



REDVET. Revista Electrónica de
Veterinaria

E-ISSN: 1695-7504

redvet@veterinaria.org

Veterinaria Organización

España

HERRERA, B. YONAIRO; JABIB, R. LEONEL

Salmonelosis, zoonosis de las aves y una patogenicidad muy particular
REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. 16, núm. 1, 2015, pp. 1-19
Veterinaria Organización
Málaga, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63638739002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Salmonelosis, zoonosis de las aves y una patogenia muy particular - Salmonelose, zoonose dos pássaros e uma patogênese muito particular

HERRERA, B. YONAIRO. MVZ. eMSc.

Universidad de Córdoba. Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Departamento de Ciencias Pecuarias. Montería.

Colombia. Autor para correspondencia: e-mail: yonairo@yahoo.es

JABIB, R. LEONEL. Esp.

Universidad de Córdoba. Programa de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Departamento de Ciencias Pecuarias. Montería.
Colombia.

Resumen

La salmonelosis es una enfermedad infecciosa zoonótica que afecta tanto al humano como a los animales, es causada por una bacteria de la especie *Salmonella*. Es de distribución mundial y se considera un importante problema de salud pública. Las aves se ven involucradas en la transmisión debido a que estas, una vez están infectadas con el microorganismo en su sistema digestivo pueden eliminarlo y contaminar los huevos al pasar por la cloaca y la carne a la hora de su manipulación siendo estas formas las vías más importantes de contaminación de las aves. En el proceso de la patogenia son muchos los elementos con los que cuenta la *Salmonella* para invadir y producir daño al huésped entre los cuales están las islas de patogenicidad, sistema de secreción tipo III y un mecanismo de supervivencia intracelular. Con el objetivo de conocer el rol de las aves en la transmisión de la enfermedad y los mecanismos de patogenia de la *Salmonella* se realizó una revisión de literatura acerca del tema.

Palabras clave: *Salmonella*, alimento, transmisión, islas de patogenicidad.

Abstract

Salmonellosis is a zoonotic infectious disease that affects both human and animals, is caused by bacteria from the *Salmonella* species. It is found worldwide and is considered an important public health problem. The birds are involved in the transmission because these once they are infected with the organism in your digestive system can eliminate it and contaminate eggs passing through the cloaca and meat when handling these forms being the busiest significant contamination of birds. In the process of pathogenesis are many elements that how much the *Salmonella* to invade and cause damage to

the host from which are pathogenicity islands, type III secretion system and a mechanism for intracellular survival. In order to know the role of birds in the transmission of the disease and the mechanisms of *Salmonella* pathogenesis of a literature review was conducted on the subject.

Keywords: *Salmonella*, food, transmission, pathogenicity islands.

Definición

La salmonelosis es una enfermedad infecciosa del hombre y los animales causada por microorganismos de dos especies de *Salmonella* (*S. entérica* y *S. bongori*). Aunque fundamentalmente son bacterias intestinales, las salmonelas están muy distribuidas en el ambiente y se encuentran con frecuencia en vertidos de granjas, en las aguas residuales humanas y en cualquier material con contaminación fecal. En el hombre, los organismos del género *Salmonella* son agentes etiológicos de infecciones intestinales y sistémicas, por lo general, como contaminantes secundarios de los alimentos, de origen ambiental o como consecuencia de septicemias en animales de consumo. La salmonelosis humana es la enfermedad zoonótica más frecuente e importante causada por estos organismos. Tales agentes se encuentran también en los alimentos y originando enfermedades infecciosas en los animales, particularmente en aves y en cerdos (OIE, 2004; ELEY, 1994).

Epidemiología

La salmonelosis es de distribución cosmopolita, afectando a todos los grupos de edades, tanto en los países desarrollados como en los que están en vía de desarrollo, constituyéndose en un importante problema de salud pública (BRITO *et al.*, 2010).

La *Salmonella* habita en el tracto intestinal de los animales, mamíferos, aves y reptiles, incluso el hombre (INDAR *et al.*, 2004).

En un estudio realizado en Canadá se calculó la carga mundial de gastroenteritis no tifoidea por *Salmonella*, se estimó que 93,8 millones los casos de la gastroenteritis causada por especies de *Salmonella* se producen a nivel mundial cada año, con 155.000 muertes. De estos, se estimó 80.300.000 casos fueron transmitidos por los alimentos (MAJUWICZ *et al.*, 2010).

En Colombia, en el contexto de vigilancia en salud pública (VSP) las enfermedades transmitidas por alimentos (ETAs), las fiebres tíficas, la diarrea y enteritis, como enfermedades transmisibles de notificación obligatoria son captadas como casos individuales a través del formato SIS 12. Para 1998 el Ministerio de Salud con base en la información recopilada por este sistema calculo una tasa mayor a 1500 casos de enfermedad diarreica aguda por cada

100.000 habitantes. Actualmente el sistema de salud no tiene disponible información sobre tasa de incidencia de las distintas serovariedades de *Salmonella* en el país. Durante el periodo enero, 2000 a diciembre, 2001 el Instituto Nacional de Salud confirmó un total de 336 cepas de *Salmonella spp.*, proveniente de 18 laboratorios de salud pública y 56 laboratorios clínicos de entidades hospitalarias de 17 departamentos y del distrito capital. La distribución de las serovariedades fue 39.3% (132) *Salmonella Enteridis*; 25.6% (86) *Salmonella Typhimurium*; 6.3% (21) *Salmonella Tiphys*; y 28.8% (97) otras serovariedades (URIBE y SUAREZ, 2006).

Etiología

El género *Salmonella* se sitúa dentro de la familia Enterobacteriaceae, Phylum Proteobacteria. *Salmonella* es un bacilo acapsular, anaerobios facultativos, estrechamente relacionados morfológica y fisiológicamente con los otros géneros de la familia Enterobacteriaceae, de 2-4 µm de largo por 0,6 µm de ancho, que muestra colonias de entre 2 y 3 mm de diámetro, de color blanco-gris y textura viscosa, cuando se aíslan en placas de agar-sangre durante 24h a 37° C. Son móviles debido a la presencia de flagelos peritricos, a excepción de *S. gallinarum* y *S. pullorum* (De la TORRE, 2006, PARRA *et al.*, 2002; LEMINOR, 1992; LINDER, 1995; MILLER y PEGUES, 2000).

En la actualidad, el género se divide en dos especies, *Salmonella entérica* (*S. entérica*) y *Salmonella bongori*. *S. entérica* se divide en seis subespecies (entérica, salamae, arizonae, diarizonae, houtenae e indica), cada uno con varias serovariedades o serotipos (tabla I) (GUTIÉRREZ *et al.*, 2008; UZZAU *et al.*, 2000).

Tabla I: Distribución de las especies y serovares de *Salmonella*.

Especie	<i>S. entérica</i>						<i>S. bongori</i>
Subespecie	<i>entérica</i>	<i>Salamea</i>	<i>Arizonae</i>	<i>diarizonae</i>	<i>houtenae</i>	<i>Indica</i>	
Numero de serovares	1490	500	94	329	72	12	22

Fuente: GUTIÉRREZ *et al.*, 2008.

Hoy en día, más de 2.500 serotipos son conocidos y la mayoría de ellos (casi 1.500) pertenecen a la subespecie entérica. Esta clasificación en serotipos se hace teniendo en cuenta estructuras de la superficie celular, es decir, los antígenos (O), del lipopolisacárido (LPS) y de los antígenos proteicos de los flagelos (H) según la clasificación de Kauffmann-White (figura 1). *S. entérica* subespecie entérica comprende el 99% de los serotipos aislados de muestras clínicas (OIE, 2004; INDAR *et al.*, 2004; PARRA *et al.*, 2002, GUTIÉRREZ *et al.*, 2008).

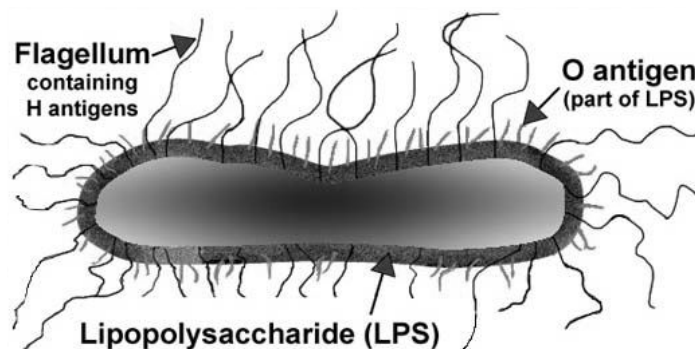


Figura 1: Antígenos de superficie de la *Salmonella*.

En algunas cepas se encuentra un tercer tipo como antígeno de superficie, siendo análogo funcionalmente a los antígenos K de otros géneros; ya que anteriormente se pensó, que se relacionaba con la virulencia, éste antígeno se denominó antígeno Vi (K), es un antígeno proteína que se encuentra en la flagela de la bacteria (INDAR *et al.*, 2004; PARRA *et al.*, 2002).

Antígenos O: Son los antígenos de la pared bacteriana, de naturaleza polisacárida. Existen numerosos antígenos O, a pesar de ello son los factores O principales, los que sirven para caracterizar los diferentes tipos antigénicos, (Por ejemplo O4: grupo B, O9: grupo D) (De la TORRE, 2006).

Antígenos H: Son antígenos constituidos por una proteína, la flagelina, cuya composición en aminoácidos es constante para un tipo antigénico determinado. Depende de dos genes estructurales, que corresponden a la fase 1 y a la fase 2. La mayoría de las cepas del género *Salmonella* pueden expresar las dos especificidades de su antígeno H (difásicos), sin embargo, existen algunas que pueden expresar solamente una sola, ya sea la uno o las dos (monofásicas) (De la TORRE, 2006).

Antígenos k: El único de este tipo que se conoce en *Salmonella* es el existente en *S. typhi*, *S. paratyphi* y *S. dublin*. La presencia de este antígeno hace imposible la aglutinación de sueros anti O. La expresión de este factor depende de al menos dos genes (ViA + ViB); Deben existir ambos en la bacteria para que dicha expresión tenga lugar (PARRA *et al.*, 2002).

Para fines prácticos de diagnóstico y epidemiología, la nomenclatura se basa en los nombres de los serotipos de la subespecie, por ejemplo *Salmonella enterica*, subespecie *entericae*, serotipo Enteritidis, se abrevia como *Salmonella Enteritidis* (GUTIÉRREZ *et al.*, 2008).

Transmisión

La carne de las aves, huevos y productos derivados son alimentos que, muy frecuentemente, ocasiona brotes de ETAs. El género *Salmonella*, no es parte de la flora intestinal normal de las aves, sino que lo adquieren en el ambiente en que viven de insectos, roedores, aves silvestres y el hombre, así como por

medio del alimento balanceado y por condiciones predisponentes cuando se crían en forma intensiva. Las salmonelas colonizan el tracto entérico de las aves y posteriormente su materia fecal, la cual contamina la cascara de los huevos durante su pasaje a través de la cloaca y las *salmonelas* depositadas en las cascara pueden penetrar en la albumina o clara a través de los poros donde permanecen latentes. Esta penetración se produce por un proceso de succión debido a la diferencia térmica existente entre el huevo recién puesto y el ambiente. Luego, a medida que el huevo envejece, el hierro contenido en la yema difunde a la albumina y al mismo tiempo está clara de huevo disminuye su contenido de lisozima, permitiendo así la multiplicación de las salmonelas que estaban latentes dentro del contenido del huevo (VELILLA *et al.*, 2008; ELEY, 1994).

Históricamente, *S. Typhimurium* es el agente más común de las enfermedades humanas transmitidas por los alimentos, aunque en las últimas décadas *S. enteritidis* se ha vuelto más común (FREITAS *et al.*, 2010).

Los miembros de *Salmonella spp.*, se transmiten al ser humano por ingestión de microorganismos en un alimento proveniente de animales infectados, o contaminado por las heces de un animal o persona infectada. La carne de pollo y los huevos son una de las mayores fuentes de toxiinfección alimentaria en el hombre, siendo *Salmonella* uno de los principales agentes etiológicos. Datos estadísticos aportados por distintos países señalan que entre el 50 al 90% de las carcasas de pollo pueden estar contaminadas con *Salmonella*. (VELILLA *et al.*, 2008; URIBE y SUAREZ, 2007; ELEY, 1994).

También se han descrito casos aislados de contagio por contacto con animales de compañía del género de los psitácidos, así como con polluelos de gallináceas y otros géneros de aves. Además se han informado casos de transmisión desde "tortugas de compañía" (URIBE y SUAREZ, 2007).

El consumo de carne de ave contaminada ha sido implicado como un importante vehículo para la transmisión de la salmonelosis al ser humano (MICHAEL *et al.*, 2007).

Patogenia

La patogenia de *Salmonella* comienza con ingestión de un inóculo elevado de microorganismos; adherencia al enterocito, fosforilación de receptor EGF: cambios drásticos en la concentración de Ca²⁺ intracelular, reorganización del citoesqueleto de actina; internalización; supervivencia dentro de las vacuolas fagocíticas, liberación de enterotoxinas, translocación hacia la lámina propia, disparo de la respuesta quimiotáctica, e infección local o regional. La infección sistémica se produce debido a que pueden sobrevivir dentro de las vacuolas fagocíticas de los macrófagos resistiendo la acción de las enzimas lisosomales (TACCHINI *et al.*, 2010).

La infección por *Salmonella spp.*, depende de diversos factores: a) ingesta de cantidad suficiente de microorganismos, b) capacidad para atravesar las barreras defensivas del huésped y c) capacidad invasiva del germen. La cantidad media de inóculo para producir una infección sintomática es de 10⁶-10⁹ microorganismos. En diversas circunstancias, como una disminución de la acidez gástrica secundaria a la ingesta de alcalinos, vagotomía o gastrectomía, el inóculo requerido puede ser menor (FRÍAS, 2009).

Las barreras defensivas del huésped son a) acidez gástrica, que destruye gran cantidad de bacterias, motivo por el que es preciso un inóculo grande para que se desarrolle la infección; b) peristaltismo intestinal, que se incrementa con la infección, favorece el arrastre de los gérmenes e impide que se adhieran a la mucosa; c) presencia de flora saprofita del colon evita que se adhiera una parte de *Salmonella spp.*, a la mucosa, por lo que los pacientes que presentan una reducción de la flora intestinal tras recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro tienen más posibilidades de presentar infección con menor inóculo, y d) presencia de inmunidad específica (IgA), que impide que los microorganismos se adhieran (FRÍAS, 2009).

Después de ser ingeridas y pasar a través del estómago, las *salmonelas* son capaces de invadir y de replicarse en las células M (micropliegues) que se localizan en las placas de Peyer de la región terminal del intestino delgado. Las placas de Peyer son un agregado de folículos linfoides que se encuentran como parte del tejido linfóide asociado a intestino (GALT). Se caracterizan por una arquitectura en forma de cúpula cubierta por el epitelio del folículo asociados (FAE). La FAE se distingue de la del epitelio veloso colindante por la falta de células caliciformes y lo más importante por la presencia de membranas o microfold (M) de las células (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

• Mecanismos de invasión

Después de la ingestión de agua y alimento contaminado, *Salmonella* inicia su ciclo de infección invadiendo al hospedero a través de tejido linfóide, incluyendo las placas de Peyer y tonsilas cecales en las aves. Se adhiere apicalmente a las células epiteliales del íleon y a las células M que debido a la ausencia del borde de cepillo así como de glicocalix, representan una puerta de entrada ideal para las enterobacterias. *Salmonella* invade las células del hospedero por un mecanismo conocido como disparo (trigger). La bacteria envía señales a las células epiteliales que inducen rearrreglos del citoesqueleto dando lugar a la formación de ondulamiento (ruffling) en su superficie, como respuesta al contacto. Se reconocen varias proteínas efectoras de la SPI-1, involucradas en los rearrreglos del citoesqueleto: SipA, SopE, SopE2 y SopB (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Salmonella puede invadir varias líneas celulares y se considera que puede estimular más de un camino de transducción de señales para promover su entrada a las células del hospedero. En células HeLa y en fibroblastos de ratón B82 la bacteria estimula a la fosfolipasa C, que cataliza la escisión del

fosfatidilinositol 4-5 bifosfato (PIP2) de membrana, generando inositol 1,4-5 trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG). IP3 induce la liberación del Ca²⁺ almacenado en el retículo endoplásmico (RE). El calcio y el fosfoinositol afectan proteínas de unión a actina, muchas de las cuales (alfa-actinina, talina, tubulina, tropomiosina y ezrina) son recluidas en el sitio de entrada de la bacteria. El DAG junto con el Ca²⁺ activan a la proteína quinasa C (PKC), el Ca²⁺ junto con la PKC sirven para activar a otras enzimas y finalmente a factores de transcripción (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Salmonella produce efectos citotóxicos que resultan en la destrucción de las células M y la invasión de enterocitos adyacentes tanto por la cara apical como por la basolateral, induce apoptosis de macrófagos activados mediante la proteína efectora SipB (*Salmonella* invasion protein) y fagocitosis inducida en macrófagos no activados, para poder ser transportada a hígado y bazo (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Para un patógeno como *Salmonella*, las células M forman una vía de acceso directo a la base de macrófagos y células dendríticas para el establecimiento de una infección intracelular y la difusión sistémica. Típicamente estas células transportan antígenos de cuerpos extraños hasta los macrófagos subyacentes para su eliminación (FRÍAS S., 2009). *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* puede llegar a hígado y a bazo por una ruta alterna, que no requiere colonización intestinal o invasión de células epiteliales intestinales, la bacteria es llevada directamente del lumen intestinal a circulación, bazo e hígado por fagocitos que expresan CD18 (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

- **Enteritis y diarrea**

Los mecanismos de patogenicidad con que *Salmonella* induce diarrea y septicemia no han sido descritos detalladamente, pero parece ser un fenómeno complejo que involucra diversos factores de virulencia. Se ha demostrado la presencia de enterotoxina en *S. enterica* serovar *Typhimurium* y *S. enterica* serovar *Typhi* similar a las enterotoxinas de *Vibrio cholerae* (CT) y toxina termolábil (LT) de *E. coli*. Se amplificó un fragmento del gen que denominaron eltA-like, en *S. enterica* serovar *Gallinarum*, que presenta secuencia nucleotídica homóloga con un fragmento del gen eltA de ETEC en un 95% y con el gen ctxA de *V. cholerae* en un 83%. Posteriormente, se amplificó 1276 pb, fragmento que corresponde al tamaño de ambos genes (eltAB), la secuencia nucleotídica de estos genes tiene una similitud del 98% con respecto a los genes eltAB de ETEC y del 79% con el gen ctxAB, dichos genes fueron clonados y capaces de expresar una toxina, la cual fue reconocida con anticuerpos anti-CT. Se encontró que las proteínas obtenidas del sobrenadante del cultivo y las proteínas de espacio periplasmático de *S. enterica* serovar *Gallinarum* FVA-1, tienen actividad enterotóxica, la cual fue observada mediante elongación de células CHO. La participación de la enterotoxina en la producción de enteritis ha sido propuesta sin ser comprobada, la disrupción del gen stn, responsable de codificar la toxina, no

afecta la enteropatogenicidad de *S. enterica* serovar Typhimurium y *S. enterica* serovar Dublin en el ganado (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Actualmente se sabe que la proteína efectora SopB/SigD (PipC/SigE funciona como su chaperona) tiene actividad de inositol fosfato fosfatasa, por lo que genera una gran cantidad de fosfolípidos de inositol e inositol fosfato con capacidad de señalación, que además de participar en los rearrreglos del citoesqueleto, se encuentra involucrada en la secreción de fase fluida al estimular la secreción de cloro. La proteína efectora SopD, codificada en el centisoma 64 y secretada por el SITIII de la SPI-1, trabaja en conjunto con SopB (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

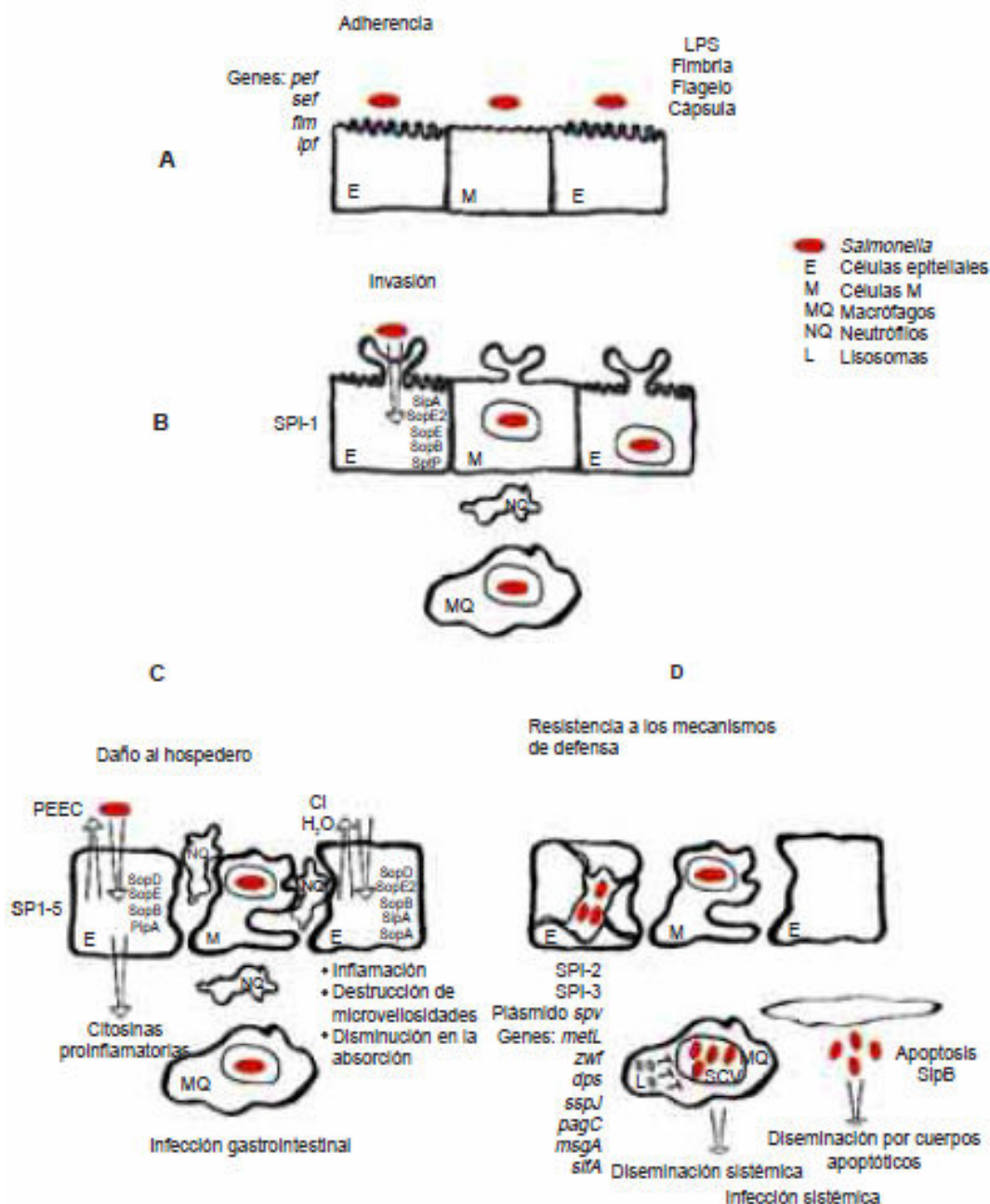


Figura 2: Modelo de los eventos en la patogénesis de la infección de *Salmonella* y genes de virulencia asociados.

La proteína PipA (pathogenicity island encoded protein) contribuye a la secreción fluida y reacción inflamatoria en la mucosa intestinal, su mutación muestra marcada disminución de la respuesta inflamatoria en el modelo de asa ligada de bovino. Los genes responsables de codificar dichas proteínas, se localizan en el centisoma 23, segmento del cromosoma de *Salmonella* identificado como la SPI-5 (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Salmonella induce la migración de neutrófilos y macrófagos (PMN) así la liberación de citocinas proinflamatorias como IL8, GM-CSF, IFN γ , TNF α , GCP-2 (proteína 2 quimiotáctica de granulocitos) GRO- α (gen α relacionado a crecimiento), GRO- β y GRO- γ que reclutan células fagocíticas y están involucradas en el proceso diarreico, también se habla de un quimioatrayente, aún no caracterizado, conocido como PEEC (pathogen-elicited epithelial chemoattractant). En la cara apical y lateral de los enterocitos sobreexpresa ICAM-1, que colabora en el movimiento fagocítico de los neutrófilos (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

El incremento de la permeabilidad vascular que acompaña la inflamación en combinación con la pérdida de la integridad epitelial de la mucosa intestinal provoca la diarrea, al verse incrementada la salida de líquidos y electrolitos al lumen intestinal (figura 2) (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Las células M no se recuperan de estos reordenamientos que resulta en la citotoxicidad. Este efecto es visible después de 30 minutos de la infección y por 120 minutos, las células M son totalmente destruidas (Figura 3). Esto da lugar a la ruptura de la arquitectura FAE permitiendo que *Salmonella* pueda infectar más los enterocitos adyacentes. Las membranas onduladas rodean y engullen a las salmonelas, lo que permite su replicación intracelular en el fagosoma con ulterior destrucción de la célula anfitriona y extensión a células epiteliales adyacentes y al tejido linfoide. La respuesta inflamatoria limita la infección al aparato digestivo, interviene en la liberación de prostaglandinas y estimula la secreción de AMPc, el cual a su vez provoca secreción de líquidos e iones a la luz intestinal e impide su absorción. Una vez que atraviesan la mucosa, alcanzan los ganglios mesentéricos, invaden rápidamente el torrente circulatorio y originan así bacteriemia (PARRA et al., 2002; FRÍAS, 2009).

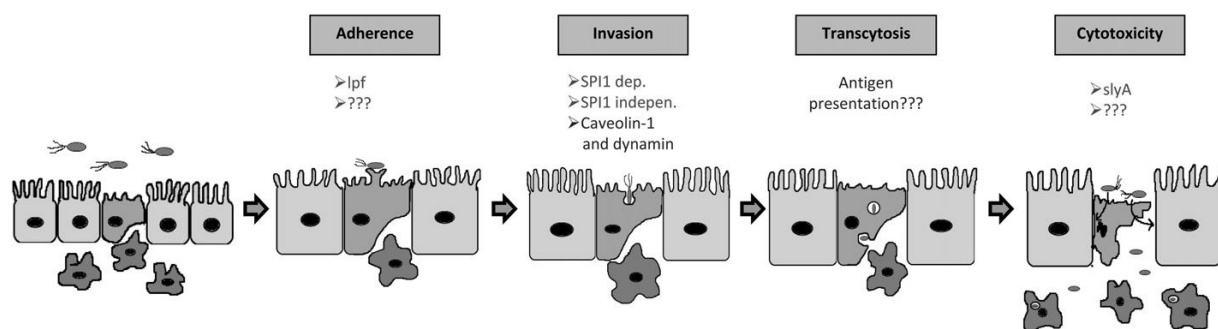


Figura 3: Papel de las células M de infección por *Salmonella*.

Dos sistemas separados de secreción de tipo III (son un grupo de organelos especializados de los gérmenes gram negativos, cuya finalidad es la de introducir al citosol de las células eucariotas proteínas efectoras que desequilibran la función celular) intervienen en la invasión inicial de la mucosa intestinal (isla de patogenicidad 1 de *Salmonella* [SPI-1]) y la enfermedad sistémica posterior (SPI-2). La unión a las células M esta medida por las fibrinas específicas de especie. En la adhesión a las células M, *Salmonella* logra importantes cambios físicos en la celda, la infección por *Salmonella* induce la reorganización del citoesqueleto en la superficie apical de las células M que resulta en la internalización de las bacterias. El sistema de secreción SPI-1 introduce después las proteínas de invasión secretadas por las bacterias (Sips o Ssps) en las células M, lo que da lugar a una reorganización de la actina de las células del organismo anfitrión con la consiguiente formación de ondulaciones en la membrana. *Salmonella* se encuentra dentro de las células M después de la infección a los 5 min. Su internalización es seguido por el transporte de las bacterias a las células linfocítica subyacente (FRÍAS, 2009; MURRAY *et al.*, 2007).

La supervivencia de *Salmonella* dentro de los macrófagos es un requisito previo para el establecimiento de una infección sistémica. *Salmonella* puede entrar en los macrófagos mediante fagocitosis mediada por la célula huésped, o por invasión SPI-1 dependientes. La supervivencia de *Salmonella* varía dependiendo de la fuente del tejido de los macrófagos. *S. typhimurium* sobrevive mejor en los macrófagos J774 línea celular y hasta niveles moderados en la médula ósea y de macrófagos derivados del bazo (AMIT *et al.*, 2010).

- **Islas de patogenicidad**

Las islas de patogenicidad (Tabla II, Figura 4 y 5) están formadas por un grupo de genes involucrados en codificar los factores de virulencia. Actualmente se sabe que la *salmonella* cuenta con cinco islas de patogenicidad: SPI-1, SPI-2, SPI-3, SPI-4 y SPI-5 (ADELANTADO *et al.*, 2008).

Tabla II: Características de las Islas de Patogenicidad de *Salmonella*.

Isla patogenicidad	Centisoma	Segmento DNA (kb)	Núm. Genes	Función
SPI-1	63	35 -40	31	Translocación de moléculas en el citoplasma
SPI-2	31	40	32	Supervivencia intracelular
SPI-3	82	17		Supervivencia intracelular en macrófagos
SPI-4	92	27	18	Secreción de toxinas.
SPI-5	20	7,5		Adaptación a macrófagos Reacción inflamatoria intestinal

Fuente: Adelantado *et al.*, 2008.

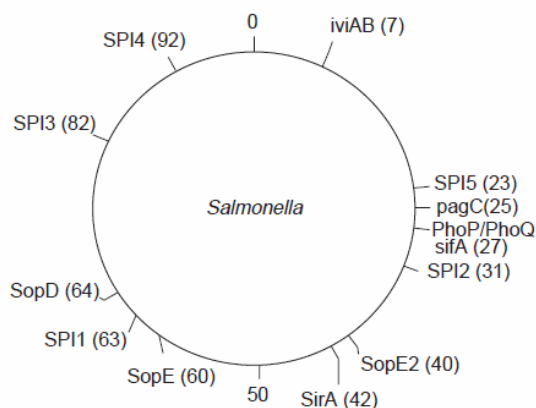


Figura 4: Localización de los genes de virulencia en el genoma de *Salmonella*.

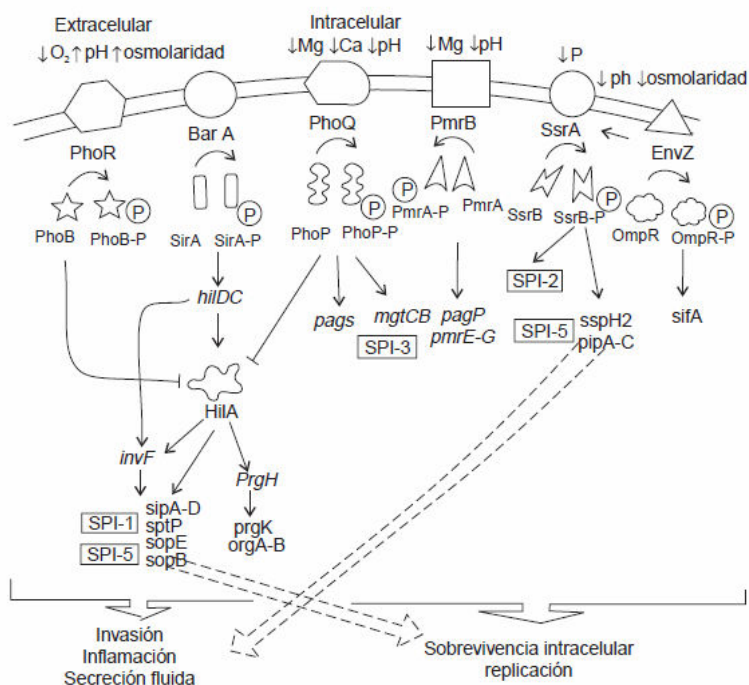


Figura 5: Modelo de regulación de las islas de patogenicidad de *Salmonella*.

- La SPI-1, localizada en el centisoma 63. Se trata de un segmento de 35-40 kb que contiene 31 genes que codifican proteínas involucradas en la translocación de las moléculas efectoras y sus chaperonas (proteínas que ayudan al desplegamiento de otras proteínas) dentro del citoplasma de la célula huésped (ADELANTADO *et al.*, 2008).
- La SPI-2, localizada en el centisoma 31. Su tamaño es de 40 kb (con un porcentaje de G-C del 44.6%) que consta de 32 genes que regulan la supervivencia y replicación bacteriana en los compartimentos intracelulares de fagocitos y células epiteliales. Cepas con ausencia de esta isla de patogenicidad (mutantes) se

atenúa completamente en las infecciones sistémicas al ser inoculadas orales o intraperitonealmente (ADELANTADO *et al.*, 2008).

- La SPI-3, está localizada en el centisoma 82. Su tamaño es 17 kb (con un porcentaje de G-C del 39.3%) y se requiere para la supervivencia intracelular en macrófagos, provee productos esenciales para el crecimiento en condiciones limitadas de Mg²⁺ (ADELANTADO *et al.*, 2008).
- La SPI-4, localizada en el centisoma 92. Es de 27 kb y está compuesta por 18 genes que media la secreción de toxinas y se cree que participa en la adaptación de *salmonella* al ambiente intracelular en los macrófagos (ADELANTADO *et al.*, 2008).
- La SPI-5, en centisoma 20. Tiene un tamaño de 7,5 kb, (su nivel de g-c es de 43,65). Codifica proteínas efectoras involucradas en la secreción fluida y reacción inflamatoria en la mucosa intestinal, como SopB (SigD) y además de estimular la secreción de cloro, se encuentra involucrada en el flujo de macrófagos (ADELANTADO *et al.*, 2008).

Las islas de patogenicidad contribuyen a la macroevolución, al desarrollar variantes patogénicas, mientras que el proceso de rearrreglo, delección y transferencia de islas de patogenicidad tiene fuerte impacto en la microevolución y adaptación de los microorganismos patógenos durante el proceso de infección (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

• **Supervivencia intracelular**

Después de un periodo de adaptación de 3-4 horas, *Salmonella* tiene la capacidad de replicarse dentro de las células fagocíticas y no fagocíticas (SCV), que se caracterizan por tener concentraciones limitadas de Mg²⁺ y Fe²⁺ y un pH ácido, la acidificación dentro del fagosoma es necesaria para la supervivencia y replicación intracelular. Las SCV son espaciales, lo cual permite que los productos antibacterianos se diluyan, se expresen genes que aumentan la supervivencia intracelular y sus productos neutralicen péptidos catiónicos. Una proporción significativa de macrófagos sufre apoptosis después de la invasión, situación contraria se observa en células epiteliales (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

La biogénesis de las SCV se caracteriza por una pérdida rápida de marcadores endocíticos tempranos EEA1 y receptor de transferrina (TfR), enriquecimiento progresivo de ATPasa vacuolar (involucrada en la acidificación del fagosoma) y de algunas glicoproteínas lisosomales (Lgps) de manera Rab7 dependiente, sin interactuar directamente con lisosomas. Las SCV adquieren marcadores lisosomales LAMP1 y LAMP2 (proteínas membranales asociadas a lisosomas) y fosfatasa ácida lisosomal (LAP),

aunque carecen de marcadores lisosomales cuyo blanco depende de señales de manosa 6-fosfato (la mayoría de las enzimas lisosomales), así como del propio receptor M6PR, lo cual sugiere que no existe relación entre las SCV y los compartimentos endosomales tardíos (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Los marcadores lisosomales se localizan en extensiones filamentosas, microtúbulo- dependiente, que se conectan a las SCV; una función potencial de estas estructuras es proveer de nutrimentos a las bacterias intracelulares (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Al no ser degradada *Salmonella* en los macrófagos se inhibe el procesamiento y presentación de sus antígenos. *Salmonella* expresa enzimas que inactivan directamente radicales reactivos de oxígeno y nitrógeno; como la homocisteína (gen metL), que antagoniza al óxido nítrico y superóxido dismutasa (sadCII) (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Otras proteínas que son necesarias para sobrevivir bajo estrés oxidativo son la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, codificada por zwf. Dps, agente quelante del Fe, evitando su participación en la formación de los radicales reactivos del oxígeno. Finalmente proteínas efectoras codificadas en la SPI-2 se consideran involucra en la protección al estallido respiratorio al prevenir la unión de las vesículas que contienen NADPH-oxidasa con las SCV (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

- **Sistema de secreción tipo III (SSTIII)**

Las proteínas liberadas al medio externo deben de pasar por la membrana interna, el espacio periplásmico y finalmente la membrana externa para lo cual las bacterias Gram negativas han desarrollado diferentes sistemas de secreción (SSTI-V). El SSTIII de *Salmonella* presenta las siguientes características: la proteína secretada no presenta secuencia señal amino-terminal que tenga que ser liberada, varias de las proteínas efectoras requieren de chaperonas específicas para su secreción; para la activación completa del sistema, se requiere de una señal inductora, que generalmente es el contacto con la célula del hospedero, lo cual permite la translocación de las proteínas efectoras dentro del citoplasma de la célula huésped (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Los componentes estructurales del SSTIII de la SPI-1 pueden ser divididos en categorías que incluyen: ATPasa de membrana interna, como InvC, que posee secuencias similares a la subunidad β de F₀F₁; proteínas de membrana interna, ejemplificadas por InvA, SpaP/InvL, SpaQ/InvM y SpaR/InvN; proteínas de membrana externa, donde se incluye InvG, proteína con secuencia similar a la familia de secretinas formadoras de poro y lipoproteínas como PrgK y PrgH. InvG, PrgK y PrgH forman la base de una estructura supramolecular llamada complejo aguja, consiste en 4 anillos conectados por un bastón, los anillos inferiores interactúan con la membrana interna, tienen un diámetro de 40 nm y un ancho de 20 nm; los anillos

superiores interactúan con la membrana externa y el peptidoglicano, tienen un diámetro de 20 nm y un ancho de 18 nm; se extiende a la superficie formando una estructura que se asemeja a una aguja de 80 nm de largo y 13 nm de ancho cuyo componente principal es PrgI, PrgJ controla su longitud. InvE permite el correcto ensamblaje del complejo aguja e interviene en la regulación del proceso de secreción, disparando los eventos intracelulares que permiten la invasión, InvH se requiere para la correcta localización de InvG128 (Frías, 2009). La proteína InvA es considerada como una de las más importantes para el ensamblaje del SSTIII y exportación de proteínas efectoras, esto lo demuestra un sinnúmero de ensayos utilizando mutantes en el gen *invA*. InvA es una proteína de membrana interna, involucrada en la formación de un canal, su porción amino-terminal es hidrofóbica, con ocho dominios transmembranales, de por lo menos 20 aminoácidos, mientras que su porción carboxi-terminal hidrofílica, localizada en el citoplasma puede interactuar con otros componentes del sistema (FIGUEROA y VERDUGO, 2005).

Cuadro clínico

La diarrea, que puede llegar a ser sanguinolenta y varía en volumen e intensidad, suele contener leucocitos poliformenucleares, la fiebre, náuseas, vómito y los calambres estomacales severos son síntomas comunes, en el caso de salmonelosis, estos síntomas se presentan entre 6 a 72 horas después de haberse ingerido algún alimento contaminado con la bacteria. La enfermedad dura de 5 a 7 días y la mayoría de las personas afectadas no necesitan tratamiento, sólo con el tiempo se mejoran (PARRA *et al.*, 2002; GASKIN *et al.*, 2001).

La enfermedad también puede iniciar una forma sistémica, la cual se ve más comúnmente en niños y personas con compromiso inmune, en esta forma de la enfermedad puede haber mortalidad. Después de que los síntomas cesan, la persona infectada puede excretar la bacteria por un período de tres meses. En un pequeño número de casos (1-3%), una persona infectada puede continuar eliminando la bacteria por más de un año (PARRA *et al.*, 2002).

Diagnostico

El diagnóstico definitivo se basa en el aislamiento del germen por cultivo (heces, sangre, orina, foco metastático) (WHO, 2002; FRÍAS, 2009).

La técnica de PCR, es un método rápido diagnóstico que posee ventajas inherentes que la caracterizan y por ende es un excelente método aplicable a la detección e identificación de *Salmonella* y de otros patógenos. Con este método se pueden identificar aquellas que no poseen los antígenos O y H (VELILLA *et al.*, 2008).

Tratamiento

Con respecto al tratamiento, las infecciones por *Salmonella* no tifoidea son autolimitantes, la terapia antibiótica no es apropiada en los casos no complicados de gastroenteritis. Cuando la enfermedad se complica y se torna sistémica se recomienda el uso de antibióticos que se concentren en el sistema linfático, como el cloramfenicol y la ampicilina. Para el tratamiento de portadores crónicos se emplean antibióticos que se concentran y eliminan por la bilis como la ampicilina o amoxicilina, la ciprofloxacina también es de elección (PARRA *et al.*, 2002; KARRAOUAN *et al.*, 2010; SALYERS y WHITT, 2002).

En las infecciones producidas por *Salmonella typhi*, el tratamiento antimicrobiano si es una buena elección. Para iniciar un tratamiento antimicrobiano exitoso es importante tener en cuenta el estado intracelular de la bacteria, por lo tanto la primera línea de tratamiento debe ser ampicilina o cloramfenicol. Pero el uso descontrolado ha presionado selectivamente a *Salmonella* y los brotes producidos por cepas resistentes ya están haciendo estragos (PARRA *et al.*, 2002).

En muchas ocasiones sólo requiere tratamiento con líquidos y electrolitos, y control de náuseas, vómitos y dolor abdominal. No son recomendables los fármacos antidiarreicos y antiespasmódicos que inhiben la motilidad intestinal en los casos de enteritis por *Salmonella spp.*, pues predisponen a la bacteriemia (FRÍAS, 2009).

Se han estudiado nuevos antimicrobianos, entre los que destacan las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación. Las cefalosporinas se emplean en caso de bacteriemia o de foco metastásico (osteomielitis y meningitis). Las 4-fluoroquinolonas constituyen una terapia adecuada en todas las formas de salmonelosis, como enterocolitis, por varias razones: por su administración oral, su eficacia frente a cepas multirresistentes y por su elevado nivel de penetración tisular (FRÍAS, 2009).

En un estudio realizado en Nigeria este año, para evaluar la susceptibilidad del tratamiento antimicrobiano de *Salmonella spp.* Arrojo que las cepas humanas reveló nueve serotipos diferentes, el 82% eran *Salmonella* no tifoidea y el 18% fueron (*S. Typhi*). La mayoría de los serotipos de los humanos fueron *S. Enteritidis* (33%), *S. Dublin* (18%), y *S. Typhimurium* (18%). La resistencia al cloranfenicol, sulfametoxazol, trimetoprim, y ampicilina osciló entre 36% a 59 % para los aislamientos humanos. Ocho serotipos diferentes fueron obtenidos de pollo, *S. Virchow* (71%) predominó (FASHAE *et al.*, 2010).

Prevención

Se debe tener una serie de cuidados relacionados con los alimentos para evitar la aparición de esta enfermedad (HERNÁNDEZ y SASTRE, 1999;

WARLOW *et al.*, 1994; OMS, 1995; BEHRMAN *et al.*, 1997; LLOP *et al.*, 2001).

- Envolver la carne fresca en bolsas de plástico para evitar que la sangre gotee sobre otros alimentos guardados.
- Refrigerar los alimentos inmediatamente después de adquirirlos.
- Las tablas y demás utensilios utilizados en la preparación de alimentos deben ser lavados inmediatamente después de su uso para prevenir la contaminación de otros alimentos.
- Evitar comer aves de corral y carnes sin procesar o poco cocinadas.
- Evitar comer huevos sin procesar y cocinar a conciencia todos los alimentos hechos con huevo sin procesar.
- Evitar usar la leche sin procesar.
- Lavar bien las frutas y verduras antes de picar o comer.
- Lavarse las manos antes y después de la preparación de los alimentos y sobre todo después de defecar o cambiar pañales.
- No tener en los hogares los siguientes animales domésticos: pollos, patos, tortugas y reptiles.

Referencias bibliográficas.

- Adelantado C, Arosemena L, Calvo M, Manteca L, Martín M.; Ordóñez G, Ponsa F, Pontes M, Rodríguez E y Zekari D. 2008. Patogénesis y reacción inmunitaria frente a *Salmonella spp.* En: C. Adelantado; L. Arosemena; M. Calvo; L. Manteca; M. Martín; G. Ordóñez; F. Ponsa; M. Pontes; E. Rodríguez; D. Zekari. La Salmonella, de actualidad desde siempre. Barcelona: Elsevier; P. 39-50.
- Amit Lahiri, Ayan Lahiri, Namrata Iyer, Priyanka Das y Dipshikha Chakravortty. 2010. Visiting the cell biology of Salmonella infection. *Microbes and Infection*; (12) 809-818.
- Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM editores. Tratado de Pediatría, 15 ed. La Habana: Ciencias Médicas, 1997, V.II. p.984-89.
- Brito L. E.; Borges M. N.; De Paula R. F.; Falavina Dos Reis E; Dos Prazeres R.D. y Hofer O. 2010. Serotipos de Salmonella de origen humano identificados en el Estado de Pará (Brasil) entre 1991 y 2008. *Rev Pan-Amaz Saude*; 1(1): 93-100.

- De la Torre M. 2006. Caracterización molecular y fenotípica como herramienta de marcaje epidemiológico para cepas de salmonella de origen porcino. Tesis doctoral; pág. 1-69.
- Eley A. Intoxicaciones alimentarias de etiología microbiana. Editorial Acribia, Zaragoza (España). 1994; 17:1-17.
- Fashae K, Ogunsola F, Aarestrup FM, Hendriksen RS. 2010. Susceptibilidad antimicrobiana y serotipos de Salmonella de los pollos y los seres humanos en Ibadan, Nigeria. J Ctries Infect revelador; 4 (8): 484-494.
- Figueroa O. y Verdugo R. 2005. Mecanismos moleculares de patogenicidad de Salmonella sp. Rev Latinoam Microbiol; 47 (1-2): 25-42
- Freitas Oc Neto De; Penha Filho Rac; Barrow Pii y Junior Berchieri A. 2010. Sources of non-typhoid salmonellosis in humans: a review. Brazilian Journal of Poultry Science; 12 (1): 1-11.
- Frías S. 2009. Bacteriemia por salmonela no tifoídica en pacientes inmunocomprometidos. ENF INF MICROBIOL; 29 (3): 145-149.
- Gaskin J.M., Wilson H.R., Mather F.B., Jacob J.P. y Garcia J.C. Enfermedades de las Aves Transmisibles a los Humanos. Red EDIS 2001; en <<http://edis.ifas.ufl.edu>>.
- Gutiérrez C., Paasch M. y Calderón A. 2008. Salmonelosis y campilobacteriosis, las zoonosis emergentes de mayor expansión en el mundo. Vet. Mex; 39 (1): 81-90.
- Hernández Rodríguez M, Sastre Gallego A. Tratado de Nutrición. Madrid: Díaz de Santos, 1999, p.504-41.
- Indar-Harrinauth.; Daniels N, Prabbakar P.; Brown C.; Baccus-Taylor, Commissiong E.; Reid H. y Hospedales J. 2004. La Salmonella en el Caribe. Departamento de salud y servicios para las personas de los Estados Unidos de américa; pág. 1-27.
- Karraouan B, Fassouane A, El-Ossmani H, Cohen N, Charafeddine O y Bouchrif B. 2010. Prevalence and virulence genes of Salmonella in raw minced meat from turkey in Casablanca, Morocco. Revue de Medecine Veterinaire; 161 (3): 127-132.
- Leminor L. The genus Salmonella. In: Balows A, Trüper HG, Dworkin M, Harder W, Schleifer KH (ed.). The prokaryotes: A handbook on the biology of bacteria: ecophysiology, isolation, identification,

- applications. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1992. p. 2760-2774.
- Linder, E. Toxicología de los alimentos. Editorial Acribia. Zaragoza España. 1995; p53-65.
 - Llop A, Valdés-Dapena MM, Zuazo JL editores. Tratado de Microbiología y Parasitología Médica. La Habana: Ciencias Médicas;2001, V.I.p.252-80.
 - Majowicz S.; Musto J, Scallan E.; Angulo F.; Kirk M.; O'brien SJ.; Jones TF.; Fazil A y Hoekstra RM. 2010. The global burden of non-typhoid Salmonella gastroenteritis. Clin Dis Infect; 50 (6): 882-889.
 - Michael A.J.; Scott D.H.; Paul A.B. y Paul Wigley. 2007. The Salmonella pathogenicity island 1 and Salmonella pathogenicity island 2 type III secretion systems play a major role in pathogenesis of systemic disease and gastrointestinal tract colonization of Salmonella enterica serovar Typhimurium in the chicken. Avian Pathology; 36 (3): 199-203.
 - Miller SI, Pegues DA. Salmonella species, including Salmonella typhi. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds.) Mandell, Douglas, Bennett's principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2344-2363.
 - Murray P.; Rosenthal K. y Pfaller M. 2007. Enterobacteriaceae. En: Patrick R Murray, Ken S Rosenthal y Michael A Pfaller. Microbiología médica. España: Elsevier; P. 323-337.
 - OIE (Organización Internacional de Epizootias) 2004. Salmonelosis. In: *Manual de la OIE sobre animales terrestres 2004*. Capítulo 2.10.3. Quinta Edición, OIE, París, pág. 1092-1107.
 - Organización Mundial de la Salud / Organización Panamericana de la Salud. Enfermedades Diarreicas. Prevención y Tratamiento. Washington (DC): OMS/OPS; 1995.
 - Parra M, Durango J y Máttar S. 2002. Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por *Salmonella*. MVZ-CÓRDOBA; 7 (2): 187-200.
 - Salyers A, Whitt D. Bacterial Patogénesis: a molecular approach. ASM press, Washinton. second edition 2002; p 681-695.
 - Tacchini M.; Caraffini A.; Montamat M.; Spitale N.; Bosio Y. y Minguez A. 2010. Empiema causado por *Salmonella typhimurium*. Rev Chil Enf Respir; 26: 91-94.

- Uribe C y Suarez M. 2006. Salmonelosis no tifoidea y su transmisión a través de alimentos de origen aviar. Colombia médica; 37 (2): 151-158.
- Uribe C, Suárez M. 2007. Salmonelosis no tifoidea y su transmisión a través de alimentos de origen aviar. Colomb Med; 37 (2): 151-158.
- Uzzau S, Brown DJ, Wallis T, Rubino S, Leori G, Bernard S et al. Host adapted serotypes of Salmonella enterica. Epidemiol Infect 2000; 125: 229-255.
- Velilla A, Terzolo H y Feingold S. 2008. Avances en el diagnóstico molecular de *Salmonella*. Mundo alimentario; Pag. 29-31.
- Warlow GM, Insel PM, Seller MF. Contemporary Nutrition. Issues and insights. In Food Safety. Edit. Mosley year Book 1994; p.540-48.
- WHO Global Salm-Surv South America Working Group, WHO Global Salm-Surv. A WHO Global Salm-Surv Retrospective Study Examining Salmonella Serotypes in South America, 2000: Dominance of Salmonella Serotype enteritidis. International Conference on Emerging Infectious Diseases, Atlanta, 2002.

REDVET: 2015, Vol. 16 N° 01

Este artículo Ref. 011504_RED VET está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010115.html>
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010115/011504.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con Veterinaria.org® <http://www.veterinaria.org> y con
REDVET®- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>