

***Streptococcus salivarius*: más que un probiótico. Reporte de caso de neumonía y bacteremia en un lactante**

Streptococcus salivarius pneumonia with bacteremia in an infant. Case report.

Shelly Navarro Jay,¹ Dilia Fontalvo Rivera²

Resumen

INTRODUCCIÓN: *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) es un microorganismo comensal del microbioma oral humano. Se ha aplicado como bacterioterapia como antagonista del crecimiento de *Streptococcus pyogenes* y en la prevención de infección de vías respiratorias inferiores. La neumonía por esta bacteria es muy poco frecuente y se ha descrito enfermedad invasiva en pacientes inmunocomprometidos. Por ser un microorganismo poco frecuente su resistencia antimicrobiana es baja.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de siete meses de edad con fiebre en promedio de 39 grados centígrados de tipo remitente, tos continua no cianósante y rinorrea, acompañado de cuadro gastrointestinal que evolucionó a neumonía y bacteremia, con aislamiento de *S. salivarius* resistente a betalactámicos y aminoglucósidos. Se realizó manejo con vancomicina con buena evolución clínica.

CONCLUSIÓN: En el diagnóstico diferencial se debe considerar a las bacterias como *S. salivarius* que pueden traer serios desenlaces en los pacientes pediátricos, en especial aquellos que tengan factores de riesgo como antecedente de prematuridad, inmunocompromiso y desnutrición.

PALABRAS CLAVES: *Streptococcus salivarius*, probióticos, bacteriemia, Infecciones del Sistema Respiratorio.

Abstract

INTRODUCTION: *Streptococcus salivarius* (*S. salivarius*) is a commensal bacterium of the human oral mucosa and gut. It has been used as probiotic in the prevention of lower respiratory tract infection and as a strong antagonist to the growth of *Streptococcus pyogenes*. Pneumonia due to this bacterium is a rare and invasive disease which has been described in immunosuppressed individuals. Because it is a rare microorganism, its antimicrobial resistance is low.

CLINICAL CASE: a seven-month-old male with fever, non-cyanosing cough and rhinorrhea, accompanied by gastrointestinal symptoms that progressed to pneumonia and bacteremia. *S. salivarius* resistant to beta-lactams and aminoglycosides was isolated from blood culture at 48 hours. He was managed with vancomycin with clinical improvement.

CONCLUSION: *S. salivarius* can cause life-threatening infections in paediatric patients, especially in premature newborn and patients with immunosuppression or malnutrition. We recommend considering these aspects in paediatric patients to prevent negative outcomes.

KEYWORDS: *Streptococcus salivarius*, probiotics, bacteremia, Respiratory System Infections.

¹Estudiante escuela de Medicina. Grupo de investigación Gibacus.

²Ph D Medicina Tropical. Médico pediatra. Grupo de investigación Gibacus. Universidad del Sinú, Cartagena, Colombia.

Recibido: 24 de mayo 2023

Aceptado: 14 de febrero 2024

Correspondencia

Dilia Fontalvo Rivera
diliafontalvor@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Navarro Jay S, Fontalvo Rivera D. *Streptococcus salivarius*: más que un probiótico. Reporte de caso de neumonía y bacteremia en un lactante. Acta Pediatr Mex 2024; 45 (6): 625-631.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias se constituyen en una de las causas más frecuente de morbilidad y mortalidad infantil.¹ En el reporte de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) coloca a la neumonía como la principal causa individual de mortalidad infantil en todo el mundo, provocando la muerte de 740.180 menores de cinco años en 2019, lo que supone el 14% de todas las defunciones de menores de 5 años en todo el mundo y el 22% de todas las muertes en la franja de edad de uno a cinco años.²

En las infecciones respiratorias de vías inferiores, la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es una de las razones más frecuentes de hospitalización en niños, que en algunas ocasiones puede terminar en una bacteremia que evolucione a sepsis, colocando en riesgo la vida del paciente. Se ha publicado prevalencias de bacteremias con riesgo de sepsis por NAC entre el 1.1% y el 7.1%, y la tasas de muertes por sepsis secundaria a NAC han sido estimadas en un 10 a 20%.³⁻⁵

Una condición que se puede presentar en las enfermedades respiratoria infecciosas son las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) que representa un problema de salud en el menor de un año, en un estimado de 6% de la población infantil.¹ Con el fin de prevenir la IRR y evitar el tratamiento antibiótico inadecuado, se han propuestos manejos alternativos, como la terapia con microbioma nasal con *S. salivarius*, que, al interactuar con las células epiteliales e inmunitarias locales, provocan respuestas inmunitarias sistémicas y eliminan las especies invasoras.^{6,7} Sin embargo, se han reportado casos de invasión por *S. salivarius* con riesgo de muerte, especialmente en pacientes con factores de riesgo como en pacientes con inmunodeficiencias, desnutridos y neonatos pretérminos.^{8,9}

Presentamos el caso de un lactante de 7 meses de edad con cuadro respiratorio y gastrointestinal

y bacteremia con antecedente de administración de probiótico, en el cual se aisló como agente etiológico por *S. salivarius*.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 meses de edad con antecedente de prematuridad adecuada para la edad gestacional (35 semanas gestación por amenorrea y Capurro) y episodios broncoobstructivos a repetición con un promedio de tres en dos meses, quien es llevado al servicio de urgencias por episodio de fiebre en promedio de 39 grados centígrados de tipo remitente, tos continua no cianósica y rinorrea, acompañado de deposiciones líquidas, no sanguinolentas, en promedio de 4 al día, de dos días de evolución. Siete días previos a la urgencias, al paciente se le había suministrado sobre al día de un probiótico a base de *S. salivarius* k12 durante tres días como bacterioterapia para las infecciones respiratorias.

En la evaluación clínica se encontró con fiebre continua (39,1°C), taquicárdico (156 latidos/minuto), taquipneico (52 respiraciones/minuto), en buen estado hemodinámico y de saturación de oxígeno al medio ambiente (SO₂ 98%). Las medidas antropométricas para la edad corregida (Peso 6.5 kg, talla 65 cm) registraron en score Z-2 para Peso/Edad y en Z -1 para Peso/Talla y Talla/Edad.

El paciente se encontraba con quejido audible y el examen respiratorio mostró tirajes subcostales, con sibilancias espiratorias y estertores crepitantes basales con disminución del murmullo vesicular en región medio basal derecha. Se indicó manejo con ampicilina sulbactam a 100 mg/kg/día. El hemograma mostró anemia microcítica hipocrómica homogénea y leucocitosis con neutrofilia (**Cuadro 1**).

La electroforesis de hemoglobina (Hb) en medio alcalino fue compatible con fenotipo HbA (98%)

y HbA2 (2%). Dentro de los reactantes de fase aguda se solicitó proteína C reactiva (PCR), con niveles en 1.1 mg/dL y procalcitonina elevada (81.21 nanogramos/mililitro). Otros estudios realizados fueron el coproscópico en el cual sólo se encontró sangre macroscópica. Los paraclínicos de función renal, electrolitos séricos, y hepático resultaron normales. **(Cuadro 1)**

Se hizo solicitud de estudios imagenológico, dentro de los que destaca la radiografía de tórax, en la cual se observó opacidades intersticiales en base pulmonar derecha (**Figura 1**). La ecografía de abdomen mostró dilatación de asas intestinales con aumento del contenido hídrico

compatible con enteritis. El ecocardiograma resultó normal.

El panel viral resultó negativo para el virus de la influenza A (H1N1), virus sincitial respiratorio, SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), *Bordetella pertussis* y *Mycoplasma pneumoniae*. Se indicó manejo con penicilina cristalina a 200,000 unidades/kilo/día. El paciente evolucionó con incremento de la dificultad respiratoria y persistencia de la fiebre y se cambió manejo a las 48 horas con ceftriaxona a 100 mg/kg/día y suministro de oxígeno por cánula nasal a flujo de alto flujo (SO₂ 92%).

Cuadro 1. Resultados de laboratorio

Parámetro bioquímico	Resultado
Hemograma	hemoglobina 8,1 gramo (gr)/decilitro (dl), hematocrito 25%, volumen corpuscular medio (VCM) en 71 femtolitros (fl), hemoglobina corpuscular media (HBCM) en 22,9 gr/dl, leucocitos 19.210 células/mm ³ , neutrófilos 71,6%, linfocitos 13,3%, plaquetas 443.000 células/mm ³
Electroforesis de hemoglobina	HbA (98%) y HbA2 (2%)
Procalcitonina	81.21nanogramos/mililitro (ng/ml)
Coproscópico	
Virus de la influenza A (H1N1), virus sincitial respiratorio, SARS-CoV-2 (<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>), <i>Bordetella pertussis</i> y <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Negativo
Proteína Creativa	1.1 mg/dL
Creatinina sérica	0.34 mg/dL
Nitrógeno ureico	3.4 mg/dL
Uroanálisis	Color: amarillo Olor: Sui Generis Aspecto: ligeramente turbio Ph: 6.0 Densidad: 1.020 Proteínas, glucosa, hemoglobina: negativa Urobilinógeno: 0.2 mg/dL Bilirrubina, cetonas, nitritos, esterasa: ausentes Células epiteliales: 2-4/campos Leucocitos: 0-2/campo Bacterias: negativas
Gram de orina	Negativo
Aspartato amino transferasa SGOT	49.69 U/L
Alanina amino transferasa SGPT	37.49 U/L
Electrolitos séricos	Sodio 135.9 mmol/l, Calcio 9.26 mg/dl, Cloro 108.2 mg/dl , Potasio 5.19 mg/dl

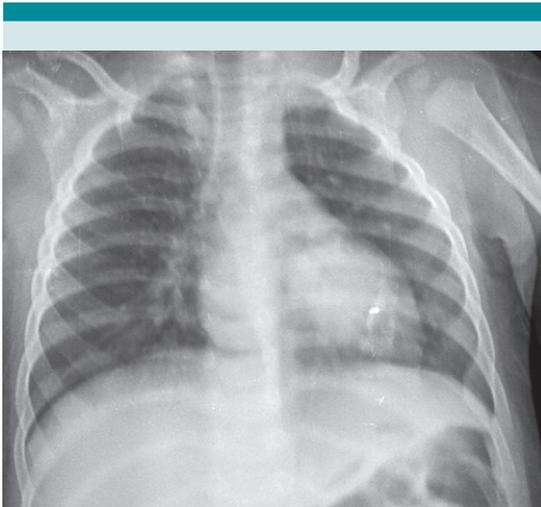


Figura 1. Radiografía de tórax postero-anterior. Se observa opacidades peribronquiales que adoptan un aspecto radiado de patrón intersticial de predominio en campo pulmonar derecho.

El hemocultivo a las 72 horas aisló cocos positivos agrupados en parejas con positividad para *Streptococcus salivarius* sensible a la vancomicina y resistente a ampicilina, gentamicina y cefotaxima. Se rotó manejo a vancomicina a 40mg/kg/día, presentando mejoría clínica.

Por la recurrencia de los episodios broncoobstructivos e infecciosos con riesgo de déficit ponderal, el paciente recibió apoyo interdisciplinario con sicología y trabajo social para la identificación de presunción de negligencia en la atención familiar. En la evaluación del grupo de apoyo en salud mental y social, se encontró un núcleo familiar con padre ausente, madre adolescente con un hermano menor de cinco años a su cargo, y el paciente no tenía la cobertura de vacunación de los 6 meses de Colombia (polio, influenza virus, pentavalente que incluye hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo B, difteria, tos ferina y tétanos). El equipo de salud mental trabajó con la familia en el restablecimiento de

los derechos en el cuidado del paciente y la prevención de violencia intrafamiliar.

Fue egresado de la institución hospitalario a los 19 días de su ingreso con valoración interdisciplinaria con neumología, hematología, infectología, psicología, nutrición y programa de crecimiento y desarrollo.

DISCUSIÓN

El paciente del caso clínico presentó un compromiso respiratorio y gastrointestinal con incremento de mediadores de la inflamación y de la respuesta leucocitaria a expensas de neutrófilos, que hizo pensar en una infección respiratoria inferior de etiología bacteriana, la cual se apoyó en el aislamiento en el hemocultivo de *S. salivarius*. El paciente había recibido probiótico a base de *S. salivarius* k12 que ante factores existentes dentro de los que se destaca una gestación pretérmino con episodios respiratorios recurrentes, un peso no compensado para la edad corregida pudieron favorecer un evento de diseminación de este microorganismo.

S. salivarius es una bacteria grampositiva, que se agrupa en pares o cadenas cortas, perteneciente a la familia de *Streptococcus viridans*, que es considerado anaerobio facultativo y que se comporta como hemolítico en cultivos de agar sangre.^{7,8} Este es el principal colonizador de la lengua, mucosa bucal y las vías respiratorias altas. Uno de los usos promovidos para *S. salivarius* es como bacterioterapia (cepa 24SMB) en las IRR, como se realizó en un estudio multicéntrico prospectivo en conjunto con el *Streptococcus oralis* 89a sobre 90 niños, en la prevención de infecciones de vías respiratorias inferiores, resultando en una disminución significativa de los síntomas y signos respiratorios ($p < 0.001$).

Otra indicación como probiótico con el *S. salivarius* (cepa K12) es su papel antagónico en el crecimiento del *Streptococcus pyogenes* para la

reducción de episodios de faringoamigdalitis y el de *Streptococcus Pneumoniae* en la otitis media por esta bacteria.^{9,10}

Las bacteriemias por este microorganismo son raras en individuos sanos, pero esta es más frecuente en personas inmunodeprimidas.⁸ Han sido muy pocos los casos reportados en la edad de nuestro caso clínico. Se han podido describir casos en adultos en donde este patógeno es causante de sinusitis, endocarditis, meningitis, neumonía, endoftalmitis, yeyunitis aguda, peritonitis bacteriana espontánea, impétigo bulloso, osteítis femoral e incluso bacteriemias.^{10,11}

En la población pediátrica se ha relatado sepsis por este microorganismo en neonatos,^{12,13} como el descrito por Banu y Keerthi quienes reportaron un caso de neumonía y sepsis por *S. salivarius* en un neonato pretérmino con síntomas similares al del caso clínico, en el cual se halló fiebre, retracciones costales y sibilancias.⁸ Bin y col, describieron un caso de sepsis temprana en un neonato de 3 días de vida con fiebre y elevación de la PCR, en el cual el hemocultivo fue positivo para *S. salivarius* sensible sólo a la vancomicina y resistente a antibióticos como ampicilina, ceftriaxona, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina y ofloxacina. Los autores recomiendan tener presente al *S. salivarius* dentro de las etiología de bacteremia por cocobacterias Gram positivas generadoras de complicaciones como endocarditis y meningitis.¹³ En el caso expuesto por estos autores, el *S. salivarius* resultó al igual que el de nuestro paciente, multirresistente a fármacos diferentes a la vancomicina. Se han documentado también resistencia a la penicilina cristalina en este microorganismo hasta en un 32%.¹⁰

Dentro de los posibles mecanismos involucrados en la patogénesis se conceptúa el rol de la interacción del microbioma oral humano que está comprendido por cerca de 700 especies microbianas, muchos de los cuales son comensales no patogénicos. Una característica importante

es que se halla embebida en una matrix de sustancias poliméricas extracelulares.¹² La adhesión bacteriana es un paso inicial y crítico en el proceso de colonización oral. Los procesos de adhesión pueden incluir la unión de la célula bacteriana a las células huésped, a componentes de la matriz extracelular (MEC), a la película salival de los dientes y a factores solubles, así como a células bacterianas de la misma cepa (autoagregación) o genéticamente distintas. Se ha demostrado que las fimbrias asociadas a la pared celular están involucradas en el proceso de adhesión.¹⁴ La formación de biopelículas es crucial para el desarrollo de la comunidad bacteriana y la colonización del huésped por *S. salivarius*. En las biopelículas se da un intercambio poli-microbiano con recombinación y transferencia horizontal de genes. Esta capacidad de formar biopelículas depende de la adhesión bacteriana a las superficies del huésped y de la agregación intercelular que contribuye a la cohesión de la biopelícula.¹¹ Muchos aislados de *S. salivarius* se autoagregan en un proceso de adhesión mediado por proteínas de la superficie celular. Couvigny y cols, identificaron doce mutaciones que codifican componentes extracelulares, proteínas de unión a glucano y enzimas responsables de la síntesis de polisacáridos de la pared celular, que afectan la autoagregación.¹⁴

Aunque *S. salivarius* predomina en la saliva y la mucosa oral, muchos pacientes tienen factores locales como disrupción de la mucosa oral o enfermedades subyacentes graves como patologías oncológicas, inmunodepresión o cirrosis hepáticas que favorecen la invasión de la bacteria.⁹ En el *S. salivarius* se ha identificado el gen que codifica a la metaloproteasa de zinc, ZmpB, identificado también en *Streptococcus pneumoniae* y que se ha relacionado con la producción de factor de necrosis tumoral alfa en la neumonía y septicemia secundaria a esta patología.¹⁵ Existen estudios que han revelado que un 23% de los aislados en hemocultivos de *S. salivarius* han tenido relevancia clínica

y en algunos casos han conducido a fallecimientos.^{11,12} Las complicaciones y desenlaces mortales que se puedan derivar de la invasión de este microorganismo conduce a considerarlo dentro de las infecciones en los cuales existan condiciones especiales, como antecedentes de prematuridad, inmunocompromiso, desnutrición y neonatos, principalmente ante una exposición por consumo como manejo coadyuvante en la profilaxis de infecciones por bacterias relacionadas en infecciones respiratorias.

Por la patogénesis no siempre inocua de *S. salivarius*, es importante conocer los mecanismos de transmisión como son: la contaminación directa de fluidos corporales estériles, como podría suceder con la contaminación del líquido cefalorraquídeo después de anestesia epidural o punción lumbar y en los procedimientos neurorradiológicos en donde no se utilice máscara facial, o en la inyección del medio de contraste durante el procedimiento de mielografía.¹⁵ También se puede dar la transmisión nosocomial por contaminación de equipos en endoscopias, catéteres epicutáneos a través de la migración de la bacteria desde la piel del paciente hacia lo largo de la superficie exterior de un catéter endovenoso, o a través de emisión de gotículas infectadas por la bacteria^{4,5,8,10,14,16}

Este caso clínico tiene como limitación que no se pudo demostrar el mecanismo inmutagénico involucrado que comprobara la etiología del *S. salivarius* en la condición clínica del paciente por no tratarse de un estudio de ciencias básicas o de ensayo para realizar una asociación real de lo expuesto; sin embargo, los antecedentes de exposición a la bacteria en un paciente con factores predisponentes, con evolución clínica y el hallazgo microbiológico hacen que consideremos esta posibilidad y proponer a los profesionales de la salud, considerar este agente etiológico ante eventos clínicos similares al relatado en este reporte de caso.

CONCLUSIÓN

El paciente representa un caso inusual de neumonía y bacteremia en un lactante menor por un microorganismo considerado comensal como es el *S. salivarius* con propiedades utilizadas como bacterioterapia en la inhibición de otras bacterias identificadas como principales patógenos de las vías respiratorias, pero que bajo condiciones especiales y en algunos casos sin situaciones con aparentes factores de riesgo pueden desencadenar patogénesis que evadan los mecanismos de barrera o inmunológicos innatos o adaptativos, con invasión a sistemas neurológicos, respiratorio, cardíaco y diseminación hemática, que conduzca a serios compromisos con riesgo de desenlaces mortales.

REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud República de Colombia, Instituto Nacional de Salud. Infección Respiratoria Aguda. Colombia 2017. Bogotá (Colombia) 2017. <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/Informe%20IRA%20Final%202017.pdf>
2. World Health Organizations (WHO). Pneumonia in children. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
3. Iroh Tam PY, Bernstein E, Ma X, Ferrieri P. Blood culture in evaluation of pediatric community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2015;5(6): 324-336.
4. Davis TR, Evans HR, Murtas J, Weisman A, Francis JL, Khan A. Utility of blood cultures in children admitted to hospital with community-acquired pneumonia. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(3):232-236.
5. Fritz C. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Bacteremic Pneumonia in Children. *Pediatrics*. 2019;144(1): e20183090. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-3090>.
6. Manti S, Brown P, Perez MK, Piedimonte G. The role of neurotrophins in inflammation and allergy. *Vitam Horm*. 2017; 104:313-41.
7. Manti S, Parisi GF, Papale M, Licari A, Salpietro C, Miraglia Del Giudice M, Marseglia GL, Leonardi S. Bacteriotherapy with *Streptococcus salivarius* 24SMB and *Streptococcus oralis* 89a nasal spray for treatment of upper respiratory tract infections in children: a pilot study on short-term efficacy. *Italian Journal of Pediatrics*. 2020; 46:42. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0798-4>.
8. Banu N, Keerthi S. *Streptococcus salivarius*: un unusual etiology of neonatal sepsis. *Indian Journal of Applied Research*. 2020;10: 10.36106/ijar/6311464.

9. Corredoira JC, Alonso MP, García JF, Casariego E, Coira A, Rodriguez A, Pita J, Louzao C, Pombo B, López MJ, Varela J. Clinical characteristics and significance of *Streptococcus salivarius* bacteremia and *Streptococcus bovis* bacteremia: a prospective 16-year study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2005) 24: 250–255 DOI 10.1007/s10096-005-1314-x.
10. *Streptococcus salivarius*. Probiotics. Murray M, Nowicki J. En: Pizzorno J, Murray M. *Textbook of Natural Medicine*. Quinta Edición. Editorial Churchill Livingstone. Volumen 2. 2020. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/streptococcus-salivarius>.
11. Flemming H, Wingender J, Szewzyk U.; Steinberg P, Rice S, Kjelleberg S. Biofilms: An emergent form of bacterial life. *Nat. Rev. Microbiol.* 2016, 14, 563–575. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.94>
12. Keerthi S, Banu N. *Streptococcus salivarius*: un unusual etiology of neonatal sepsis. *Indian Journal of Applied Research*. 2020;10: 10.36106/ijar/6311464
13. Bin S, Im S. Early-onset neonatal sepsis due to *Streptococcus salivarius*. *Clin Case Rep*. 2023;11:e06837. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6837>
14. Couvigny B, Kulakauskas S, Pons N, Quinquis B, Abraham A-L, Meylheuc T, Delorme C, Renault P, Briandet R, Lapaque N and Guédon E (2018) Identification of New Factors Modulating Adhesion Abilities of the Pioneer Commensal Bacterium *Streptococcus salivarius*. *Front. Microbiol.* 2018; 9:273. doi: 10.3389/fmicb.2018.00273
15. Bek-Thomsen, M., Poulsen, K., and Kilian, M. Occurrence and evolution of the paralogous zinc metalloproteases IgA1 protease, ZmpB, ZmpC, and ZmpD in *Streptococcus pneumoniae* and related commensal species. *mBio* 3. 2012:e00303–e00312
16. Srinivasan V, Gertz RE Jr, Shewmaker PL, Patrick S, Chitnis AS, O'Connell H, Benowitz I, Patel P, Guh AY, Noble-Wang J, Turabelidze G, Beall B. Using PCR-based detection and genotyping to trace *Streptococcus salivarius* meningitis outbreak strain to oral flora of radiology physician assistant. *PLoS One*. 2012; 7(2):e32169. doi: 10.1371/journal.pone.0032169.