



Fiebre tifoidea

Antecedentes

Infección causada por bacterias gram negativas (*Salmonella typhi* o *paratyphi*), de transmisión fecal-oral. Responsable por hasta 178,000 muertes por año (1).

En áreas de bajos recursos en salud, el diagnóstico es clínico por la falta de disponibilidad de hemocultivos y cultivos de médula.

La dificultad para aislar la bacteria en el laboratorio impide la creación de programas de vigilancia y control.

Microbiología

Salmonella, es un género de bacterias pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, constituido por bacilos gramnegativos intracelulares, anaerobios facultativos con flagelos. Está compuesto por dos especies: *Salmonella entérica* y *Salmonella bongori*, de las cuales la *S. entérica* representa la especie de mayor patogenicidad.

Salmonella entérica es la especie tipo y se divide en seis subespecies, que incluyen más de 2.500 serotipos.

Las *Salmonelas entéricas*, incluyen a *Salmonella Typhi*, acusante de la Fiebre tifoidea; *Salmonella Typhimurium*, se ha asociado a brotes por el consumo de frutas y vegetales contaminadas a partir de agua de riego se caracteriza por causar diarreas, dolores abdominales, vómitos y náuseas, que suelen durar unos siete días; y *Salmonella Enteritidis*, causante de brotes de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (ETA), especialmente a través de alimentos de origen aviar. Mientras que las salmonelas no tifoideas (no *typhi*) son responsables de las gastroenteritis alimentarias, aunque existen reportes en África como causantes de septicemia y neumonía en niños(2).

Las bacterias del género *Salmonella* pueden producir gastroenteritis, fiebre tifoidea, bacteremia e infecciones localizadas como meningitis y osteomielitis. La gastroenteritis por *Salmonella* puede presentarse como una diarrea acuosa o disintérica. La manifestación de la enfermedad depende tanto de la susceptibilidad del huésped (edad, condiciones socio económicas, exposiciones previas, desnutrición, inmunosupresión, enfermedad de células falciformes, neutropenia, entre otros) y la capacidad patogénica de la bacteria. Se estima que anualmente se producen 93,8 millones de casos de *Salmonella* no Typhi y aproximadamente 150.000 muertes en todo el mundo(3).

En los estudios comunitarios realizados en Lima (Perú), la prevalencia de *Salmonella* en casos de diarrea en niños menores de dos años, fue baja al igual que en toda Latinoamérica (4), (5), (6). Sin embargo, esta bacteria se reporta como causante de brotes comunitarios e intrahospitalarios. Estudios realizados en Cajamarca, Lambayeque, Loreto y Lima en muestras de diarrea en niños menores de 5 años, registraron una prevalencia de *Salmonella* del 13,2%, incluyendo 15,3 % en muestras de diarrea acuosa y 8,7 % de diarrea disintérica (7). En la ciudad de Iquitos, Departamento de Loreto (Perú), en un estudio de un brote en 212 personas, ocho aislamientos fueron identificados como *Salmonella enteritidis* (8). En el 2001 se reportó un brote intrahospitalario por *Salmonella typhimurium* productora de betalactamasa de espectro extendido SHV-5 en Lima (9), (10).

Diagnóstico diferencial

- Dengue y otros arbovirus (Den-Chick-Zik)
- Leptospirosis
- Malaria
- Absceso amebiano hepático
- Otros síndromes virales

Síntomas y signos

Fiebre más cefalea están presentes en el 90% de los casos de fiebre tifoidea.

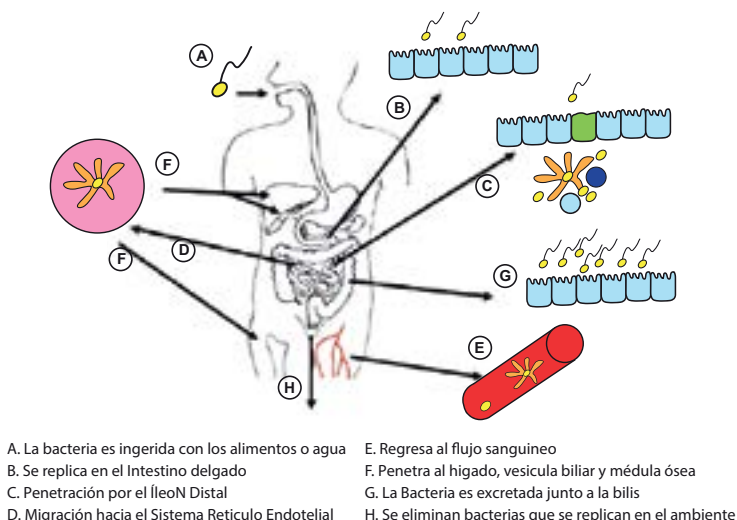
Síntomas inespecíficos: malestar general, apariencia tóxica, diarrea o estreñimiento, la sospecha clínica basada en el contexto social del paciente es fundamental.

Complicaciones

Hemorragia y perforación intestinal: se debe sospechar en pacientes con fiebre tifoidea con hipotermia, hipotensión, taquicardia y distensión abdominal en la tercera semana de la enfermedad, debido a necrosis en el tejido linfático en el íleon distal.

Ictericia: hepatitis o hemolisis leve pueden encontrarse en un paciente con fiebre tifoidea.

Gráfico 1. Ciclo de vida de la Salmonela



Fuente: Manual Médico Saludesa, 2016.

Laboratorio

- **Biometría Hemática:** puede presentar leucopenia o leucocitosis, con linfocitosis.
- **Transaminasas (AST/ALT)** ligeramente elevadas.
- **Coprocultivo:** solo un 40% son positivos; una vez que aparecen los síntomas, desaparecen las bacterias de las heces.
- **Hemocultivos:** 40- 80% son positivos. Hay más bacteremia en la primera semana. Un ensayo pequeño mostro, que un medio de cultivo con "pre-enrichment" (Selenite y TSB-Oxgall) junto a PCR multiplex puede mejorar el diagnóstico de la fiebre tifoidea(12).
- **Cultivo de Medula Ósea:** es el estándar de oro para el diagnóstico, 98% sensible versus 70% del hemocultivo(11); no es muy práctico realizarlo en el primer nivel de atención.
- **Serología** (aglutinaciones febriles o reacción de Widal):
 - Mide anticuerpos H (flagelar) y O (somático)
 - La interpretación clásica es anticuerpo O elevado y H elevado significa S. Typhi aguda.
 - Limitantes de las aglutinaciones febriles: Antígeno O elevado indica infección por salmonela no Typhi (no tifoidea) que tienen antígeno O en común con S. Typhi.
 - En países endémicos, como es el caso de Ecuador, los pacientes tienen títulos elevados de anticuerpo H.

- Ciertos pacientes tienen una respuesta inmune débil frente a una infección activa.
- Creemos que el valor predictivo negativo le hace más útil. Por eso un valor $<1:160$ descarta el diagnóstico en un paciente que vive en zonas endémicas.
- *Pruebas Rápidas ("point of care")*: un meta-análisis que evaluó varias pruebas rápidas para diagnóstico de fiebre tifoidea encontró que la sensibilidad y especificidad fue: TUBEX 78% y 87%, Typhidot 69% y 90%, y Test-It Typhoid 84% y 79% (13).

Imagen

RX de Abdomen (de pie): en pacientes con síntomas por más de una semana, puede ser útil para buscar aire libre que sugiere perforación intestinal.

Terapia antibacteriana

Adultos una de las tres opciones

- Ciprofloxacina 500 VO BID x 10-14 días
- Ceftriaxona 2g IV QD x 10 días
- Azitromicina 1g VO QD x 5 días

Niños una de las tres opciones

- Ceftriaxona 100mg/kg IV QD x 10-14 días (máximo 4g/día)
- Ciprofloxacina 30mg/kg IV o VO QD x 7-10 días (máximo 1g/día)
- Azitromicina 20mg/kg QD x 5 días (máximo 1g/día).

Para Ampicilina, Amoxicilina, Cloranfenicol y Cotrimoxazol, existen datos no concluyentes que indican altos niveles de resistencia.

El estudio de Thompson (2017) desarrollado en Nepal demostró que Gatifloxacina es la Quinolona más eficaz para tratar *S. typhi* y *S. paratyphi*. Sin embargo las concentraciones inhibidoras mínimas (CIM) de Quinolonas en general subieron significativamente desde 2005. No hubo ninguna resistencia a Ceftriaxona, y la MICs de Azitromicina disminuyeron entre 2005-2014. Esto significa que estos dos antibióticos pueden ser utilizados(14).

En pacientes con "Tifoidea Severa" (delirio, obnubilación, coma, o choque), se puede administrar corticoides en niños y adultos: Dexametasona: 3mg/kg, luego 1mg/kg cada 6 horas x 48 horas, para reducir la mortalidad.

Prevención

Un análisis de los factores asociados a los brotes de tifoidea en Chile desde 1969 al 2012, demostró que inicialmente la transmi-

sión fue por contacto entre personas y contaminación del agua. En una segunda etapa fue por prácticas agrícolas muy cercana al área urbana, y finalmente el desempleo fue el factor más fuertemente asociado con fiebre tifoidea. Hoy en día, fiebre tifoidea es una enfermedad rara en la Región Metropolitana (RM) de Chile (15).

En Taiwan, la salmonela no Tiph y el Rotavirus son los agentes más comunes responsables de disentería en niños hospitalizados, la incidencia de co-infección en este estudio fue del 5,5%, estos niños presentaron diarreas más frecuentes, durante más días y con mayor gravedad. En el laboratorio una PCR elevada ($> 50\text{mg} / \text{L}$) y la presencia de sangre oculta en heces, elevaron la sospecha de co-infección (16).

Una meta-análisis del 2018 demostró que la vacunas Ty21a (3 dosis, VO) y Vi (dosis única, IM) contra la fiebre tifoidea, tienen una eficacia para protección de aproximadamente 50%. Pocos países incluyen esta vacuna en el esquema nacional de inmunización (17).

Aspectos socioculturales

Por haber sido una patología muy prevalente en nuestro medio en décadas anteriores, las generaciones de clínicos que nos han precedido, con menos medios diagnósticos que nosotros, hicieron un esfuerzo encomiable por buscar matices clínicos específicos que ayudaran al diagnóstico de la enfermedad, dejándonos bellos y minuciosos tratados, pero poco prácticos ya que en la mayoría de las ocasiones, la enfermedad se presenta como un cuadro sistémico caracterizado por fiebre y malestar general indistinguible del comienzo de otras enfermedades. Solo las pruebas de laboratorio con las que no contamos en el tercer mundo, nos permitirían levantar un conocimiento contextualizado de cómo funciona la salmonela y porque se producen los brotes epidémicos.

Al momento no entendemos cual es la dinámica de la interacción huésped-patógeno en zonas endémicas, tampoco sabemos qué ocurre durante la enfermedad invasiva de *Salmonela* para reconocer los factores que afectan la transmisión de la enfermedad y las respuestas inmunes humanas a la infección.

La cantidad de patógeno necesario para producir una infección en pacientes que viven en zonas endémicas no ha sido determinado, los estudios Oxford (18) y Maryland (19), fueron realizados con personas viviendo en los Estados Unidos, no toman en cuenta la inmunidad preexistente de los habitantes donde el contacto con salmonela inicia en la infancia.

Existen dudas también sobre la utilidad de las vacunas en zonas endémicas, pues todos los estudios bien diseñados en las que vo-

luntarios ingieren la bacteria y son controlados en su evolución clínica, aparte de tener cuestionamientos éticos, no se realizan ni en África ni en Latinoamérica(20).

Referencias bibliográficas

1. Global Burden of Disease. Global Burden of Disease Results Tool. [Online].; 2018 [cited 2018 septiembre 19]. Available from: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
2. Bula-Rudas F, Rathore Mobeen H, Maraqa Nizar F. Salmonella Infections in Childhood. *Advances in Pediatrics*. 2015;(62): p. 29-58.
3. Majowicz S, Musto J, Scallan E, Angulo F, Kirk M, O'Brien S, et al. The global burden of nontyphoidal Salmonella gastroenteritis. *Clin Infect Dis*. 2010 marzo; 50(6): p. 882-9.
4. Ochoa T, Ecker L, Barletta F, Mispireta M, Gil A, Contreras C, et al. Age-related susceptibility to infection with diarrheagenic Escherichia coli among infants from Periurban areas in Lima, Peru. *Clin Infect Dis*. 2009 diciembre; 49(11): p. 1694-702.
5. Ochoa T, Chea-Woo J, Baiocchi N, Pecho I, Campos M, Prada A, et al. Randomized double-blind controlled trial of bovine lactoferrin for prevention of diarrhea in children. *J Pediatr*. 2013 febrero; 162(2): p. 349-56.
6. Marco C, Delgado I, Vargas C, et al. Typhoid Fever in Chile 1969-2012: Analysis of an Epidemic and Its Control. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 septiembre; 99(3_suppl): p. 26-33.
7. Perú, Ministerio de Salud, Proyecto Vigía. Estudio frecuencia de etiología de la diarrea en las direcciones de salud Cajamarca, Lambayeque, Loreto y Lima Este. Informe técnico Lima; 2001.
8. Arias I, Zamudio M, Luna M, Valenzuela A, Segovia E, Villanueva E. Uso de PFGE en la investigación de brote por Salmonella enteritis en la localidad de Inahuaya, Región Loreto 2006. *Bol-Inst Nac Salud*. 2008 septiembre;(14): p. 9-10.
9. Del Pozo L, Silva N, Valencia A, Soto J, Riveros J, Sacsquispe R, et al. Estudio de un brote intrahospitalario por Salmonella typhimurium productora de beta-lactamasa de espectro extendido SHV-5. *An Fac Med Lima*. 2006; 67(4): p. 318-26.
10. Riveros M, Ochoa T. Enteropatógenos de importancia en salud pública. Perú. med. exp. salud publica. 2015.
11. Mogasale V, Ramani E, Mogasale V, Park J. What proportion of Salmonella typhi cases are detected by blood culture? A systematic literature review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016; 15(32).
12. Nicolas E, Pouzol S, Fabre L, et al. Fast-track diagnostics Enteric Fever assay: from pre-enrichment to multiplex real-time PCR. Abstracts / International Journal of Infectious Diseases 53S. 2016 diciembre; 53(suplemento).
13. Wijedoru L, Mallett S, Parry CM. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 mayo; 26(5).
14. Thompson C, Karkey A, Dongol S, Arjyal A, Wolbers M, Darton T, et al. Treatment Response in Enteric Fever in an Era of Increasing Antimicrobial Resistance: An Individual Patient Data Analysis of 2092 Participants Enrolled into 4 Randomized, Controlled Trials in Nepal. *Clin. Infect. Dis*. 2017 junio; 64(11): p. 1522-1531.
15. Marco C, Delgado I, Vargas C, et al. Typhoid Fever in Chile 1969-2012: Analysis of an Epidemic and Its Control. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 septiembre; 99(3_Suppl): p. 26-33.
16. Wei-Te L, Pei-Chen L, Lung-Chang L. Salmonella/rotavirus coinfection in hospitalized children. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2012;(28): p. 595e600.
17. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 mayo; 31(5).
18. Waddington C, Darton T, Jones C, et al. An outpatient, ambulant-design, controlled human infection model using escalating doses of Salmonella Typhi challenge delivered in sodium bicarbonate solution. *Clin Infect Dis*. 2014;(58): p. 1230-40.
19. Glynn J, Hornick R, Levine M, Bradley D. Infecting dose and severity of typhoid: analysis of volunteer data and examination of the influence of the definition of illness used. *Epidemiol Infect*. 1995;(115): p. 23-30.
20. Gibani M, Jin C, Darton T, Pollard A. Control of Invasive Salmonella Disease in Africa: Is There a Role for Human Challenge Models? *Clinic. Infection. Diseases*. 2015 noviembre; 61(Suppl 4): p. S266-71.