



## CARTA CIENTÍFICA

### Sensibilidad a azitromicina en *Salmonella* no tifoidea: opción terapéutica

### Susceptibility to azithromycin in non-typhoid *Salmonella*: A therapeutic option

Sr. Editor:

En el contexto del aumento de la resistencia a antimicrobianos, la vigilancia de la sensibilidad *in vitro* es crucial. En la continua monitorización de estos datos, disponer de puntos de corte clínicos o epidemiológicos constituye una herramienta imprescindible. Por otra parte, aunque las infecciones no complicadas por *Salmonella enterica* no tifoidea (SNT) no suelen precisar antibioterapia, ciertos pacientes con inmunodeficiencia o de edades extremas, entre otras circunstancias, pueden beneficiarse de la administración de fluoroquinolonas o cefalosporinas de espectro extendido para reducir la posibilidad de bacteriemia e infecciones extraintestinales. Sin embargo, su uso excesivo en veterinaria e infecciones humanas ha conducido al incremento de aislados resistentes. En este punto, la azitromicina se erige como alternativa<sup>1,2</sup>. No obstante, ninguno de los comités del antibiograma (CLSI y EUCAST) ha definido a día de hoy puntos de corte clínicos para este antibiótico en SNT.

Conforme los programas de vigilancia reconocen la importancia de la detección de mecanismos de resistencia, el uso de puntos de corte epidemiológicos puede ser útil cuando se carece de puntos de corte clínicos. Así, son numerosos los estudios que emplean el punto de corte epidemiológico definido por EUCAST (ECOFF) para azitromicina y *Salmonella* Typhi para interpretar su sensibilidad *in vitro*, especialmente en áreas geográficas endémicas<sup>3</sup>. En el caso de SNT, la ausencia de puntos de corte epidemiológicos para azitromicina, junto con la recomendación de no emplear antibioterapia de rutina en las infecciones por estos serotipos, ha propiciado que haya escasos trabajos sobre su sensibilidad *in vitro*. Dichos estudios emplean como referencia el ECOFF establecido en *Salmonella* Typhi para azitromicina<sup>4-6</sup>. Nuestro objetivo es aportar información sobre la sensibilidad *in vitro* a azitromicina de SNT responsables de gastroenteritis aguda en la población atendida en nuestro centro, con el fin de contribuir al conocimiento de

su utilidad como alternativa terapéutica en los cuadros de salmonelosis.

En el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid se estudiaron 124 cepas de SNT (una cepa por paciente) de un total de 212 aisladas entre 2016 y 2019. El estudio de sensibilidad se realizó mediante difusión en gradiente (Etest MIC Evaluator™, Oxoid, bioMérieux), empleándose el ECOFF establecido por EUCAST para *Salmonella* Typhi (CMI  $\leq$  16 mg/l). La lectura del margen de la zona de inhibición de crecimiento se efectuó con luz reflejada, fondo negro y lupa. El 98% de las cepas presentan una CMI azitromicina  $\leq$  16 mg/l. El rango de los valores de CMI azitromicina de 121 cepas fue de 0,75 a 16 mg/l (mediana: 3 mg/l). La CMI azitromicina en 3 cepas fue superior al ECOFF. Los porcentajes de resistencia a amoxicilina, trimetoprima-sulfametoxazol y ciprofloxacino fueron del 41, 6 y 2%, respectivamente. Siete aislados presentaron resistencia combinada a amoxicilina y trimetoprima-sulfametoxazol. Ningún aislado exhibió resistencia a cefotaxima. La adquisición de la salmonelosis fue de origen comunitario en 194 pacientes (92%), de los cuales el 13% ingresaron a consecuencia de un curso más prolongado o grave del cuadro diarreico, de su comorbilidad o del desarrollo de bacteriemia asociada. El 26% de los pacientes fueron de riesgo y, consecuentemente, potenciales receptores de antibioterapia. Nueve (4%) presentaron enfermedad oncohematológica y 41 (19%), no oncohematológicos, tenían en el momento del episodio de gastroenteritis  $\leq$  12 meses (el 23% de ellos eran  $\leq$  3 meses). Destacan otros 6 pacientes (3%) que fueron tratados con cefalosporinas de tercera generación. Tres de ellos desarrollaron bacteriemia por SNT, un cuarto presentaba enfermedad de Crohn y los 2 restantes fueron diagnosticados de sepsis clínica sin documentación microbiológica, recibiendo tratamiento por sospecha de toxoinfección alimentaria por SNT, posteriormente confirmada tras su aislamiento del coprocultivo. De forma interesante, la revisión de las historias clínicas muestra un caso donde se administra azitromicina tras el aislamiento conjuntamente de SNT y *Campylobacter* spp. a partir del coprocultivo, con resolución favorable del cuadro clínico. De esta forma, un mismo antibiótico permite dar respuesta a los 2 agentes etiológicos de gastroenteritis bacteriana más frecuentes en nuestro medio.

Los resultados obtenidos se suman a los publicados en cuanto a ser favorables, desde la perspectiva de su

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.11.003>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: M.J. González-Abad and M. Alonso Sanz, Sensibilidad a azitromicina en *Salmonella* no tifoidea: opción terapéutica, Anales de Pediatría, <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.11.003>

sensibilidad antibiótica *in vitro*, al empleo de azitromicina como terapia alternativa en casos no bacteriémicos o para completar el tratamiento ante la sospecha de bacteriemia. Varios estudios en el entorno europeo refieren valores de CMI azitromicina entre 4 y 8 mg/l para la mayoría de los aislados SNT estudiados<sup>4,5</sup>. Entre los escasos estudios españoles, Martín-Pozo et al.<sup>6</sup> comunican un intervalo de CMI de 6-48 mg/l en 64 cepas SNT y una única cepa resistente (CMI = 48 mg/l). La azitromicina presenta además una vida media larga, la ventaja de su administración por vía oral y su excelente penetración tisular. Todo ello hace atractivo su uso particularmente en pediatría, al aconsejarse la administración de quinolonas con precaución, bajo determinadas circunstancias o como tratamiento de segunda línea, y donde pautas más cortas asegurarían una mejor adherencia al tratamiento. Se precisan, no obstante, estudios sobre su eficacia clínica y la definición de puntos de corte clínico y/o epidemiológico que sustenten la elección terapéutica adecuada.

## Bibliografía

1. Clark TW, Daneshvar C, Pareek M, Perera N, Stephenson I. Enteric fever in a UK regional infectious diseases unit: A 10 year retrospective review. *J Infect.* 2010;60:91–8.
2. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;4:CD006083, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006083.pub2>.
3. Parry CM, Thieu NTV, Dolecek C, Karkey A, Gupta R, Turner P, et al. Clinically and microbiologically derived azithromycin susceptibility breakpoints for *Salmonella enterica* serovars Typhi and Paratyphi A. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:2756–64.
4. Gunell M, Kotilainen P, Jalava J, Huovinen P, Siitonen A, Hakanen AJ. *In vitro* activity of azithromycin against nontyphoidal *Salmonella enterica*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3498–501.
5. Müller S, Tappe D, Frosch M, Abele-Horn M, Valenza G. Resistance to ampicillin, third-generation cephalosporins, ciprofloxacin, cotrimoxazole and azithromycin in clinical isolates of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* from Germany: Real problem or sporadic circumstance? *Scand J Infect Dis.* 2011;43:389–91.
6. Martín-Pozo A, Arana DM, Fuentes M, Alós JI. Sensibilidad a azitromicina y otros antibióticos en aislados recientes de *Salmonella*, *Shigella* y *Yersinia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:369–71.

María José González-Abad\* y Mercedes Alonso Sanz

Sección de Microbiología, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mglezabad@yahoo.es](mailto:mglezabad@yahoo.es)  
(M.J. González-Abad).