



# Fiebre tifoidea y otras infecciones por salmonellas

R. Jurado Jiménez<sup>a</sup>, C. Arenas Muñoz<sup>a</sup>, A. Doblás Delgado<sup>b</sup>, A. Rivero<sup>a</sup> y J. Torre-Cisneros<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España. <sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital de Alta Resolución Valle del Guadiato. Peñarroya-Pueblonuevo. Córdoba. España.

## Etiología

El género *Salmonella* pertenece a la familia *Enterobacteriaceae*, son bacilos gramnegativos, no formadores de esporas, anaerobios facultativos, provistos de flagelos y móviles. Crecen bien en los medios de cultivo habituales. De acuerdo con la presencia de los antígenos O (lipopolisacárido), Vi (polisacárido capsular) y H (flagelar) pueden actualmente serotiparse en más de 2.300 serovariedades<sup>1,2</sup>.

## Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad febril aguda de origen entérico producida por la *Salmonella typhi*. En raras ocasiones *Salmonella paratyphi* A, *paratyphi* B (*Salmonella schottmuelleri*) y *Salmonella paratyphica* C (*Salmonella hirschfeldii*) pueden producir un cuadro clínico similar, aunque de menor gravedad. Estas salmonellas sólo afectan al ser humano.

La mortalidad con un tratamiento adecuado es casi nula y las complicaciones más graves suelen ser la perforación y la hemorragia intestinal.

## Epidemiología

Al ser los seres humanos los únicos huéspedes de este tipo de salmonellas, la fuente de nuevas infecciones son los enfermos, los enfermos convalecientes (durante tres meses aproximadamente) y los portadores sanos crónicos (2% de las personas que han pasado la enfermedad, más frecuente en mujeres con coleditiasis).

La vía de transmisión es la fecal-oral, a través de aguas contaminadas no higienizadas, alimentos manipulados por portadores, ingestión de crustáceos contaminados o vegetales regados con aguas contaminadas. Todas estas circunstan-

### PUNTOS CLAVE

**Introducción.** La *Salmonella* es un bacilo gramnegativo móvil que origina en el ser humano una gran variedad de infecciones.

**Diagnóstico de sospecha.** Fiebre tifoidea • Se debe pensar en esta enfermedad en cualquier proceso febril persistente con afectación del estado general, sobre todo en aquellas personas procedentes de países en vías de desarrollo o en casos de viajeros.

**Salmonelosis no tifoideas.** Hay que tener presente que podemos estar ante esta patología cuando se presente un cuadro habitualmente febril, con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea de características inflamatorias.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico diferencial de la fiebre tifoidea incluye un número importante de entidades, desde enfermedades infecciosas (gripe, neumonía bacteriana, meningoencefalitis, hepatitis vírica, brucelosis, rickettsiosis, endocarditis bacteriana, tuberculosis miliar o mononucleosis infecciosa), pasando por patologías inflamatorias (apendicitis, colecistitis, enfermedad inflamatoria intestinal) hasta entidades neoplásicas (linfoma, etc.).

**Tratamiento antibiótico empírico.** En el caso de fiebre tifoidea el tratamiento se basa en fluorquinolonas o cefalosporinas de tercera generación • En el caso de la gastroenteritis por salmonelosis no tifoideas sólo se deben tratar con antibióticos, por regla general, los pacientes inmunodeprimidos y aquellos que presenten enfermedad grave.

cias hacen que en el momento actual el diagnóstico de casos de fiebre tifoidea en nuestro entorno (Europa), donde se llevan a la práctica medidas sociosanitarias adecuadas, sea excepcional, y los casos que se ven corresponden a personas que han viajado a zonas endémicas (África, Sudeste Asiático, América Latina) o que proceden de ellas<sup>3</sup>.

En la consulta específica de fiebre de nuestra unidad clínica no hemos diagnosticado ningún caso de fiebre tifoidea en los dos últimos años, ni por cultivos ni por métodos serológicos.

## Patogenia y factores predisponentes

Una vez que la persona ingiere salmonellas el desarrollo de la enfermedad va a depender fundamentalmente de la cantidad de microorganismos ingeridos (inóculo), de su virulencia y de factores dependientes del huésped. Las cepas Vi negativas son menos infecciosas y virulentas que las cepas Vi positivas.

Se precisa, por término medio, un inóculo superior al millón de gérmenes. La acidez gástrica es una barrera natural importante, siendo factores predisponentes aquellas circunstancias que modifican el pH gástrico, como aclorhidria, vagotomía, gastrectomía o la toma de fármacos que lo modifican.

Una vez superada la barrera gástrica las salmonellas pasan al intestino delgado, donde encuentran un medio más idóneo, más aún si hay una alteración de la flora intestinal normal por el uso previo de antibioterapia. Se adhieren a receptores específicos de las vellosidades intestinales, atraviesan la mucosa, alcanzan los linfáticos de las placas de Peyer donde se multiplican, pasando a la sangre donde son atrapadas por fagocitos y macrófagos del sistema reticuloendotelial, acumulándose en los órganos ricos en él como son hígado, el bazo y la médula ósea. Finalmente vuelven a pasar al intestino y a la vesícula biliar. Las placas de Peyer se muestran tumefactas pudiéndose ulcerar la mucosa intestinal pasada la primera semana y originar una hemorragia o la perforación, las dos complicaciones más graves del cuadro.

La curación de la enfermedad depende del establecimiento de una eficaz inmunidad celular del huésped por parte de los linfocitos T activados. Pacientes con trastornos de su inmunidad, sobre todo celular, como ocurre en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en los pacientes oncológicos presentan mayor susceptibilidad y desarrollan procesos más graves<sup>4</sup>.

## Manifestaciones clínicas

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 habituales en nuestro medio de etiología infecciosa, tumoral o autoinmune.

El periodo de incubación suele ser variable, entre 2 y 3 semanas, el comienzo insidioso y los síntomas predominantes son fiebre de intensidad variable, cefalea, diarrea, estreñimiento, tos, náuseas y vómitos, anorexia, dolor abdominal y escalofríos.

Cuando exploramos al paciente los signos más habituales que podemos encontrar son hepatoesplenomegalia, reséola, lengua saburral, bradicardia relativa y a veces estupor. No es habitual encontrar herpes labial<sup>5,6</sup> (tabla 1).

TABLA 1

### Síntomas y signos más frecuentes de la fiebre tifoidea

Síntomas y signos encontradas	Frecuencias
Fiebre	75-100%
Cefalea	59-90%
Diarrea	37-57%
Estreñimiento	10-79%
Tos	28-86%
Náuseas y vómitos	23-54%
Anorexia	39-91%
Dolor abdominal	19-39%
Escalofríos	16-37%
Hepatomegalia	15-75%
Esplenomegalia	39-64%
Manifestaciones neurológicas	5-12%

Los datos del laboratorio son muy inespecíficos, a veces leucopenia, trombopenia o discreta movilización de enzimas hepáticas.

## Complicaciones

Son muy raras de ver en el momento actual, sobre todo en el paciente correctamente diagnosticado y tratado.

Las más graves y frecuentes y por tanto las que más tenemos que vigilar suelen aparecer a partir de los 10 días de evolución y son la hemorragia y la perforación intestinal<sup>7</sup>.

Es excepcional la presentación en forma de neumonía, meningitis, espondilitis, endocarditis, abscesos u otras localizaciones<sup>8</sup>, así como la presentación de shock endotoxínico tras la instauración de antibioterapia.

Como complicación también se puede considerar el estado de portador crónico, definido como la presencia de *Salmonella typhi* en las heces o en la orina durante más de un año.

## Diagnóstico

Aunque la clínica y los antecedentes epidemiológicos nos son útiles, el diagnóstico se basa en el aislamiento de la *Salmonella typhi*, fundamentalmente en los hemocultivos que suelen ser positivos en la primera semana en el 90% de los casos, perdiendo sensibilidad con el paso de los días (50% en la tercera semana).

El coprocultivo y el urocultivo suelen ser negativos en la primera semana y terminan siendo positivos en el 75% de los casos en la tercera semana. En el caso de un portador crónico el coprocultivo positivo puede inducir a error.

También se puede aislar el microorganismo en la médula ósea (permite el aislamiento del germen al comienzo de la enfermedad, incluso en aquellos que han recibido antibióticos) y en lesiones de la piel (roséola).

El diagnóstico serológico cada vez se utiliza menos por su baja sensibilidad y especificidad. Puede ser útil en aquellos pacientes en los que se sospecha la enfermedad y que han

tomado antibióticos antes de la toma de hemocultivos siendo éstos negativos. Títulos de anticuerpos tipo Ig M anti-O superiores a 1/640 o aumento de valores de títulos basales en 4 o más veces tienen valor diagnóstico.

Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aún no están siendo utilizadas de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios.

### Diagnóstico diferencial

Habrà que hacerlo fundamentalmente con las causas más frecuentes de patología febril de nuestro medio que presentan fiebre sin foco de duración corta e intermedia.

En la fase aguda si predominan síntomas respiratorios habrá que descartar procesos virales (gripe en sus distintas variedades) y gérmenes atípicos (*Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Coxiella burnetti*).

Si hay hallazgos abdominales hay que descartar procesos agudos como: apendicitis, colecistitis, isquemia intestinal.

Si la fiebre se prolonga sospechar posibilidades como endocarditis, rickettsiosis, tuberculosis, brucelosis, enfermedades linfoproliferativas, enfermedad inflamatoria intestinal, infección por citomegalovirus (CMV), etc.

### Pronóstico

En la era preantibiótica tenía una mortalidad del 15%. En el momento actual no pasa del 1% en países de nivel socioeconómico adecuado y puede oscilar entre el 10 y el 30% en áreas de Asia y África, dependiendo de las cepas multirresistentes, las deficiencias sanitarias y, sobre todo, del retraso en el inicio de la terapia antibiótica.

### Tratamiento

Los antibióticos utilizados para el tratamiento de la fiebre tifoidea han sido: cloranfenicol, ampicilina, cotrimoxazol, quinolonas y cefalosporinas de tercera generación<sup>9</sup>. Se han

descrito cepas resistentes al cloranfenicol, la ampicilina y el cotrimoxazol. Las pautas más recomendadas en el momento actual se exponen en la tabla 2.

### Tratamiento de las complicaciones

Los pacientes que cursen con mayor gravedad clínica precisan medidas de sostén con reposición de volumen y dieta adecuada. En casos muy graves (en especial con afectación del sistema nervioso central [SNC]) se puede barajar la posibilidad de añadir esteroides al inicio del tratamiento para evitar complicaciones. Si hay hemorragia intestinal puede ser necesario transfusiones sanguíneas. En caso de perforación intestinal la cirugía es inexcusable.

### Medidas preventivas y profilaxis

Están basadas en medidas sociosanitarias, con buen control de las aguas residuales, sistemas de abastecimiento de aguas y manipulación de alimentos.

Extremar la higiene personal teniendo especial cuidado con el lavado de manos.

En caso de viaje a las zonas endémicas o en situaciones de catástrofes se recomienda la inmunización, ya que se dispone de dos tipos de vacunas que aseguran una protección eficaz durante dos años<sup>10</sup>. La vacuna parenteral está elaborada con antígeno Vi. La vacuna oral con una mutante atenuada, no estando por tanto indicada en casos de inmunodeficiencia (por ejemplo personas infectadas por el VIH) o mujeres embarazadas.

### Salmonelosis gastroenteríticas

También denominadas salmonelosis no tifoideas, son cualquier infección producida por salmonellas distintas a la *S. typhi*. El cuadro clínico más frecuente relacionado con estas salmonellas es la gastroenteritis aguda, siendo también responsables de casos de bacteriemias y de infecciones focales extradigestivas en algunas ocasiones.

### Epidemiología

Aunque puede ser muy variado el número de salmonellas implicadas en la patología humana y haber diferencias según las áreas geográficas, las más frecuentes son la *S. typhimurium*, la *S. enteritidis* y la *S. virchow*.

Su reservorio habitual es el tubo digestivo de las aves, cerdos, bóvidos y muchos otros animales salvajes o de compañía, siendo con diferencia los productos del pollo y gallina (carne y huevos)<sup>11</sup> el origen de la mayoría de los casos. Las personas portadoras crónicas son también fuente de infección.

El mecanismo de transmisión es el consumo de agua o alimentos contaminados. Durante las épocas de calor, al aumentar en el verano el consumo de la ingesta de productos poco cocidos o elaborados con huevo (helados, mayo-

TABLA 2

#### Pautas antibióticas más habituales del tratamiento de la fiebre tifoidea

##### Pautas de elección

Adultos: ciprofloxacino 500 mg por vía oral cada 12 horas durante 10 días

Mujer embarazada: amoxicilina 1 g por vía oral cada 4-6 horas durante 14 días

##### Pautas alternativas

Ceftriaxona: 2 g por vía intravenosa o intramuscular cada 24 horas durante 10-14 días

Cefixima: 400 mg por vía oral cada 24 horas durante 10-14 días

Amoxicilina: 1 g por vía oral cada 4-6 horas durante 14 días

Cotrimoxazol: 160/800 mg por vía oral cada 12 horas durante 14 días

Azitromicina: 1 g por vía oral cada 24 horas durante 5 días.

##### Pautas de tratamiento del estado de portador crónico

Ciprofloxacino: 750 mg por vía oral cada 12 horas durante 4-6 semanas

Amoxicilina: 1 g por vía oral cada 6 horas durante 4-6 semanas

nesas, etc.) aumenta la incidencia de esta patología, que en ocasiones se presenta en brotes de grupos más o menos amplios de personas cuando el producto infectado forma parte de la comida consumida en celebraciones (bodas, bautizo, etc.) o de una cadena de elaboración de productos alimenticios.

## Patogenia

No se conocen con certeza los mecanismos responsables de la gastroenteritis por salmonella, pero al igual que en la fiebre tifoidea depende del inóculo, virulencia del microorganismo, acidez gástrica, peristaltismo, flora saprofita intestinal y situación inmunológica del paciente.

Tras alcanzar el intestino las salmonellas se multiplican en la pared intestinal donde producen en su mucosa un infiltrado masivo de neutrófilos. Lo más probable es que la diarrea sea producida por el ingreso de la salmonella en los enterocitos, por la inducción de una respuesta inmune en el intestino o por ambos mecanismos a la vez.

Es poco habitual la presentación en forma de bacteriemia, más frecuente en pacientes inmunodeprimidos (VIH) y que son las responsables de los focos infecciosos metastásicos (artritis séptica, endarteritis, meningitis, colecistitis, absceso hepático y esplénico).

## Manifestaciones clínicas

### Gastroenteritis aguda

La infección por salmonella no tifoidea produce una gastroenteritis indistinguible de la producida por otros patógenos gastrointestinales, siendo la responsable de aproximadamente el 50% de los casos de toxiinfecciones alimentarias de España.

Tras un periodo de incubación de 6-48 horas desde la ingesta de alimentos o agua contaminados, aparece la diarrea que va desde varias deposiciones blandas y sin sangre a diarreas fulminantes y sanguinolentas. Se puede acompañar de fiebre de 38-39° C en las primeras 48-72 horas, náuseas, vómitos, dolor abdominal tipo cólico, escalofríos, cefalea, mialgias y otros síntomas sistémicos. El cuadro, en general, se autolimita en menos de 10 días y si persiste la diarrea tras ese tiempo hay que pensar en otras etiologías.

Los casos letales son excepcionales pero pueden ocurrir, sobre todo en pacientes ancianos ingresados en residencias geriátricas y en inmunodeprimidos.

Tras la resolución del cuadro los pacientes pueden portar y eliminar salmonellas por las heces durante 4-5 semanas e incluso durante más tiempo, sobre todo si fueron tratados con antibioterapia.

### Bacteriemias

Entre un 1-4% de los pacientes inmunocompetentes con gastroenteritis aguda por salmonella pueden presentar hemocultivos positivos, siendo aun mayor este porcentaje en pacientes ancianos, con patología de base y en personas infectadas por el VIH. La bacteriemia, sobre todo si es persis-

tente, nos debe hacer sospechar la existencia de una infección endovascular (placas ateroscleróticas, aneurismas, prótesis endovasculares) u otra focalidad.

## Infecciones localizadas

Se pueden encontrar en el 5-10% de los pacientes con bacteriemia. Las cepas que más frecuentemente se aíslan son *S. typhimurium*, *S. enteritidis* y *S. choleraesuis*. Los síntomas dependerán de la localización y pueden aparecer en fases tardías. Las localizaciones extraintestinales más frecuentes son: endocarditis, arteritis, afectación del sistema nervioso central, neumonía, infecciones osteoarticulares, del tracto urinario y tejidos blandos.

## Diagnóstico

El estudio microscópico de las heces muestra leucocitos polimorfonucleares (enteritis invasiva) y el aislamiento de la salmonella en el coprocultivo nos dará el diagnóstico de certeza y la identificación del tipo de salmonella. Los hemocultivos indicarán la presencia de bacteriemia y los cultivos de otras muestras y el estudio de imagen harán el diagnóstico de infecciones localizadas.

## Tratamiento

*La gastroenteritis aguda por salmonella es un cuadro autolimitado que no precisa de tratamiento antibiótico, sólo de medidas de sostén con reposición de líquidos y electrolitos.* En los pacientes más vulnerables, con enfermedades asociadas o patologías que alteren la resistencia a la infección, se barajará la posibilidad de emplear antibioterapia, que puede realizarse con quinolonas, cotrimoxazol o amoxicilina durante 48-72 horas.

*No se recomienda el uso de inhibidores de la motilidad intestinal, ya que predisponen a la aparición de bacteriemia.*

En casos de infecciones vasculares se recomienda un tratamiento con betalactámicos (ampicilina o ceftriaxona) por vía intravenosa durante 6 semanas.

En infecciones locales además de la antibioterapia habrá que valorar la necesidad de cirugía.

## Prevención y control

El control de las salmonelosis alimentarias es complejo y requiere de una coordinación de los establecimientos agropecuarios, las plantas procesadoras de alimentos y los manipuladores de éstos.

En general, se recomienda el consumo de huevos pasteurizados, sobre todo en residencias de ancianos y hospitales, evitar alimentos poco cocinados que contengan huevo, conservar los alimentos en el frigorífico y educar a los ciudadanos en la importancia del lavado de las manos. No se dispone en el momento actual de vacunas efectivas, dada la variedad de salmonellas implicadas en el proceso.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

✓ Metaanálisis

✓ Artículo de revisión

✓ Ensayo clínico controlado

✓ Guía de práctica clínica

✓ Epidemiología

- Miller SI, Pegues DA. Especies de salmonella, incluida *Salmonella typhi*. En: Mandell G, Bennet J, Dolin R, editores. *Enfermedades infecciosas. Principios y práctica*. 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2846-2869.
- López J, Prast G. Infecciones por enterobacterias patógenas primarias. En: Ausina V, Moreno S, editores. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 329-332.
- Ryan CA, Hargrett-Bean NT, Blake PA. *Salmonella typhi* infections in the United States, 1975-1984: increasing role of foreign travel. *Rev Infect Dis*. 1989;11:1-8.
- ✓ Celum CL, Chaisson RE, Rutherford GW, Barnhart JL, Echenberg DF. Incidence of salmonellosis in patients with AIDS. *J Infect Dis*. 1987; 156:998-1002.

- Sánchez L, Rodríguez M, Álvarez PL, Garrido ME. Salmonelosis: fiebre tifoidea. Otras formas clínicas sistémicas. *Enfermedades infecciosas. Medicine*. 1998;7(79):3659-65.
- Verghese A. The "typhoid state" revisited. *Am J Med*. 1985;79:370-2.
- Roland H. The complications of typhoid fever. *J Trop Med Hyg*. 1961;64:143.
- Cohen JL, Bartlett JA, Corey GR. Extra-intestinal manifestations of *Salmonella* infections. *Medicine (Baltimore)*. 1987;66:349-88.
- Mensa J, Gatell JM, Jiménez MT. *Guía de terapéutica antimicrobiana* 2009. Barcelona: Ediciones Escofet Zamora S.L.; 2009. p. 339-40.
- Levine MM, Ferreccio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev Infect Dis*. 1989;11Suppl3: S552-67.
- Hedberg CW, David MJ, White KE, MacDonald KL, Osterholm MT. Role of egg consumption in sporadic *Salmonella-enteritidis* and *Salmonella-typhimurium* infections in Minnesota. *J Infect Dis*. 1993;167:107-11.

### Páginas web

[www.emedicine.medscape.com/article/231135-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article/231135-overview)  
[www.emedicine.medscape.com/article/785774-overview](http://www.emedicine.medscape.com/article/785774-overview)  
[www.idsociety.org](http://www.idsociety.org)  
[www.seimc.org](http://www.seimc.org)  
[www.who.int/topics/typhoid\\_fever/es/index.html](http://www.who.int/topics/typhoid_fever/es/index.html)