selección en cuanto a la información clínica obtenida. La diferencia del número de muestras aportadas por los hospitales se explicaría por un mayor procesamiento de hemocultivos y coprocultivos en Lima que en otras regiones del Perú, ya que se espera una escasez de recursos en hospitales públicos alejados de la capital. Asimismo, el número de cepas de *S. Typhi* y *S. Paratyphi* no era suficientemente alto para ser estadísticamente significativo, por lo cual no se puede concluir patrones de resistencias adecuados para tales serotipos.

## V. CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que el serotipo de *Salmonella* que predomina en pacientes de hospitales del Perú en el período 2017-2019 fue *S. Infantis*. Todas las cepas fueron susceptibles al meropenem, pero existen altas tasas de resistencia a fármacos de primera línea como C3G sobre todo por *S. Infantis*. Si bien las fluoroquinolonas presentaron tasas bajas de resistencia antimicrobiana, llama la atención la tasa alta de susceptibilidad intermedia en *S. Infantis*.

Los principales focos de bacteriemia fueron gastrointestinales y primarios. La mayoría de las infecciones fue adquirida en la comunidad, siendo más frecuente en personas con comorbilidades. Para la gran mayoría de pacientes no fue necesario el manejo en UCI y solo se describió un caso de fallecimiento.

Recomendamos seguir vigilando activamente los patrones de resistencia de *Salmonella* spp. y en específico de *S. Infantis* por ser el serotipo que mayor tasa de resistencia presenta. Esto en un futuro puede dificultar el tratamiento adecuado y podría llevar a mayores complicaciones sobre todo en pacientes con comorbilidades. Además, también recomendamos realizar estudios sobre características clínicas y demográficas en pacientes con infecciones por *Salmonella* spp.

## VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Knodler LA, Elfenbein JR. Salmonella enterica [publicación corregida aparece en Trends Microbiol. 2020 Jan;28(1):83]. Trends Microbiol. 2019;27(11):964-965.
- 2) Ajmera A, Shabbir N. Salmonella. [Actualizado 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
- 3) Parra-Payano V, Rondón-Paz C, García C. Salmonelosis invasiva en un hospital de Lima, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2019;36(3):464-468.
- 4) Pegues DA, Miller SI. Salmonellosis. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20 ed. McGraw Hill; 2018.
- 5) Dekker JP, Frank KM. Salmonella, Shigella, and yersinia. Clin Lab Med. 2015;35(2):225-246
- 6) Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. Clin Microbiol Rev. 2015;28(4):901–937.
- 7) Katiyo S, Muller-Pebody B, Minaji M, et al. Epidemiology and outcomes of nontyphoidal Salmonella bacteremias from England, 2004 to 2015. J Clin Microbiol. 2019;57(1):e01189-18.
- 8) Dhanoa A, Fatt QK. Non-typhoidal Salmonella bacteraemia: epidemiology, clinical characteristics and its' association with severe immunosuppression. Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2009;8:15.

- 9) Silva C, Betancor L, García C, et al. Characterization of *Salmonella enterica* isolates causing bacteremia in Lima, Peru, using multiple typing methods. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189946.
- 10) Zamudio ML, Meza A, Bailón H, Martínez-Urtaza J, Campos J. Experiencias en la vigilancia epidemiológica de agentes patógenos transmitidos por alimentos a través de electroforesis en campo pulsado (PFGE) en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28(1):128-135.
- 11) Quino W, Hurtado CV, Meza AM, Zamudio ML, Gavilan RG. Patrones de resistencia a los antimicrobianos en serovares de *Salmonella enterica* en Perú, 2012-2015. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(4):395-401.
- 12) Zakir M, Khan M, Umar MI, Murtaza G, Ashraf M, Shamim S. Emerging trends of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) *Salmonella Typhi* in a tertiary care hospital of Lahore, Pakistan. *Microorganisms*. 2021; 9(12):2484.
- 13) Tack B, Phoba MF, Barbé B, Kalonji LM, Hardy L, Van Puyvelde S, et al. Non-typhoidal *Salmonella* bloodstream infections in Kisantu, DR Congo: Emergence of O5-negative *Salmonella Typhimurium* and extensive drug resistance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Apr 2;14(4):e0008121.
- 14) Colquechagua F, Sevilla C, Gonzales E. Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras fecales en el Instituto Nacional de Salud del Niño, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2015;32(1):26-32.
- 15) Gonzales E. Incremento de aislamientos de *Salmonella* spp. productora de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido en pacientes pediátricos del Instituto

- Nacional de Salud del Niño [carta]. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2015;32(3):605-7.
- 16) Granda A, Riveros M, Martínez-Puchol S, Ocampo K, Laureano-Adame L, Corujo A, Reyes I, Ruiz J, Ochoa TJ. Presence of extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, CTX-M-65 in *Salmonella enterica* serovar Infantis isolated from children with diarrhea in Lima, Peru. J Pediatr Infect Dis. 2019;14:194-200.
- 17) Germini A, Masola A, Carnevali P, Marchelli R. Simultaneous detection of Escherichia coli O175:H7, Salmonella spp., and Listeria monocytogenes by multiplex PCR. Food Control. 2009;20(8):733-738.
- 18) Wang RF, Cao WW, Cerniglia CE. A universal protocol for PCR detection of 13 species of foodborne pathogens in foods. J Appl Microbiol. 1997;83(6):727-736.
- 19) García C, Hinostroza N, Astocondor L, Ochoa T, Jacobs J, For The Salmoiber Cytod Network. Characterization of ESBL-producing *Salmonella enterica* serovar Infantis infection in humans, Lima, Peru. Am J Trop Med Hyg. 2019;101(4):746-748.
- 20) Dianderas A. El sector saneamiento. Revista de Gobierno y Gestión Pública. 2022;9(2):57-72.
- 21) Urrunaga-Pastor D, Benites-Zapata VA, Mezones-Holguín E. Factors associated with self-medication in users of drugstores and pharmacies in Peru: an analysis of the National Survey on User Satisfaction of Health Services, ENSUSALUD 2015. F1000Res. 2019 Jan 7;8:23.

## VII. TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Figura 1 - Identificación y procesamiento de cepas provenientes de 15 hospitales del Perú que participaron en el estudio “VIRAPERU”

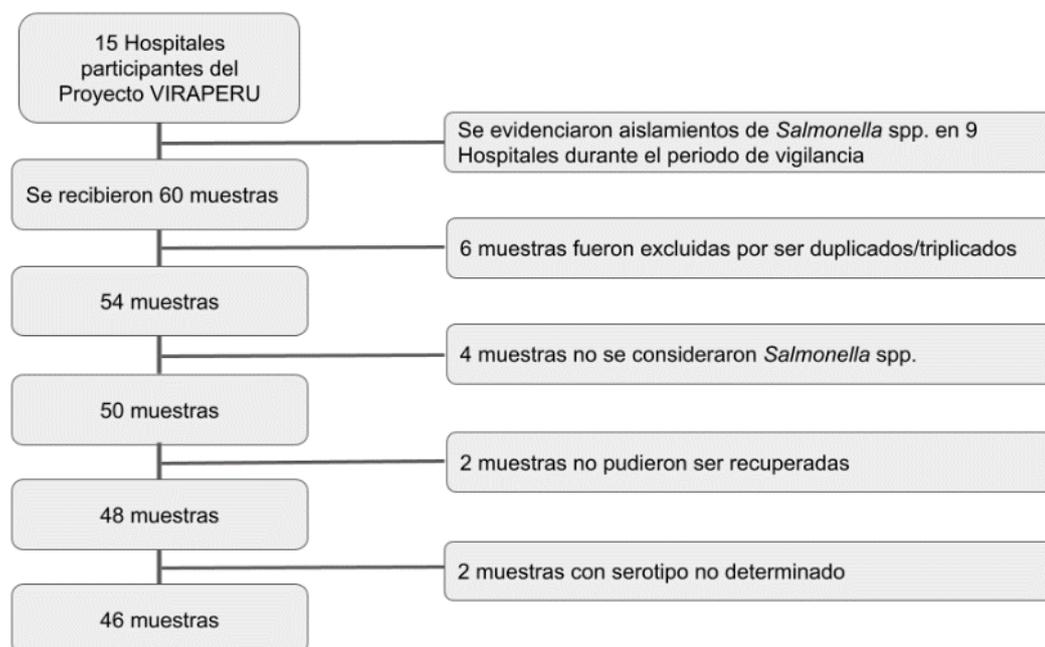


Figura 2 - Muestras aportadas de los hospitales en porcentaje

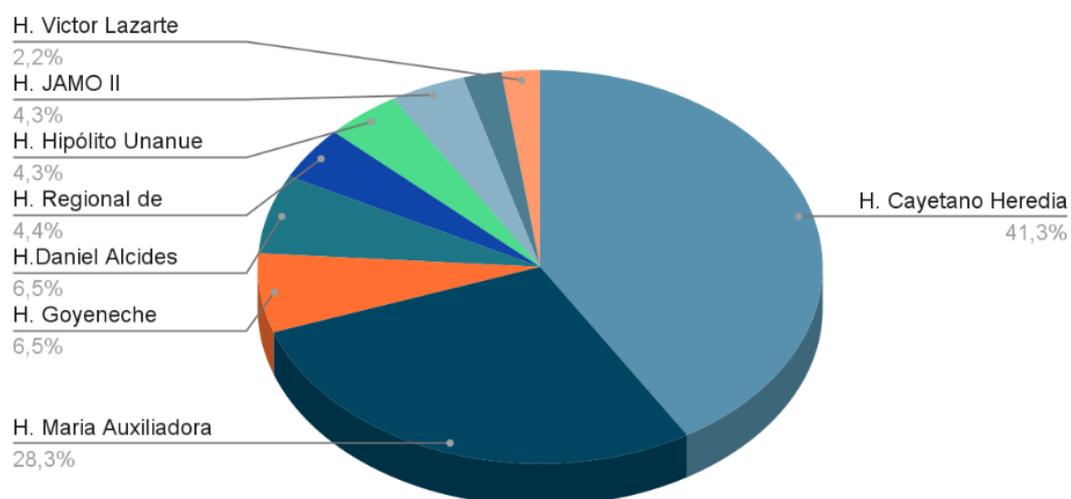


Figura 3 - Resistencia a ciprofloxacino de los serotipos de *Salmonella* spp.

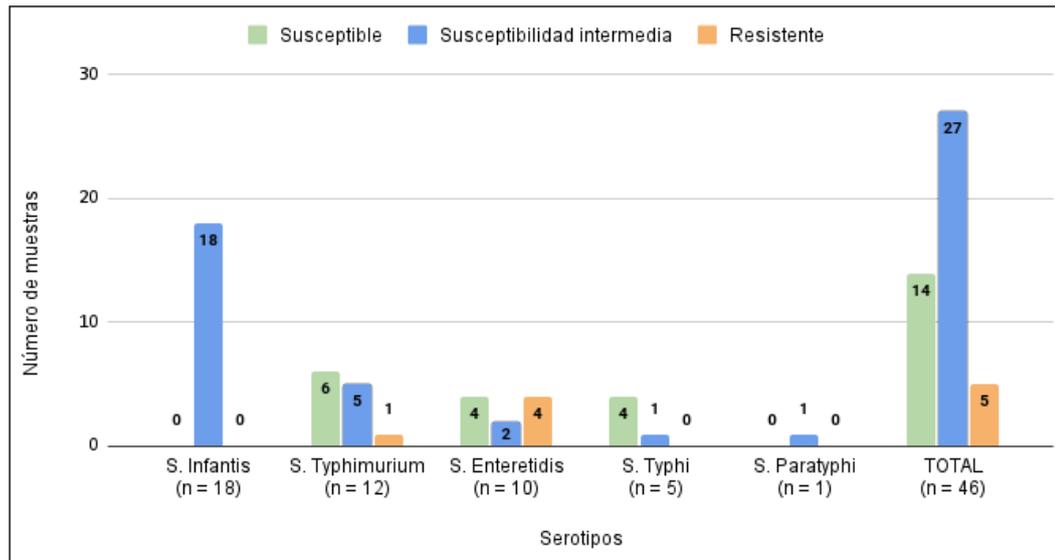


Figura 4 - Resistencia antimicrobiana de *S. Infantis*

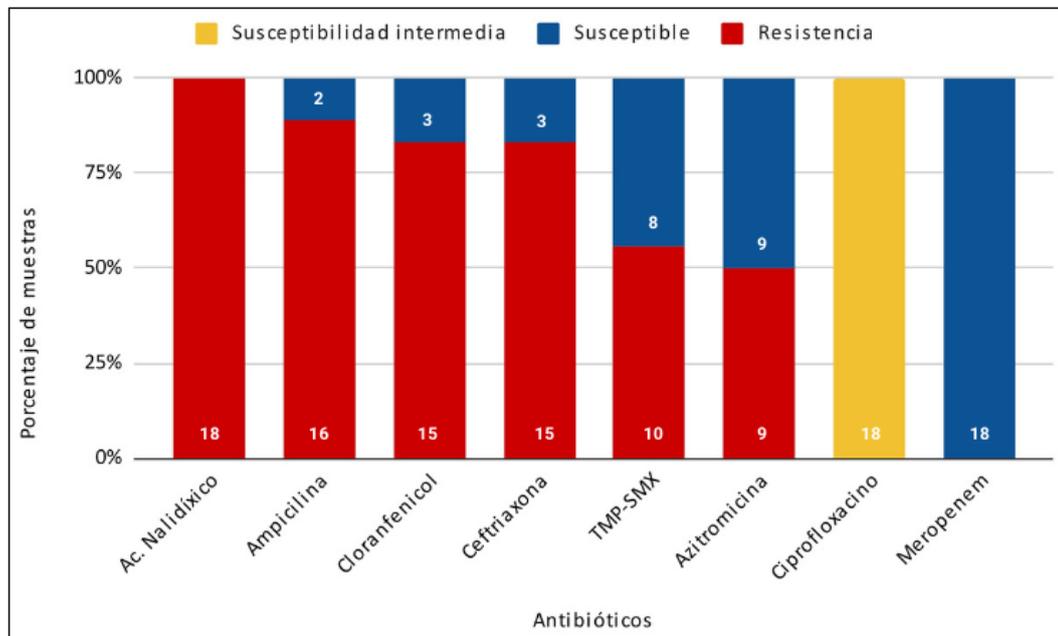


Figura 5 - Resistencia antimicrobiana de *S. Typhimurium*

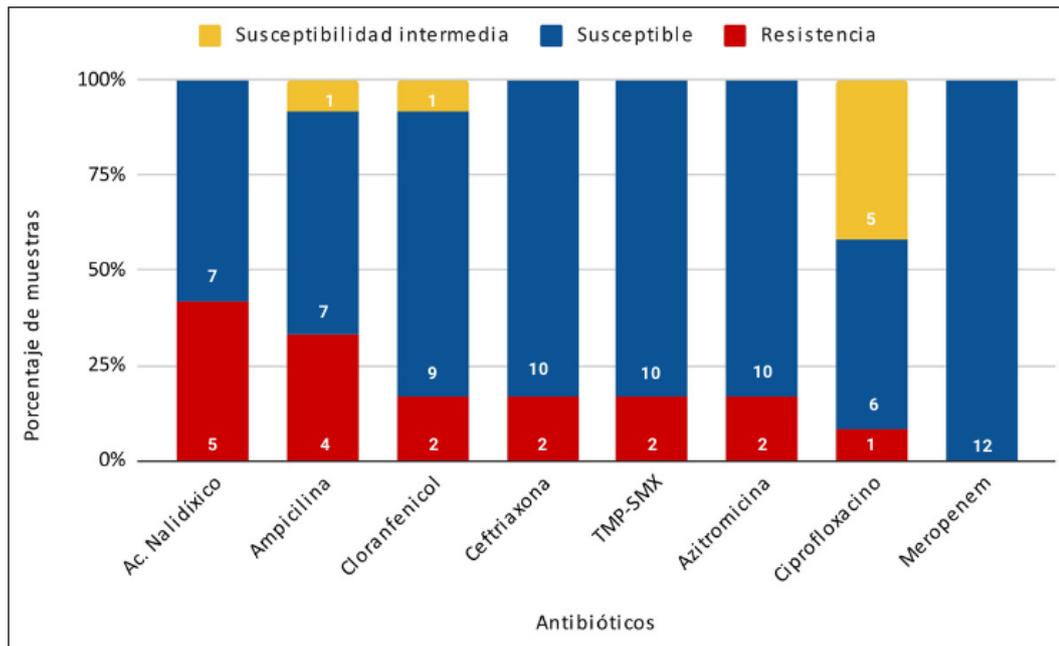


Tabla 1 - Distribución de serotipos de *Salmonella* spp. por regiones y hospitales del Perú

Regiones	Hospitales	Serotipos de <i>Salmonella</i> spp.					Muestras aportadas
		<i>S. Infantis</i>	<i>S. Typhimurium</i>	<i>S. Enteritidis</i>	<i>S. Typhi</i>	<i>S. Paratyphi</i>	
Lima	H. Cayetano Heredia	5,3% (n = 1)	26,3% (n = 5)	47,3% (n = 9)	15,8% (n = 3)	5,3% (n = 1)	19
	H. María Auxiliadora	77% (n = 10)	15% (n = 2)	-	8% (n = 1)	-	13
	H. Hipólito Unanue	100% (n = 2)	-	-	-	-	2
Otras regiones	Arequipa: H. Goyoneche	-	67% (n = 2)	33% (n = 1)	-	-	3
	Tacna: H. Alcides Carrión	100% (n = 3)	-	-	-	-	3
	Lambayeque: H. Regional Lambayeque	50% (n = 1)	50% (n = 1)	-	-	-	2
	Tumbes: H. JAMO II	50% (n = 1)	50% (n = 1)	-	-	-	2
	Chimbote: H. III	-	-	-	100% (n = 1)	-	1
	Trujillo: H. Victor Lazarte	-	100% (n = 1)	-	-	-	1
<b>Total</b>		39,1% (n = 18)	26,1% (n = 12)	21,7% (n = 10)	10,9% (n = 5)	2,2% (n = 1)	46

Tabla 2 - Patrón de resistencia según los serotipos de *Salmonella* spp.

Antibióticos	Porcentaje de resistencia de los serotipos de <i>Salmonella</i> spp.					Porcentaje de resistencia total
	<i>S. Infantis</i>	<i>S. Typhimurium</i>	<i>S. Enteritidis</i>	<i>S. Typhi</i>	<i>S. Paratyphi</i>	
BLEE	83% (n = 15)	8% (n = 1)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	35% (n = 16)
Ac. Nalidíxico	100% (n = 18)	42% (n = 5)	40% (n = 4)	20% (n = 1)	100% (n = 1)	63% (n = 29)
Ampicilina	89% (n = 16)	33% (n = 4)	40% (n = 4)	20% (n = 1)	0% (n = 0)	54% (n = 25)
Cloranfenicol	83% (n = 15)	17% (n = 2)	0% (n = 0)	20% (n = 1)	0% (n = 0)	39% (n = 18)
Ceftriaxona	83% (n = 15)	17% (n = 2)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	37% (n = 17)
Trimetoprim - Sulfametoxazol	56% (n = 10)	17% (n = 2)	0% (n = 0)	20% (n = 1)	0% (n = 0)	28% (n = 13)
Azitromicina	50% (n = 9)	17% (n = 2)	10% (n = 1)	0% (n = 0)	100% (n = 1)	28% (n = 13)
Ciprofloxacino	0% (n = 0)	8% (n = 1)	40% (n = 4)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	11% (n = 5)
Meropenem	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)	0% (n = 0)

Tabla 3 - Patrón de susceptibilidad según los serotipos de *Salmonella* spp.

Antibióticos	Porcentaje de susceptibilidad de los serotipos de <i>Salmonella</i> spp.					Porcentaje de susceptibilidad total
	<i>S. Infantis</i>	<i>S. Typhimurium</i>	<i>S. Enteritidis</i>	<i>S. Typhi</i>	<i>S. Paratyphi</i>	
Meropenem	100% (n = 18)	100% (n = 12)	100% (n = 10)	100% (n = 5)	100% (n = 1)	100% (n = 46)
Azitromicina	50% (n = 9)	83% (n = 10)	90% (n = 9)	100% (n = 5)	0% (n = 0)	83% (n = 33)
Trimetoprim - Sulfametoxazol	44% (n = 8)	83% (n = 10)	100% (n = 10)	80% (n = 4)	100% (n = 1)	83% (n = 33)
Ceftriaxona	17% (n = 3)	83% (n = 10)	100% (n = 10)	100% (n = 5)	100% (n = 1)	63% (n = 29)
Cloranfenicol	17% (n = 3)	75% (n = 9)	100% (n = 10)	80% (n = 4)	100% (n = 1)	59% (n = 27)
Ampicilina	11% (n = 2)	58% (n = 7)	60% (n = 6)	80% (n = 4)	100% (n = 1)	43% (n = 20)
Ac. Nalidixico	0% (n = 0)	58% (n = 7)	60% (n = 6)	80% (n = 4)	0% (n = 0)	37% (n = 17)

Tabla 4 - Características clínico-epidemiológicas de los serotipos de *Salmonella*

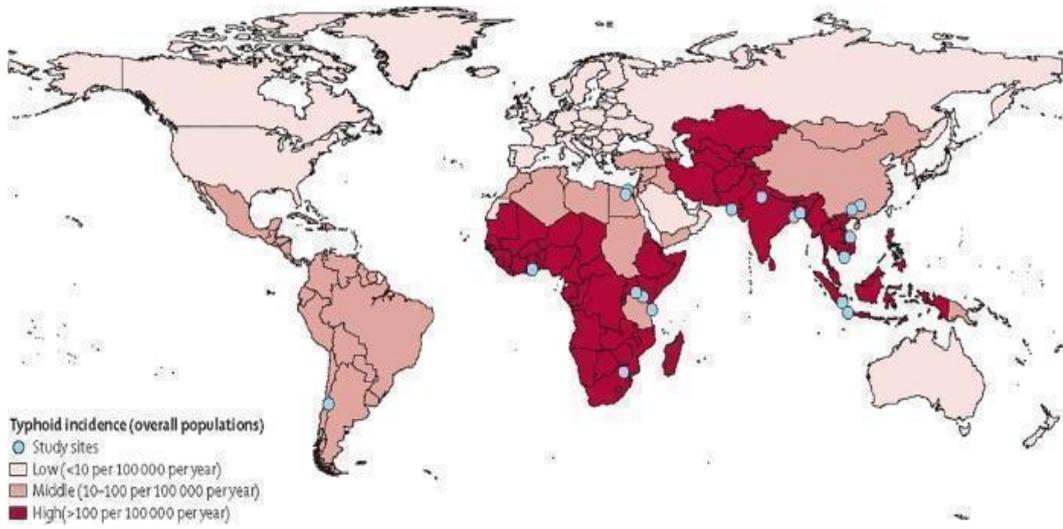
spp.

Características clínico-epidemiológicas		Total (n = 28)	Serotipos de <i>Salmonella</i> spp.	
			<i>S. Infantis</i> (n = 11)	<i>Salmonella</i> no <i>Infantis</i> (n = 17)
Edad	Lactante (< 1 año)	3 (11%)	3 (100%)	0 (0%)
	Nino/Adolescente (1-18 años)	6 (21%)	1 (17%)	5 (83%)
	Adulto (19-60 años)	13 (47%)	2 (15%)	11 (85%)
	Adulto mayor (≥ 61 años)	6 (21%)	5 (83%)	1 (17%)
Sexo	Masculino	15 (54%)	7 (47%)	8 (53%)
	Feminino	13 (46%)	4 (31%)	9 (69%)
Origen de bacteriemia	Primario (sin foco)	7 (47%)	0 (0%)	7 (100%)
	Gastrointestinal	7 (47%)	0 (0%)	7 (100%)
	Asociado a catéter	1 (6%)	0 (0%)	1 (100%)
Adquisición	Comunidad	21 (75%)	9 (43%)	12 (57%)
	Asociado a servicios de salud	1 (4%)	0 (0%)	1 (100%)
	Nosocomial	4 (14%)	1 (25%)	3 (75%)
	Desconocido	2 (7%)	1 (50%)	1 (50%)
Ingreso a UCI	Sí	3 (10%)	1 (33%)	2 (67%)
	No	24 (86%)	10 (42%)	14 (58%)
	Desconocido	1 (4%)	0 (0%)	1 (100%)
Tratamiento antibiótico previo	Sí	9 (32%)	6 (67%)	3 (33%)
	No	14 (50%)	3 (21%)	11 (79%)
	Desconocido	5 (18%)	2 (40%)	3 (60%)

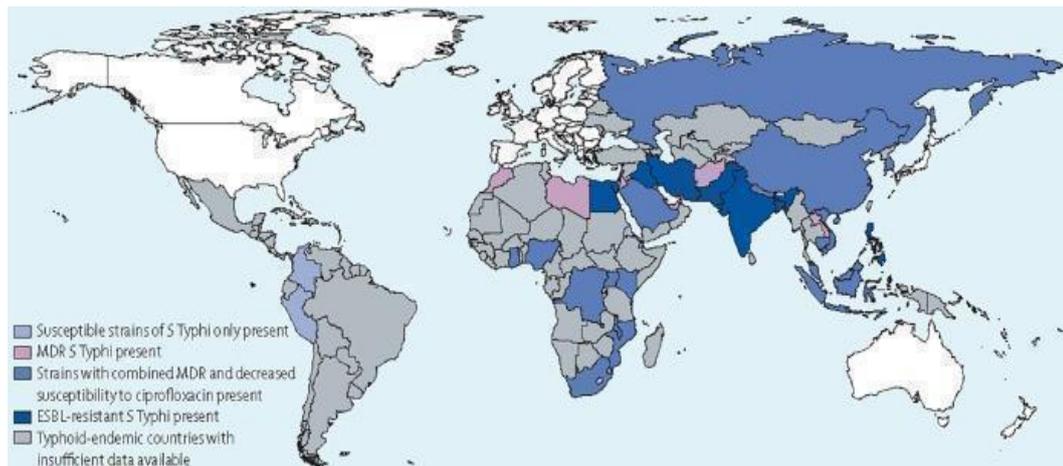
Comorbilidades	Diabetes Mellitus	3 (10%)	2 (67%)	1 (33%)
	Enfermedad renal crónica	1 (4%)	1 (100%)	0 (0%)
	Enfermedad pulmonar	1 (4%)	0 (0%)	1 (100%)
	Enfermedad hepática	1 (4%)	1 (100%)	0 (0%)
	Uso de corticoides	1 (4%)	0 (0%)	1 (100%)
	Inmunosupresión no VIH (enfermedades reumatológicas, tratamiento con inmunosupresores, déficits inmunológicos congénitos, quimioterapia, etc.)	5 (18%)	2 (40%)	3 (60%)
	VIH-SIDA	8 (29%)	0 (0%)	8 (100%)
	Sin comorbilidad	11 (39%)	6 (55%)	5 (45%)
	Desconocido	1 (4%)	0 (0%)	1 (100%)

## VIII. ANEXOS

Anexo 1 - Incidencia de fiebre tifoidea a nivel mundial. Citado de Crump *et al.* (6)



Anexo 2 - Resistencia antimicrobiana de *S. Typhi* a nivel mundial. Citado de Crump *et al.* (6)



Anexo 3 - Definiciones de Salmonella MDR, XDR y panresistente. Citado de Tack *et al.* (13)

	MDR	XDR			PDR
Ampicillin	R	R	R	R	R
Trimethoprim-sulfamethoxazole	R	R	R	R	R
Chloramphenicol	R	R	R	R	R
Third generation cephalosporins	S	R	R	S	R
DCS or fluoroquinolone resistance	S	S	R	R	R
Azithromycin	S	R	S	R	R
<i>Meropenem</i>	S	S	S	S	S

Anexo 4 - Hospitales que participaron en el estudio “VIRAPERU”

Hospital	Departamento	Ciudad
Hospital Cayetano Heredia	Lima	Lima
Hospital María Auxiliadora	Lima	Lima
Hospital Hipólito Unanue	Lima	Lima
Hospital Belén de Trujillo	La Libertad	Trujillo
Hospital Víctor Lazarte	La Libertad	Trujillo
Hospital Regional de Lambayeque	Lambayeque	Chiclayo
Hospital Daniel Alcides Carrión	Tacna	Tacna
Hospital Regional de Loreto	Loreto	Iquitos
Hospital Puerto Maldonado	Madre de Dios	Puerto Maldonado
Hospital JAMO II Tumbes	Tumbes	Tumbes
Hospital Regional de Ica	Ica	Ica
Hospital Goyeneche	Arequipa	Arequipa
Hospital Regional de Cusco	Cusco	Cusco
Hospital III de Chimbote	Ancash	Chimbote
Hospital Regional de Ucayali	Ucayali	Pucallpa

## Anexo 5 - Definición operacional de variables

<b>Variables</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Forma de registro</b>
Edad	Edad del paciente	Cuantitativa discreta	De razón	• Edad expresada en años
Sexo	Sexo biológico del paciente	Cualitativa nominal	Nominal	• Masculino • Femenino
Hospital	Se menciona de qué hospital proviene la muestra	Cualitativa nominal	Nominal	• Nombre del hospital
Presencia de infección por <i>Salmonella</i> spp.	Cultivo de diferentes fuentes (sangre, heces, orina, médula ósea etc.) positivo para <i>Salmonella</i> spp.	Cualitativa dicotómica	Nominal	• Sí • No
Posible origen de bacteriemia	Diferentes posibles fuentes de la bacteriemia	Cualitativa nominal	Nominal	• Primaria • Asociada a catéter • Urinario • Vía biliar • Respiratorio • Gastrointestinal • Piel • Otro
Adquisición	Origen de contagio	Cualitativa nominal	Nominal	• Comunidad • Asociado a los servicios de salud • Nosocomial
Comorbilidades	Comorbilidades que el paciente presenta al ingreso	Cualitativa nominal	Nominal	• Diabetes Mellitus • Enfermedad renal crónica • Enfermedad pulmonar • Enfermedad cardíaca • Enfermedad hepática • Uso de corticoides • Inmunosupresión no VIH • SIDA • Cirugía • Trauma • CVC • Otros
Uso de Antibiótico	Uso de Antibiótico en 30 días antes de la toma de muestra, se indica también el nombre del antibiótico	Cualitativa dicotómica	Nominal	• Sí • No

Antibiótico para la infección en estudio	Nombre, fecha de inicio y fecha final del antibiótico usado	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre del antibiótico</li> </ul>
Evolución clínica	Se documenta la fecha y la evolución clínica a las 48-72 hrs y a la semana	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curado</li> <li>• Clínicamente mejor</li> <li>• Clínicamente igual</li> <li>• Clínicamente peor</li> <li>• Muerto</li> </ul>
Condición de alta	Se documenta la condición de alta, fecha de alta, fecha de fallecimiento y si la muerte fue atribuible a la bacteriemia	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vivo</li> <li>• Muerto</li> <li>• Muerte atribuible a bacteriemia (Si, No)</li> </ul>
Subespecie y serotipo de <i>Salmonella</i> spp.	Se usó los antígenos identificados en los PCRs somático, flagelar I y II para la construcción de una fórmula antigénica las cuales fueron comparadas con el esquema de Kauffmann-White para la determinación de los serotipos de <i>Salmonella enterica</i>	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nombre de la subespecie y serotipo de <i>Salmonella</i> spp.</li> </ul>
Resistencia a antimicrobianos	Susceptibilidad antimicrobiana según la técnica de disco difusión usando los siguientes antibióticos: ampicilina, ceftriaxona, meropenem, ciprofloxacina, ácido nalidíxico, azitromicina, TMP-SMX, cloranfenicol, cefotaxima, cefotaxima ácido clavulánico, ceftazidima, ceftazidima ácido clavulánico	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistente</li> <li>• Sensible</li> <li>• Susceptibilidad intermedia</li> </ul>
Patrones de resistencia	MDR: Resistencia a cloranfenicol, ampicilina y TMP-SMX XDR: Resistencia a todos menos uno o dos de los antibióticos (cloranfenicol, ampicilina, TMP-SMX, azitromicina, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación) PDR: Resistencia a todos los antibióticos disponibles en países de ingresos medios o bajos, excepto carbapenems	Cualitativa nominal	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MDR</li> <li>• XDR</li> <li>• PDR</li> </ul>

Anexo 6 - Ficha de recolección de datos

---

DATOS GENERALES

---

- Código del paciente VIRAPERU:

- Edad:

- Sexo: ( ) femenino ( ) masculino

- Hospital de ingreso:

---

ANTECEDENTES

---

- Comorbilidades:

( ) Diabetes mellitus

( ) Uso de corticoides

( ) Enfermedad renal crónica

( ) VIH

( ) Enfermedad pulmonar

( ) Inmunosupresión no VIH

( ) Enfermedad cardíaca

( ) Cirugía

( ) Enfermedad hepática

( ) Trauma

( ) CVC (en las 72 hrs antes de toma de muestra)

( ) Otro:

- Antibioticoterapia en los 30 días anteriores a la toma de muestra: ( ) sí ( ) no

---

INFECCIÓN

---

- Tipo de muestra:

( ) Hemocultivo

( ) Secreción nasal

( ) Coprocultivo

( ) Otro:

- Identificación final de *Salmonella* spp.:

- Susceptibilidad antimicrobiana: \*

Ampicilina: ( ) S ( ) SI ( ) R

Azitromicina: ( ) S ( ) SI ( ) R

Ceftriaxona: ( ) S ( ) SI ( ) R

Ciprofloxacino: ( ) S ( ) SI ( ) R

Meropenem: ( ) S ( ) SI ( ) R

Ácido nalidíxico: ( ) S ( ) SI ( ) R

Trimetoprim-Sulfametoxazol: ( ) S ( ) SI ( ) R

Cloranfenicol: ( ) S ( ) SI ( ) R

- Mecanismo de resistencia BLEE: ( ) sí ( ) no

- Posible origen (fuente) de bacteriemia:

( ) Primaria (sin foco)

( ) Respiratorio

( ) Asociada a catéter

( ) Gastrointestinal

( ) Urinario

( ) Piel

( ) Vía biliar

( ) Otro:

- Adquisición: \*\*

( ) Comunidad

( ) Asociado a los servicios de salud

( ) Nosocomial

- Antibioticoterapia recibida:

---

DESENLACE

---

- Ingreso a UCI: ( ) sí ( ) no

- Condición de alta: ( ) vivo ( ) fallecido

---

\* Abreviaciones: S - Susceptibilidad. SI - Susceptibilidad intermedia. R - Resistencia.

\*\* Definiciones: **Comunidad** - Síntomas previos a hospitalización y cultivo tomado dentro de las primeras horas de admisión, sin previa exposición a servicios de salud en los 3 meses anteriores. **Asociado a los servicios de salud** - Paciente expuesto a servicios de salud en los últimos 3 meses. **Nosocomial** - Cultivo tomado 48 hrs después de la admisión al hospital.

Anexo 7 - Secuencia de primers utilizados en los PCRs Simplex y Multiplex

	<b>Nombre</b>	<b>Secuencia</b>
<b>InvA</b>	invA F	CTGTTATCGTCCAGGCCCTC
	invA R	ACGTTTCCTGCGGTACTGTT
<b>Somático</b>	F-tyvD	GAGGAAGGGAAATGAAGCTTTT
	R-tyvD	TAGCAAAGTGTCTCCCACCATAC
	F-wzxB	GGCATATATTTCTGTATTTCGC
	R-wzxB	GCCTTAATTAAGTAAGTTAGTGGAAGC
	F-wzxC1	CAGTAGTCCGTAAAATACAGGGTGG
	R-wzxC1	GGGGCTATAAATACTGTGTAAATTCC
	F-wzxC2	ACTGAAGGTGGTATTTTCATGGG
	R-wzxC2	AAGACATCCCTAACTGCCCTGC
	F-wzxE1	TAAAGTATATGGTGTGATTTAACC
	R-wzxE1	GTAAAATGACAGATTGAGCAGAG
	Sense-60*	GCAGATCAACTCTCAGACCTGGG
	Antisense-i	ATAGCCATCTTTACCAGTTCC
Antisense-z10	CGTCGCAGCTTCTGCAACC	
Antisense-b	CGCACCAGTCYWACCTAAGGCGG	
Antisense-eh	AACGAAAGCGTAGCAGACAAG	
Antisense-lv	CCTGTCACTTTCGTGGTTAT	
<b>Flagelar I</b>	Antisense-r	AAGTGACTTTTCCATCGGCTG
	Forward-d	CCCGAAAGAAACTGCTGTAACCG
	Reverse-d	TGGATATCAGTATTGCTCTGGGC
	Forward-G	GTGATCTGAAATCCAGCTTCAAG
	Reverse-G	AAGTTTCGCACTCTCGTTTTTGG
	Forward-Sdf-1	TGTGTTTTATCTGATGCAAGAGG
	Reverse-Sdf-1	CGTTCTTCTGGTACTTACGATGAC
	Sense-F1mod*	CTTATGCCRATAATGGTACTACACTG
Antisense-R54mod	GGTTACAGVAGCCGTACCAG	
Antisense-R6	CTCCTGTA CT TCTGTTTTGGTTGTA	
Antisense-R7	TAATCGCCATTTTTGTGCGAG	
Antisense-R1mod	TTGACCAAYKYMGCSCAT	
<b>Flagelar II</b>	Sense-Fw	GTGGGGCAACMCTCAATACTG
	Antisense-Rw	CCTGCCACTTTCGTGGTTGC
	Sense-Fe**	GGCAACCCGACAGTAACTGGCGATAC
	Antisense-Rx	CCATCCTTAAAGGATACGGC
	Antisense-Rz15	ATCAACGGTAACTTCATATTTG