



Fiebre tifoidea: caso clínico, estudio epidemiológico, patogenia, diagnóstico y tratamiento

Teodoro Carrada Bravo*

RESUMEN

Un hombre de 29 años de edad ingresó al hospital por padecer fatiga, anorexia, malestar, cefalea occipital, fiebre y dificultad para concentrarse. En la exploración física parecía cansado y adelgazado. Su temperatura corporal era de 40 °C. Tenía dolor en el borde hepático que se palpaba 3 cm por debajo del reborde costal. Padecía dolor abdominal difuso. La tomografía abdominal computarizada mostró engrosamiento de la pared en el ileón terminal y ganglios mesentéricos agrandados y aglutinados en el cuadrante inferior derecho. Pruebas de laboratorio: 4,600 leucocitos por mm³; aspartato-aminotransferasa: 790 U/L; deshidrogenasa láctica: 1,562 U/L. Mostró también roséola distribuida en el tronco. Los hemocultivos repetidos resultaron negativos. En el estudio del hígado se observaron agregados lobulillares de celdillas de Kupffer (nódulos tifoideos). Los cultivos bacteriológicos del tejido hepático y la biopsia de la roséola fueron positivos para *Salmonella typhi*. El cultivo fecal obtenido de la esposa del enfermo fue positivo para *S. typhi* y, con la tipificación molecular del ADN bacteriano se demostró que la esposa era portadora silenciosa de la infección tifoidea. Como la cepa aislada de *Salmonella* fue sensible *in vitro* a fluoroquinolonas, se administró al enfermo un fármaco de este grupo. El paciente se dio de alta como curado.

Se revisa la historia natural y la patogenia, el diagnóstico de laboratorio y la quimioterapia de la fiebre tifoidea no complicada.

Palabras clave: fiebre tifoidea, caso clínico, epidemiología, patogenia, tratamientos.

ABSTRACT

A 29 year-old man was admitted to the hospital because of fatigue, anorexia, malaise, occipital headache, fever and difficulty concentrating. On physical examination he appeared tired and thin. His temperature was 40 °C. The liver edge was tender and palpated 3 cm below the right costal margin, with diffuse abdominal tenderness. An abdominal computed tomographyc scan showed thickening of the terminal ileum wall and clumped-enlarged mesenteric lymph nodes in the right lower quadrant. Laboratory test: white cells count, 4,600/mm³; aspartate-aminotransferase, 790 U/L; lactate-dehydrogenase, 1,562 U/L. He also had roseola spots distributed on the trunk. Repeated blood cultures were negative. Microscopy of a liver biopsy showed lobular aggregates of Kupffer's cells (typhoid nodules). Bacterial cultures of the liver's tissue and roseola spots biopsy were positive for *Salmonella typhi*. The fecal culture of the patient's wife was also positive for *S. typhi* and the molecular typing of the bacterial DNA showed the wife was a silent carrier and main source of the typhoidic infection. Since the isolated *Salmonella* was sensitive *in vitro* to fluoroquinolones, this drug was administered and the patient was egressed as cured. This article reviews the natural history and pathogenesis, laboratory diagnosis and chemotherapy of uncomplicated typhoid fever.

Key words: Typhoid fever, clinical case, epidemiology, pathogenesis, treatments.

La fiebre tifoidea es una infección bacteriana intestinal y sistémica. Se distingue por fiebre continua, cefalalgia intensa, malestar general, anorexia, mialgia, escalofríos, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia y leucopenia. El curso clínico prolongado y grave suele propiciar complicaciones como sangrado del tubo digestivo,

perforación intestinal, miocarditis, encefalopatía y coagulación intravascular diseminada.^{1,2} El diagnóstico se establece por el estudio clínico epidemiológico y los parámetros del laboratorio y se confirma por el aislamiento de *Salmonella typhi* en mielocultivo, hemocultivo o cultivo-biopsia de la roséola.³⁻⁵

RESUMEN CLÍNICO

Un paciente masculino de 29 años de edad, casado, de oficio albañil, ingresó al hospital el 2 de enero de 2006, por padecer fiebre persistente. Había gozado de buena salud hasta tres semanas antes, cuando empezó a sentir malestar general. Diez días antes se añadió fatiga, anorexia, tos seca y cefalea moderada;

* Hospital General de Zona y Medicina Familiar 2. IMSS.

Correspondencia: Dr. Teodoro Carrada Bravo. Av. Reforma 702, fraccionamiento Gámez, CP 36670, Irapuato, Guanajuato, México. E-mail: teocamx@yahoo.com.es

Recibido: febrero, 2007. Aceptado: agosto, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

cuatro días previos al internamiento la temperatura corporal subió a 40.6°C, acompañada de escalofríos, sudoración y dificultad para concentrarse; dos días después tuvo también cefalalgia occipital muy intensa, mialgias, vómitos y estreñimiento. La noche anterior a su admisión, el enfermo fue llevado al servicio de urgencias donde se reportó temperatura de 40°C, pulso de 120/min, respiraciones 21/min, tensión arterial 100/65 mmHg y saturación del oxígeno arterial de 96% cuando respiraba el aire ambiental.

En la exploración física se le halló delgado, pálido y decaído. La lengua y la faringe estaban congestionadas. Se escuchaba un murmullo sistólico grado dos sobre el borde esternal izquierdo. El hígado estaba crecido y le dolía con la palpación; el reborde hepático rebasaba 2-3-2 cm por debajo del reborde costal. La orina, de color oscuro como "refresco de cola", dio positivo para cetonas (+++) bilirrubina (++) y proteínas (+); el sedimento urinario contenía de 3 a 5 leucocitos por campo. Otras pruebas de laboratorio solicitadas se resumen en el cuadro 1. El abdomen tenía meteoroismo y había zurridos a la palpación en la fossa iliaca derecha, además de dolor intestinal difuso. El examen rectal fue normal y negativo para sangre oculta. La tomografía axial computarizada del abdomen, obtenida después de la administración de un material de contraste endovenoso, se muestra en la figura 1. El enfermo se había automedicado irregularmente, con tres a siete cápsulas de 500 mg de ampicilina por día. Se le practicaron tres hemocultivos y un coprocultivo cuyos resultados fueron negativos. Los diagnósticos clínicos fueron: síndrome febril de causa desconocida y hepatitis dolorosa.

En el segundo día de internamiento apareció una roséola maculopapular (figura 2). Las papulillas escasas estaban localizadas en la porción inferior del abdomen y la cara interna de los muslos. En ese momento la biometría fue: hemoglobina, 10.5 g/L; hematocrito, 0.35; leucocitos, 4,900; linfocitos, 36; segmentados, 58; bandas, seis. La reacción de Widal (pruebas febriles) fue: antígeno H, 1:160; antígeno O, 1:160 y prueba de fijación de superficie de Ruiz-Castañeda, 75%. Se decidió practicar microbiopsia hepática y biopsia cutánea de la roséola, con cultivo intencionado de ambas biopsias en un medio Osgall Enriquecido.

Cuadro 1. Valores hematológicos y de la química sanguínea medidas por el laboratorio*

Variables

Hematocrito (%)	39.9
Volumen corpuscular medio	90
Leucocitos/ μm^3	4,600
Neutrófilos	54
Formas en banda	15
Linfocitos	29
Monocitos	2
Cuenta plaquetaria/mm ³	149,000
Tiempos protombina y tromboplastina	Normales
Nitrógeno ureico (mg/dL)	4
Creatina (mg/dL)	1.5
Glucosa (mg/dL)	100
Sodio (mmol/L)	132
Potasio (mmol/L)	3.8
Cloruro (mmol/L)	100
Bióxido de carbono (mmol/L)	25.9
Calcio (mg/dL)*	7.9
Proteínas (g/dL)	6.2
Albúmina	3.0
Globulinas	3.2
Bilirrubinas (mg/dL)*	
Total	1.4
Conjugada	0.7
Aspartato-amino-transferasa (U/L)	790
Deshidrogenada-láctica (U/L)	1562
Fosfatasa-alcalina (U/L)	235

* Para convertir los valores de la bilirrubina total y conjugada a micromoles por litro, se multiplica por 17.1; para el valor del calcio en micromoles, multiplicar por 0.250.

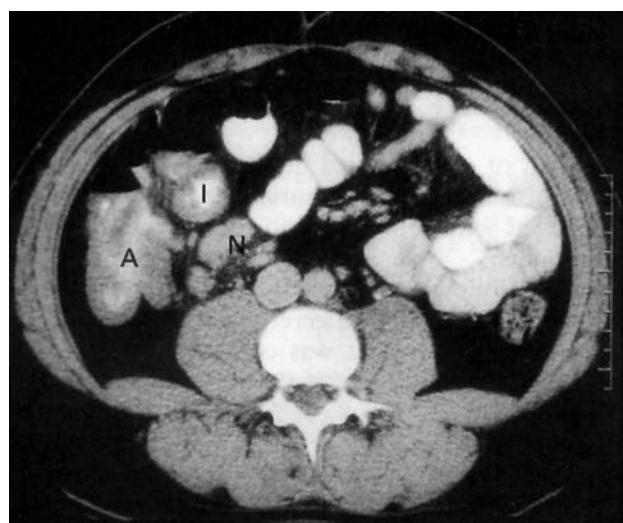


Figura 1. Tomografía abdominal computada. Se observa el colon ascendente (A), los ganglios mesentéricos aumentados de volumen (N) y el engrosamiento edemático de la pared del ileón.



Figura 2. Roséola tifoidea. La tercera parte de los enfermos con tifoidea tendrá erupciones máculo-papular características. En este paciente, el cultivo de roséola fue positivo para *Salmonella typhi*.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y BACTERIOLOGÍA

El tejido hepático se fijó en formaldehído al 10%, se incluyó en bloques de parafina y se hicieron cortes finos que se tiñeron con hematoxilina-eosina. El examen microscópico con el objetivo seco fuerte mostró el parénquima hepático y los espacios porta bien conservados; sin embargo, hubo micronodulillos inflamatorios periportales, hiperplasia de las células de Kupffer y acumulación de macrófagos y linfocitos mononucleares (hepatitis micronodular) (figuras 3 y 4). En el cultivo de las biopsias del hígado y la piel se aisló un bacilo gramnegativo, muy móvil, del género *Salmonella*.

El examen de los cultivos en medio agar-Mc Conkey mostró la existencia de bacilos anaeróbicos facultativos no formadores de esporas, que al fermentar la glucosa produjeron ácido; pero no fermentaron la lactosa ni fueron capaces de formar gas; al sembrarlos en tubos con agar-hierro triple azúcar formaron abundante H_2S (figura 5). La reacción en agar-hierro-lisina resultó alcalina-alcalina. Con el uso de antisueros aglutinantes se comprobó que la bacteria pertenecía al serogrupo-D, flagelos-d y antígeno de superficie Vi-positivo. La fórmula antigénica completa era 9,12,d,Vi, cepa sensible *in vitro* al cloranfenicol, ácido nalidíxico y fluroquinolonas. El fagotipo determinado por un laboratorio de referencia fue A (estos aislamientos se archivaron como "a" minúscula).

Con la microscopía de barrido se observó que la *S. typhi* aislada tenía fimbrias periféricas y 12 flagelos

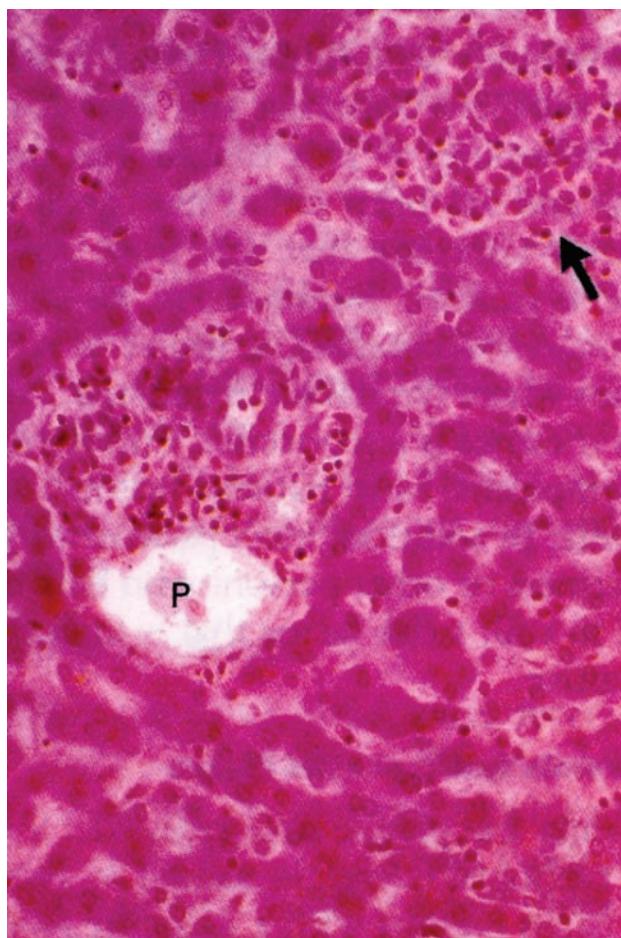


Figura 3. Biopsia hepática, corte microscópico. Se ven los cordones hepáticos bien conservados, con dos nódulos inflamatorios (flecha), uno de ellos periportal (p) diagnosticado como tifomas. Tinción: HE; 100X.

periféricos (figura 6). El esquema de la figura 7 proporciona una visión macromolecular conjunta de la bacteria y ciertos detalles de la estructura de la pared celular. El diagnóstico fue: fiebre entérica y hepatitis tifoidea.

INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El paciente habitaba en una colonia pobre, de formación reciente, carente de agua y drenajes sanitarios. Su esposa tenía 20 años de edad, de oficio sirvienta. Rentaban un solo cuarto que servía para cocinar y dormir. Tomaban agua de garrafón y usaban excusados comunales en pésimas condiciones higiénicas. Rara vez se lavaban las manos antes de comer. Él

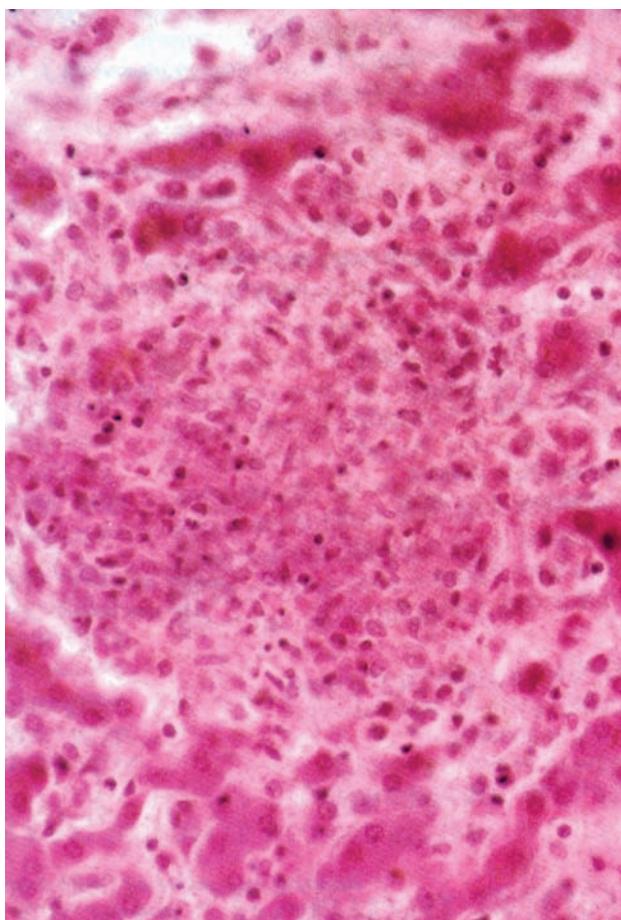


Figura 4. Biopsia hepática, mayor aumento. Se ve el nodulillo inflamatorio intrahepático formado por macrófagos, linfocitos y células de Kupffer. Tinción: HE; 400X.

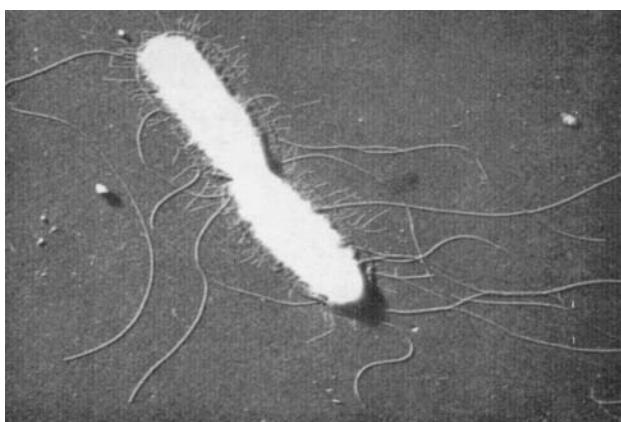


Figura 6. Microscopía electrónica de barrido. La *Salmonella typhi* es un bacilo muy móvil; tiene 12 flagelos periféricos, largos y ondulados. Tiene también pelos rígidos más cortos, abundantes y superficiales. 16,000X.

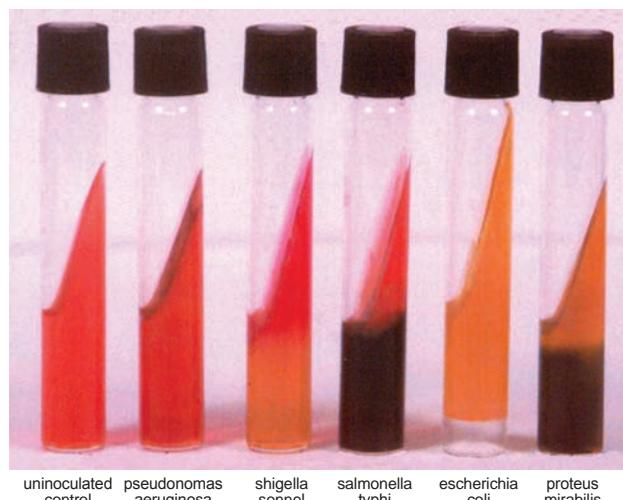
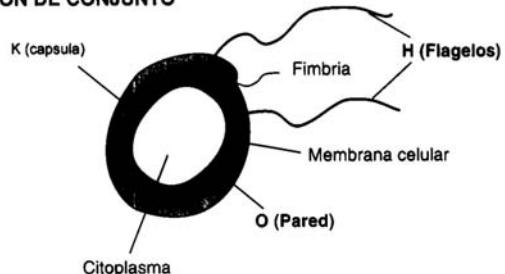


Figura 5. Tubos con agar-hierro-triple azúcar (medio de Kliger). La *Salmonella typhi* produce ácido sulfídrico color negro en el fondo del tubo y no forma gas. (La *E. coli* sí es gasígena; compárese con el tubo control no inoculado de la izquierda).

VISION DE CONJUNTO



DETALLE DE LA PARED

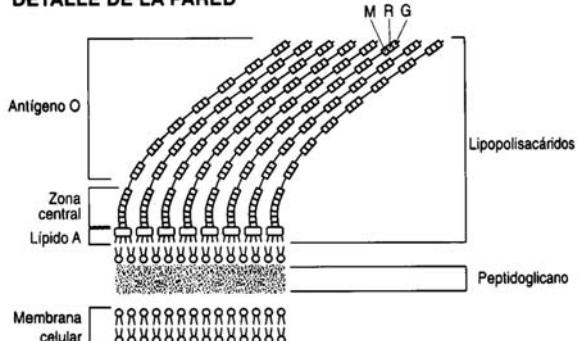


Figura 7. Estructura molecular de *Salmonella* esquematizada. Se muestran los antígenos flagelar (H), somático (O) y la cápsula Vi-antifagocítica (K). El lipopolisacárido tiene una función importante en la patogenia de la tifoidea. (Diseño del autor).

comía frecuentemente en puestos callejeros. Al pre-guntarle intencionadamente, declaró no haber tenido contactos sexuales fuera de su pareja. Tampoco tenía

antecedentes de enfermedad intestinal inflamatoria, estreñimiento crónico o consumo abusivo de alcohol.

Cuatro meses antes, la esposa había sido hospitalizada debido a una “infección intestinal” febril con duración de 12 días, que fue tratada con ampicilina y sulfas (trimetoprima). La mujer tenía aspecto saludable y no manifestó molestias referentes al tubo digestivo. Por tales antecedentes, se decidió practicarle tres coprocultivos seriados, diariamente. Las heces recolectadas en frasco estéril fueron sembradas de inmediato en medios de enriquecimiento, como el caldo de tetracionato verde brillante, para reseñarla 48 horas más tarde sobre placas de agar-sulfito de bismuto. Con este procedimiento se aisló otra cepa de *Salmonella typhi*, a la que llamaremos “b” (minúscula).

En el laboratorio se reseñaron, por separado, las cepas “a” y “b” en un litro de caldo-cerebro corazón, para incubarlas a 37 ° C durante 24 horas. Con el sedimento de las bacterias centrifugadas se obtuvo el ADN bacteriano, que fue partido por una mezcla enzimática con frecuencia de corte molecular bajo (técnica de macrorrestricción genómica). Los fragmentos se separaron por electroforesis de campo pulsante (figura 8). De este modo se demostró que las bacterias “a1” y “a2” cultivadas de la biopsia hepática y la rosácea eran genéticamente semejantes a la cepa “b” obtenida del coprocultivo de la esposa asintomática. Por tanto, la fuente más probable de infección era la esposa (portadora de *S. typhi*), quien la transmitió inadvertidamente al marido. Como la *Salmonella* responsable de la infección es sensible a las fluoroquinolonas, se prescribió al enfermo ciprofloxacina 500 mg, dos veces al día durante 14 días. La fiebre cedió al tercer día, recuperó el apetito y el dinamismo muscular esquelético. Se le recomendó mejorar su higiene personal, consumir dieta blanda y tomar agua hervida. Los coprocultivos en serie repetidos tres y seis días después del alta hospitalaria resultaron negativos. La esposa acudió al médico para una valoración de la vesícula biliar e iniciar el tratamiento prolongado con fluoroquinolonas.

En el diagnóstico diferencial de la tifoidea deben tenerse en cuenta los siguientes trastornos: brucelosis, tuberculosis miliar, absceso hepático amibiano, hepatitis virales, leptospirosis, endocarditis infecciosa,

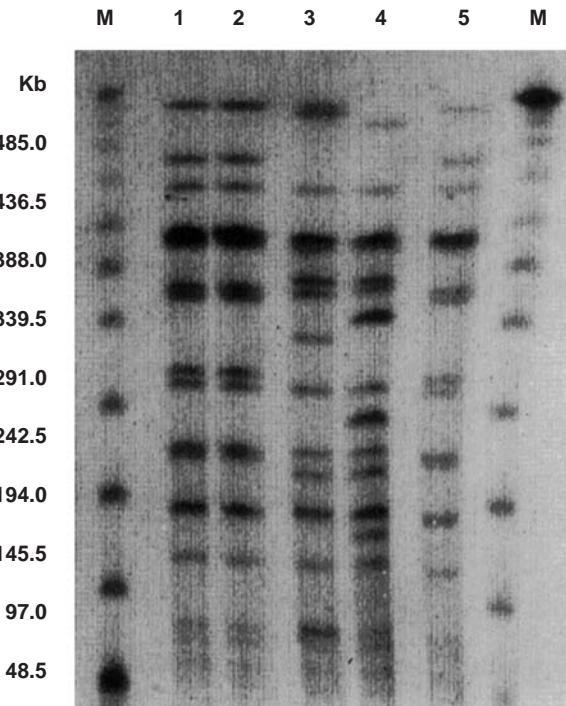


Figura 8. Macrorrestricción genómica de las cepas de *S. typhi*. Las columnas 1 y 2 corresponden a las aisladas del enfermo; eran idénticas en número y posición a las bandas de la columna 5, obtenidas de la esposa. Las 3 y 4 eran de otros pacientes con tifoidea resistente al cloranfenicol (controles).

paludismo, apendicitis, colecistitis, meningitis, enterocolitis bacterianas y bronquitis aguda.

PATOGENIA

La bacteria *S. typhi* (*Salmonella* entérica serovar *typhi*) pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*. La secuencia completa del ADN bacteriano consta de 4,599 genes esperados y una región cromosómica conservada en las diferentes especies (70 a 80% del genoma).⁶ Se identificaron, dispersos a lo largo del núcleo conservado, diez islotes de patogenicidad de *Salmonella* (IPS). Los IPS 1 y 2 facilitan la invasión intracelular del hospedador; el IPS 7 codifica la producción del polisacárido Vi (factor inhibidor de la fagocitosis). Existen también dos plásmidos extracromosómicos: el PHCM-1 codifica la resistencia frente a los fármacos y le confiere mayor virulencia; el PHCM-2 es fenotípicamente crítico para la supervivencia.

La tifoidea comienza cuando la persona ingiere alimentos o bebe agua contaminada con heces de

humanos portadores o enfermos, o bien por el manejo inadecuado del germen en el laboratorio. Se requiere una dosis infectante mínima de entre 10^3 y 10^5 bacterias; pero en los sujetos aclorhídricos o que ingieren antiácidos, se facilita el inicio de la colonización entérica.^{1,2} La insalubridad ambiental y la falta de hábitos higiénicos son los principales factores de riesgo.²

La bacteria invade la mucosa del íleon terminal, a través de las células M especializadas en el muestreo antigenico y capaces de inducir la internalización; o bien, invaden los enterocitos. Se adhieren también sobre la mucosa usando una proteína receptora (pr-reguladora de la translocación transmembrana), proceso regulado por los genes bacterianos 58-60 (IPS 1). De esta manera induce la formación de proteínas secretadas capaces de generar la polimerización de la actina y producir cierto movimiento del citoesqueleto y de la membrana del enterocito, fenómeno que propicia la internalización bacteriana.^{9,10}

La *Salmonella* invade la mucosa, dando lugar a la infiltración de los leucocitos de la sangre periférica hacia la lámina propia (figura 9). El lipopolisacárido de la pared celular induce la liberación de citosinas diversas, y activa la transcripción en los linfocitos.¹¹

Los macrófagos fagocitan la *Salmonella* pero sufren apoptosis mediada por la caspasa 1, enzima inducida por la propia bacteria (figura 10). Se multiplican en el tejido linfoide intestinal y los ganglios linfáticos

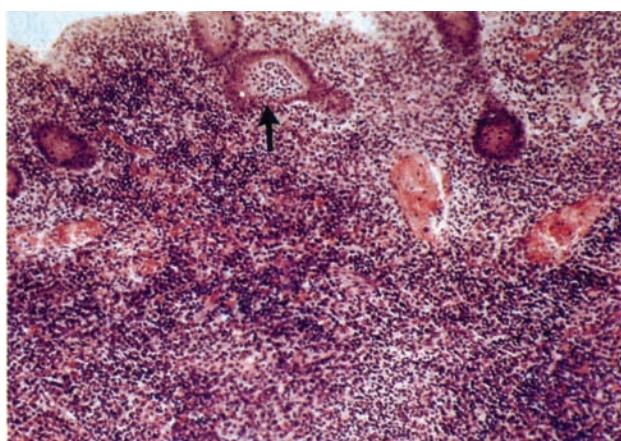


Figura 9. Histopatología de la enteritis tifoidea. El íleon afectado muestra pérdida del epitelio intestinal, edema intenso e infiltrado inflamatorio denso (tipo mononuclear) en la placa de Peyer. Tinción: HE; 100X.

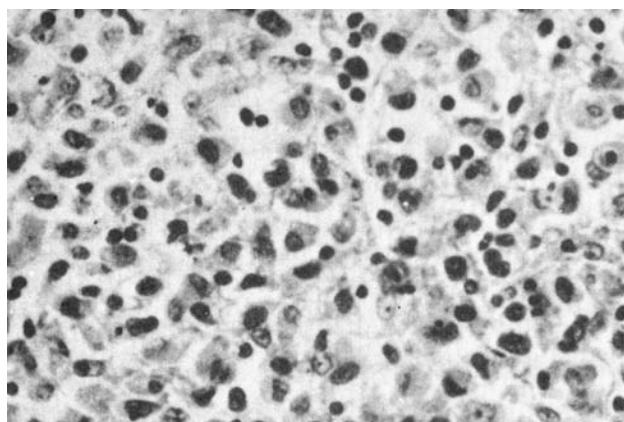


Figura 10. Ileitis tifoidea en corte histológico, mayor aumento. Se ve la respuesta inflamatoria intensa, con predominio de macrófagos y células retículoendoteliales, escasos polimorfonucleares-neutrófilos y signos de eritrofagia. Tinción: HE; 400X.

del mesenterio; de este modo inducen hiperplasia y agrandamiento de las placas de Peyer (figura 11), adenomegalias periféricas con necrosis y hemorragias focales (figura 12). La bacteriemia subseciente permite la invasión al sistema retículo-endotelial y los fagocitos del hígado (tifomas), bazo y médula ósea en un plazo de 24 horas tras la ingestión.¹² El gen Nramp-1 expresado por los macrófagos regula el crecimiento intracelular de las bacterias, pero el interferón gama es necesario para fagocitarlas y destruirlas (inmunidad celular propia de los linfocitos T ayudadores tipo 1).^{3,4}



Figura 11. Íleon terminal, pieza macroscópica de un estudio posmótremo. Se observan dos placas de Peyer hipertróficas, ovoides, con signos de necrosis ulcerosa central. En el cultivo del espécimen se aisló *S. typhi*.



Figura 12. Adenitis mesentérica tifoidea, estudio posmórtем. Se ve el conglomerado de ganglios linfáticos mesentéricos aumentados de volumen y consistencia, con áreas hemorrágicas y focos necróticos (compárese con la figura 1).

TRATAMIENTO

Sirve para acelerar la curación, prevenir las complicaciones y abatir las defunciones.¹³ El diagnóstico de fiebre tifoidea debe considerarse cuando el episodio febril dure más de una semana; incluso al quinto día, si hay toxemia grave. Los enfermos generalmente son tratados a domicilio, con antimicrobianos orales, reposo en cama, dieta blanda suficiente y vigilancia médica estricta. Quienes tienen vómito persistente, diarrea grave con deshidratación o distensión abdominal deberán hospitalizarse para rehidratarlos y aplicarles medicamentos parenterales.^{1,3,5}

La elección del antibiótico se fundamenta en el análisis de los patrones de sensibilidad-resistencia de las cepas de *S. typhi* aisladas en el laboratorio, me-

didos con técnicas estandarizadas. Se reconocen tres patrones principales: a) cepas sensibles a cloranfenicol, ampicilina y otros antibióticos de primera línea; b) resistentes a fármacos múltiples, pero sensibles al ácido nalidíxico, y c) resistentes al ácido nalidíxico y a menudo también a otros fármacos. Estas últimas son de tratamiento difícil.

Los enfermos inmunocomprometidos o muy mal nutridos deben ser tratados por un médico experimentado.^{1,5}

El antibiótico de elección en México es el cloranfenicol. A los niños deben administrárseles 100 mg/kg de peso/día, repartidos cada seis horas, durante 12 días y por vía oral. Para los adultos se prescriben 50 mg/kg, con la misma distribución y sin sobrepasar los tres gramos diarios (la dosis total máxima permitida es de 30 gramos). Si el enfermo vomita o está inconsciente, la administración debe ser por vía endovenosa, pero no intramuscular. Este tratamiento es eficaz y de bajo costo. La fiebre se abate en tres o cinco días; pero esto sólo es bacteriostático, por lo que son frecuentes las recaídas y los portadores fecales. Se estima que uno de 50 mil enfermos tratados llega a tener aplasia medular irreversible no dependiente de la dosis ni de la condición clínica del paciente (cuadro 2).¹

Las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina y perfloxacina) tienen una tasa de curación clínica de 98%; la fiebre desaparece a los cuatro días y la tasa de recaídas y portadores fecales es inferior a 2%.

La ciprofloxacina oral se administra en adultos a dosis entre 500 y 750 mg cada 12 horas, durante 10 a 14 días; no está indicada en pacientes pediátricos ni en mujeres embarazadas.³ La concentración mínima

Cuadro 2. El uso oportuno de los antibióticos mejora el pronóstico de la fiebre tifoidea

Terapias	Mortalidad (%)*	Recaídas (%)	Portadores crónicos (%)**	Duración de la fiebre (días)
Sin tratamiento	15-20	5-10	1-3	14-28
Cloramfenicol oral	1	10-25	1-3	3-5
Fluoroquinolonas ***		2	2	4

* La mortalidad hospitalaria registrada es mayor en los niños y los ancianos, principalmente entre quienes recibieron tratamiento tarde.

** 10% de los enfermos recuperados suelen excretar *S. typhi* durante tres meses, pero sólo 1-5% de los pacientes serán portadores crónicos por más de un año.

*** Las fluoroquinolonas son los fármacos más efectivos para tratar la fiebre tifoidea, con tasa de curación cercana a 96%, pero no están indicadas para los niños.

inhibitoria, *in vitro*, es de un miligramo por litro o más, pero al combinarla con amoxicilina se requieren sólo entre 0.004 y 0.256 mg/L; es decir, la combinación potencia el efecto antibacteriano, reduce la toxicidad y previene la aparición de mutantes resistentes.^{3,4} Otros autores han usado la combinación ciprofloxacina-gentamicina, pero se requiere más investigación en este campo prometedor.¹⁴

La ampicilina (100 a 200 mg/kg/día por vía intravenosa durante 14 días) está indicada en niños y adultos, aunque es menos efectiva que el cloramfenicol. La fiebre suele prolongarse dos o tres días más, pero la frecuencia de recaídas y portadores es semejante. Otra opción barata es la amoxicilina oral (50 mg/kg/día, divididos en tres tomas, durante 14 días).^{1,5}

La combinación trimetoprima-sulfametoazol (8 mg/kg/día de TMP y 40 mg/kg/día de SMX, en dos tomas durante 14 días) es potencialmente nefrotóxica; no debe aplicarse a los enfermos con creatina sanguínea superior a 2 mg/100 mL. Su eficacia es semejante a la de la amoxicilina; se indica en casos de alergia o resistencia a otros fármacos.^{1,5}

Con furazolidona (10 a 15 mg/kg, vía oral durante 12 a 14 días) la fiebre se abate en seis a siete días; pero quedan 20% de portadores asintomáticos, que dejarán de serlo si el tratamiento se prolonga dos semanas. El índice terapéutico es semejante al de la amoxicilina-ampicilina.

En cuanto a las cefalosporinas de tercera generación, como ceftriaxona (100 mg/kg/día, vía intravenosa, cada 12 horas, sin exceder 4 g/día, durante dos semanas), cefixima, cefotaxima y cefoperazona), existe una serie hecha con 48 enfermos tratados con 4 g/día de ceftriaxona, en dosis única, durante tres a cinco días, en la que hubo sólo dos recaídas (esquema corto).

Con cefixima (7.5 mg/kg, dos veces al día durante 14 días) y aztreonam (50 a 70 mg/kg, cada 8 horas durante siete días), la fiebre se abatió en seis días y la tasa de recaídas y portadores fecales fue menor a 3%. Estos fármacos deben reservarse para tratar a enfermos inmunocomprometidos o infectados por cepas multirresistentes (cuadro 3).^{1,3,13}

Los enfermos más graves, con delirio, estupor, estado de choque o coma progresivo se beneficiarán al prescribirles antimicrobianos más dexametasona (3 mg/kg en infusión intravenosa por 30 minutos,

seguida por 1 mg de dexametasona/kg cada 6 horas, con ocho dosis adicionales). De esta manera, la mortalidad se redujo 50%; pero la hidrocortisona a dosis más baja no tuvo efecto protector.¹⁵

Las recaídas deben tratarse como la infección inicial. Los portadores fecales se tratarán con antimicrobianos por tiempo más prolongado: amoxicilina-ácido clavulánico o probenecid, 100 mg/kg/día durante tres meses; dos tabletas de trimetoprima-sulfametoazol dos veces diarias por espacio de tres meses, o 750 mg de ciprofloxacina, dos veces al día, por 28 días, según la susceptibilidad de la bacteria.¹⁶

La fiebre debe tratarse con medios físicos. En un estudio reciente, aleatorio, efectuado en un grupo de niños con tifoidea no complicada, se administró ibuprofeno o paracetamol cada seis horas, hasta 36 horas después de haber cedido la fiebre. La mediana del tiempo de eliminación de la fiebre fue inferior con ibuprofeno; la diferencia estadística fue significativa.

Los niños infectados con cepas RAN suelen tener una respuesta más lenta al tratamiento.¹⁷ En este trabajo no se discute el manejo de las complicaciones quirúrgicas.

DISCUSIÓN

Se estima que en el año 2000, en todo el mundo, la fiebre tifoidea tuvo 21.6 millones de casos y causó 216,500 defunciones.¹⁸ La incidencia poblacional más alta por cada 100 mil habitantes se registró en India (980), Indonesia (850), Sudáfrica (810), Nepal (655) y Vietnam (414). En Chile fluctuó entre 91 y 227.¹⁸ En 1960, la incidencia en México era de 17.6 por cada 100 mil y descendió en 1985 a 8.6. En el 2000 se notificaron 1,196 casos; es decir, la tendencia fue descendente.¹

Desde el punto de vista histórico, la tifoidea está relacionada con la pobreza, la falta de higiene personal y el consumo de agua y alimentos contaminados (leche, ostiones, crema, helados y verduras crudas regadas con agua negra).² En el caso que aquí se informa, el diagnóstico inicial se sustentó en la investigación clínica-epidemiológica y se confirmó por aislamiento de la bacteria en las biopsias de la roséola y el hígado; aunque en otros trabajos se reitera la utilidad del mielocultivo, particularmente durante la primera semana de la enfermedad.^{1,5} La reacción de

Cuadro 3. Metanálisis de los ensayos clínicos controlados (ECC) en la quimioterapia de la fiebre tifoidea 1964-2000 (de 57 analizados)

Fármaco aplicado	Núm. ECC	Total de enfermos	Niños	Multirresistencia**	Res. lachalidixico***	Fallas clínicas****	Fallas microb. (a)*	Desaparec. la fiebre (días)*	Tasa de recaídas (b)*	Portadores fecales (c)*
Cloranfenicol	35	1078	29	0	0	4.8 (3.7-6.3)	0.8 (0.3-1.6)	5.4 (5.3-5.5)	5.6 (4.3-7.2)	5.9 (4.3-7.9)
Trimet-sulfá	10	291	16	0	0	9.3 (6.3-13.4)	0 (0-1.9)	6.0 (5.8-6.2)	1.7 (0.5-4.6)	3.5 (0.9-10.6)
Amoxicilina	8	279	47	0	0	7.9 (5.1-11.9)	1.2 (0.3-3.8)	6.4 (6.3-6.6)	2.2 (0.9-5.0)	4.1 (2.0-7.8)
Ceftriaxona	13	393	60	41	0	8.7 (6.1-12.0)	1.5 (0.6-3.5)	6.1 (5.9-6.3)	5.3 (3.7-8.2)	1.2 (0.4-3.2)
Cefixima	4	160	100	90	0	9.4 (5.5-15..3)	1.9 (0.5-5.8)	6.9 (6.7-7.2)	3.1 (1.2-7.5)	0.8 (0.04-5.3)
Fluoroquinonas	17	1049	25	56	4	2.1 (1.4-3.2)	0.4 (0.1-1.0)	3.9 (3.8-3.9)	1.2 (0.7-2.2)	1.5 (0.9-2.5)
Azitromicina	4	156	21	32	16	3.2 (1.2-7.7)	1.3 (0.2-5.0)	4.4 (4.2-4.5)	0 (0-3.0)	0 (0-3.0)
Aztreonam	4	101	63	31	0	6.9 (3.1-14.2)	0 (0-4.6)	5.8 (5.7-5.9)	1.0 (0.05-6.2)	1.0 (0.05-6.2)

* Porcentaje calculado. El intervalo de confianza va entre paréntesis.

** Cepas resistentes *in vitro* al cloranfenicol, ampicilina y trimetoprim-sulfameetoaxazol.*** El porcentaje se calculó con base en el número de ECC en los que se probó la resistencia al ácido nalidixico (cepas RAN).
**** Se definió: persistencia de los síntomas o desarrollo de complicaciones que requirieron de más tratamiento antimicrobiano (hemorragia, perforación intestinal, sictimia).

a Hemocultivo o mielocultivo positivos, al final del tratamiento.

b La recaída o relapso es la recurrencia sintomática, con hemocultivo positivo después del alta hospitalaria.

c Coprocultivo positivo, al final del tratamiento.

Widal apoya el diagnóstico sólo si los títulos de los antígenos O y H son 1:160 o mayores, o si la prueba de fijación de superficie Ruiz-Castañeda es positiva con sensibilidad mayor a 90%.⁵ Los aislamientos obtenidos del enfermo y de la esposa también sirvieron para medir la sensibilidad frente a los antimicrobianos, además de facilitar el estudio genómico comparativo de las cepas con la técnica de restricción enzimática del ADN bacteriano. De este modo, se pudo afirmar categóricamente que la esposa portadora, quien manejaba el agua y los alimentos, fue el origen de la infección. Por ello se recomienda solicitar los estudios bacteriológicos de mayor sensibilidad (cercana a 90%) y remitir las cepas aisladas al laboratorio regional de salud pública, además de notificar oportunamente al epidemiólogo local.^{19,2}

La epidemiología clínica es una herramienta de investigación poderosa y útil, fundamental para la prevención y detección de portadores, siempre y cuando se realice la pesquisa familiar bacteriológica y se revise el saneamiento ambiental, además de difundir a través de un boletín el registro de los casos nuevos y las epidemias, recogiendo siempre las observaciones referentes al aislamiento de cepas multirresistentes.²²⁻²⁵ Por ello, los laboratoristas clínicos requieren capacitación y mejora continua, a fin de lograr resultados con calidad, más confiables.²⁵

Es fundamental educar a los niños escolares y las familias, propiciar el suministro de agua potable y el consumo de alimentos limpios,² prohibir el uso de aguas negras para riego de verduras y, desde luego, conjuntar las mejoras sanitarias y la limpieza personal, propiciar el diagnóstico temprano de los enfermos o portadores,^{1,5} y aplicar la inmunización activa con vacuna (vía intravenosa conjugada),^{3,4} como medidas efectivas para prevenir y combatir la tifoidea. Estas son las tareas del equipo de salud y del clínico líder.

Dedicatoria y agradecimientos

Este trabajo es un homenaje al Dr. Jesús Kumate, infectólogo y profesor destacado, distinguido por su paciente labor como investigador de la fiebre tifoidea, y a la química-bacterióloga Lilia Ruiz-Maya, profesora del laboratorio de bacteriología y trabajadora de la salud pública.

Se agradece al Dr. Jorge Olarte y a la química Emma Galindo, del laboratorio de enterobacterias del Hospital Infantil de México; además, al personal del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Estado de México, que acompañó al autor para enfrentar la epidemia de fiebre tifoidea acaecida en Tenango del Valle, Estado de México, entre marzo y mayo de 1983.

REFERENCIAS

1. Kumate J, Gutiérrez G, Muñoz O, Santos Preciado JI. Manual de infectología clínica. 16^a ed. México: Méndez Editores, 2001;pp:175-84.
2. Carrada-Bravo T. La fiebre tifoidea y la vacunación antitifólica. Salud Pública Mex 1984;23:103-58.
3. Bhan MK, Bahl R, Bahl R, Bhatnagar S. Typhoid and para-typhoid fever. Lancet 2005;366:749-62.
4. Parry ChM, Tinh-Hien T, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Engl J Med 2002;347:1770-82.
5. Peredo López-Velarde MA, González-Saldaña N, Hernández-Tepichín G. Fiebre tifoidea. En: Gómez-Saldaña N, Torales-Torales AN, Gómez Barreto D, editores. Infectología clínica pediátrica. México: Trillas, 1994;pp:206-20.
6. Parkhill J, Dougan G, Jamez KD. Complete genome sequence of a multiple drug resistance *Salmonella enterica* serovar *Typhi* CT 18. Nature 2001;413:848-52.
7. Wain J, House D, Parkhill J, Parry C, Dougan G. Unlocking the genome of the human typhoid bacillus. Lancet Infect Dis 2002;2:163-70.
8. Sherburne CK, Lawley TD, Gilmour MW. The complete DNA sequence and analysis of R 27, a large IncHI plasmid from *Salmonella typhi* that is temperature sensitive for transfer. Nucleic Acids Res 2000;28(10):2177-86.
9. Weinstein DL, O'Neill BL, Hone DM, Metcalf ES. Differential early interaction between *Salmonella enterica* serovar *Typhi* and two other pathogenic *Salmonella* serovars with intestinal epithelial cell. Infect Immun 1998;66:2310-18.
10. Lyczak JB, Zaidi TS, Grout M, Bittner M, et al. Epithelial cell contact-induced alterations in *Salmonella enterica* serovar *Typhi* lipopolysaccharide are critical for bacterial internalization. Cell Microbiol 2001;3:763-72.
11. House D, Bishop A, Parry C, Dougan G, Wain J. Typhoid fever: pathogenesis and disease. Curr Opin Infect Dis 2001;14:573-78.
12. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 8-1999. A 28 year-old man with gram-negative sepsis of uncertain cause. N Engl J Med 1999;340(11):869-76.
13. World Health Organization. Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. WHO/USB/03.07. Ginebra: Pub OMS, 2003;pp:1-72.
14. Wain J, Hoa NT, Chinh NT. Quinolone-resistant *Salmonella typhi* in Viet-Nam: molecular basis of resistance and clinical response to treatment. Clin Infect Dis 1997;25:1404-10.
15. Hoffman SL, Punjabi NH, Kumala S. Reduction of mortality in cloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone. N Engl J Med 1984;310:82-88.

16. Ferreccio C, Morris JG, Valdivieso C. Efficacy of ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Infect Dis* 1988;157:1235-9.
17. Vinh H, Parry CM, Hanh VT. Double blind comparison of ibuprofen and paracetamol for adjunctive treatment of uncomplicated typhoid fever. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:226-30.
18. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ* 2004;82:346-53.
19. Gupta SP, Gupta MS, Bhardwaj S, Chung TD. Current clinical patterns of typhoid fever: a prospective study. *J Trop Med Hyg* 1985;88:377-8.
20. Stuart BM, Pullen RL. Typhoid: clinical analysis of 360 cases. *Arch Intern Med* 1946;78:629-61.
21. Gilman RH, Terminal M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone-marrow and rose-spot culture for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet* 1975;1:1211-3.
22. González-Cortés A, Heredia-Duarte A, Guzmán J, Hernández-Arreortúa H. Epidemiología de tifoidea por cepas cloranfenicol resistentes en México 1972. Estudios de transmisión y vigilancia. *Rev Invest Salud Pub (Mex)* 1974;34:37-44.
23. Besudo MD, Olarte J, Mendoza-Hernández P, Galindo E, y cols. Aislamiento de *S. typhi* resistente a altas concentraciones de cloranfenicol. *Bol Of Sanit Panam* 1973;74:1-4.
24. Gotuzzo E, Guerra J, Crosby E. Evaluación de los procedimientos diagnósticos de fiebre tifoidea. *Act Med Peruana* 1978;5:14-19.
25. Mendoza-Hernández P, Terminal-Valenzuela M, Ruiz-Maya L. Experiencias bacteriológicas, clínicas y terapéuticas en 1676 casos de fiebre tifoidea. Epidemiología de 1972. *Gac Med Mex* 1974;108:85-90.