

# Salmonelosis, 2a. parte\*

Profesor Titular: Dr. Luis Guevara G.\*\*  
Fernando Aguilar Maytorena\*\*\*  
Erika de la Fuente Zuno\*\*\*  
Juan Ordorica Leñero\*\*\*

## Complicaciones

De seguir su curso normal, la infección debe terminar a fines de la cuarta semana. Aunque no todos los autores están de acuerdo, se dice que el uso del cloranfenicol ha disminuido en cierto grado el número de complicaciones que se presentan durante la fiebre tifoidea. También es importante mencionar que las complicaciones se pueden presentar sin que exista una relación directa entre la severidad del cuadro y las posibles complicaciones.

Una de las complicaciones más frecuentes es la hemorragia intestinal. Esta puede presentarse como sangre oculta en heces o como hemorragia franca (enterorragia), la cual es muy rara, manifestándose por la caída en la tensión arterial y en la temperatura. Esta complicación ocurre generalmente durante la segunda o tercera semana y es debida a la erosión que se produce en la mucosa intestinal por hiperplasia y necrosis de las placas de Peyer.

Otra complicación frecuente es la perforación intestinal, la cual es más grave que la anterior y tiene un alto índice de mortalidad, pues produce lo que se conoce como peritonitis fecal. También se produce alrededor de la segunda o tercera semana y está producida porque los procesos patológicos del intestino (hiperplasia, necrosis, úlceras)

pueden abarcar más allá de la submucosa y muscular, produciéndose así una perforación.

Las complicaciones neuropsiquiátricas también son frecuentes (aunque no en todos los países, siendo más frecuente en la India) y son muy variados llendo desde estados de conducta alterados hasta encontrar delirio, convulsiones, meningismo y alteraciones del electroencefalograma caracterizado por ondas lentas. Cuando estos síntomas son muy acentuados pueden causar la muerte. La causa de estas complicaciones se ha tratado de atribuir a un probable mecanismo inmunológico, pues se ha observado una "desmielinización leucoencefálica periveno-sa" como sucede en otras infecciones encefálicas y que tienen origen inmunológico.

Otras complicaciones pueden ser debidas a que los bacilos entran a la circulación y pueden alojarse en cualquier órgano de la economía, pudiendo llegar a producir una lesión supurativa en meninges, cartílagos, periostio, riñones y pulmones (aunque generalmente se encuentra asociado a un neumococo), y muchas otras lesiones que pueden ser muy graves y aun causarle la muerte al sujeto.

También dentro de las complicaciones se incluyen las recaídas, que se pueden presentar del 5 al 10% a pesar de que contamos con el cloranfenicol; antes eran un poco más frecuentes. Cuando se ha empezado la terapéutica con cloranfenicol o ampicilina, la recaída generalmente es más leve que la primoinfección. Ocurren en un lapso después de dos semanas de haberse negativizado los hemocultivos, los que se vuelven a hacer positivos.

La última de las complicaciones importantes es la de los portadores crónicos, la cual ocurre en un 3 por ciento de los pacien-

\*La primera parte de este artículo apareció en el número de mayo de 1981 de la Revista de la Facultad de Medicina, UNAM.

\*\*I.N.N. "Salvador Zubirán".

\*\*\*Alumnos del curso de Clínica de Gastroenterología 4A. Fac. de Medicina, UNAM.

tes que han padecido fiebre tifoidea. La infección se localiza generalmente en la vesícula biliar, y para que se consideren portadores crónicos deben eliminar bacilos por heces un año después de haber padecido la enfermedad. Es importante que un 30 por ciento de los sujetos que han enfermado de fiebre tifoidea, a los tres meses siguen eliminando bacterias por las heces, pero la mayoría al cabo de unas semanas más dejan de eliminar los bacilos. Esto es importante pues no debemos de precipitarnos dando antibióticos para combatir este estado de portador intestinal convaleciente transitorio. Lo que se debe de hacer es únicamente monitorear de cerca al sujeto.

Los portadores crónicos son sujetos que están asintomáticos aunque se han descrito cuadros de colecistitis aguda. Es más frecuente en adultos, y de éstos 3:1 en mujeres. Dentro de los factores que se han evocado para la aparición de portadores crónicos, están el de padecer antes de la fiebre tifoidea cálculos biliares, pero esto no ha sido totalmente comprobado. Lo que se ha visto últimamente es que los sujetos que cursan con un estado de portador crónico tienen una disminución de su IgM y que quizá esta deficiencia les impida erradicar por completo al bacilo.<sup>7</sup>

Por otra parte, el estado de portador crónico merece una consideración más que es que el sujeto debe tener una inmunidad en la mucosa intestinal (la cual no se conoce hasta la fecha) pues a pesar de que elimina constantemente bacilos por el tracto intestinal no le produce la menor alteración ni da sintomatología alguna.<sup>7</sup>

### G. Patología de fiebre tifoidea y paratifoidea.

Al igual que en la fisiopatología, la patología producida por *S. typhi* y por *S. paratyphi* son prácticamente iguales, por lo que no se hará mención a la segunda.

Los primeros cambios significativos por una infección por *S. typhi* ocurren alrededor de 7 a 10 días, los cuales van a estar principalmente localizados en intestino delgado

(íleon) y colon (ciego). Posteriormente, después de las oleadas de bacilos por el torrente circulatorio, vamos a tener hiperplasia del S.R.E. (nódulos, bazo, células de Kupffer, elementos reticulares, médula ósea), así como lesiones bien localizadas en otros órganos.

En el intestino, como ya mencionamos, es donde comienzan los primeros cambios significativos (7-10 días) en donde lo primero que vamos a observar es una inflamación de las placas de Peyer y de algunos folículos linfáticos a nivel del ciego que pueden llegar a tener tal inflamación que protruden hacia la luz del intestino en forma de botones. También los nódulos linfáticos del mesenterio los vamos a encontrar hiperplásicos, pudiendo aislar a *S. typhi* de ellos.

Unos días después el cuadro intestinal se complica encontrando zonas de necrosis en las placas de Peyer y folículos linfáticos, produciéndose ulceraciones en la mucosa intestinal, encontrándose además una gran hipertrofia linfática.

Las úlceras que encontramos en el intestino delgado tienen una disposición y localización muy característica: están localizadas principalmente en el íleon y siguen la disposición paralela al eje mayor, característica de las placas de Peyer. En el colon se encuentran principalmente en el ciego y siguen la disposición de los folículos linfáticos, siendo las úlceras más pequeñas y puntiformes que las localizadas en el intestino delgado.

Microscópicamente vamos a encontrar que en la lesión inflamatoria no hay linfocitos polimorfonucleares, siendo esto característico de los procesos inflamatorios producidos por *S. typhi*. Las células que vamos a encontrar y que van a predominar en las lesiones inflamatorias son monocitos grandes (macrófagos) muy parecidos a los sanguíneos; son muy abundantes, tanto en la base como en los márgenes de las úlceras y lesiones localizadas. También se encuentra linfocitos y células plasmáticas pero en menor número.

**Fig. 12.** Esplenomegalia y esplenitis en fiebre tifoidea.



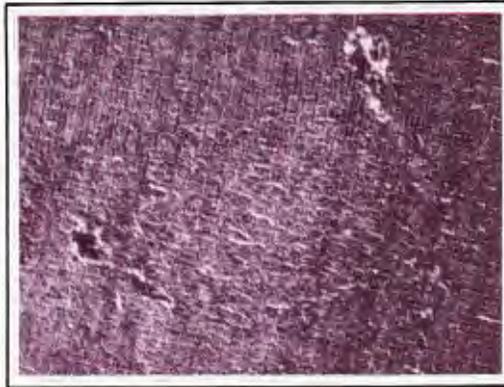
Es importante mencionar que cuando las úlceras sanan prácticamente no dejan cicatriz, lo que es muy importante porque cuando las úlceras curan no se producen zonas estenóticas en el intestino que pudiesen complicar el cuadro.

En ocasiones estas úlceras no sanan como sería lo esperado y aun se complican más, pudiendo llegar a perforarse (generalmente en el íleon terminal) produciendo una peritonitis fecal, la cual es muy grave pues la reacción inflamatoria va a estar provocada por una infinidad de bacterias que normalmente viven en el colon, siendo generalmente mortal. Otra causa de peritonitis puede ocurrir por la perforación de un nódulo linfático mesentérico produciéndose la llamada peritonitis tífosa, menos peligrosa que la anterior.

Una consideración importante es que junto con la hiperplasia que se produce del S.R.E. y de los órganos que responden en mayor grado a las infecciones (bazo, médula ósea, etc.) también existe una mayor actividad fagocitaria de estas células como mecanismo de defensa, para poder erradicar a la bacteria. Esto se ha demostrado con estudios en voluntarios utilizando albúmina marcada con yodo radiactivo.

Los nódulos linfáticos exhiben también hiperplasia con focos de necrosis que pueden extenderse unos cuantos milímetros de diámetro. Vamos a encontrar también una

**Fig. 13.** Nódulo tifoideo en hígado (HE X40).



ligera proliferación de las células sinusoidales y los sinusoides repletos de macrófagos, como sucede en las úlceras intestinales. Esta lesión es casi patognomónica de la fiebre tifoidea.

En el bazo se encuentra generalmente crecimiento del órgano, pesando 500 gramos o más, y esto se demuestra pues la cápsula se encuentra muy tensa y el parénquima muy suave. Se encuentra también inflamado. Macroscópicamente lo vamos a encontrar de color rojo cereza, dato que se comprueba microscópicamente al observar la hiperhemia existente. También hay hiperplasia, especialmente de la pulpa roja, y focos necróticos, al igual que en los nódulos linfáticos mesentéricos.

El hígado también se encuentra inflamado y aumentado de tamaño, evidenciado por lo tenso de su cápsula, así como por los bordes redondeados que presenta. Microscópicamente se encuentra degeneración parenquimatosa con necrosis focales, lo que es un hallazgo típico de la *S. typhi*. La distribución de estos focos necróticos no guarda ninguna relación con la arquitectura del hígado; esto es, pueden ser perilobulares, junto a la vena central, otros, adyacentes a esta vena, etc. La causa de estos focos necróticos ha sido atribuida a varios factores: uno de ellos es la gran agregación de macrófagos provenientes del intestino por la circulación portal y que al acumularse en los pequeños

vasos sanguíneos (vénulas portales intrahepáticas) van a comprimir al parénquima contribuyendo así a la necrosis de algunos hepatocitos. Los otros dos factores que se han considerado son un efecto tóxico (producido por productos bacterianos) e isquemia. Siendo pues que la necrosis no es ni la lesión primaria ni lo más sobresaliente, y tampoco específica del hígado, a esta lesión se le conoce como nódulo tifoideo.

El corazón y el riñón se van a encontrar inflamados y con algunas manifestaciones de intoxicación. En el corazón ésto nos va a dar como manifestación clínica bradicardia. En el riñón además podemos llegar a encontrar microscópicamente datos de un síndrome de coagulación intravascular diseminada, principalmente localizados en la circulación capilar. También se han reportado casos de glomerulonefritis por depósito de complejos inmunes de IgG y antígeno Vi en la pared de los glomérulos.

En los músculos se ha descrito una lesión que no se sabe por qué se produce y es la llamada degeneración serosa de Zenker que puede llegar a ser tan acentuada que se han descrito casos de ruptura de músculos, siendo los más afectados los músculos estriados que más se utilizan (diafragma y rectos abdominales). Es importante tener en mente esta lesión muscular, pues en caso de ruptura de los rectos abdominales se puede confundir con un cuadro de abdomen agudo por perforación intestinal.

A nivel del sistema nervioso central la única alteración anatomopatológica que se ha podido encontrar es la desmielinización leucoencefálica perivenosa, lesión que como ya se mencionó, se piensa que tiene un origen inmunológico.

Debido a la bacteremia que se produce durante el curso de la fiebre tifoidea, se pueden encontrar lesiones supurativas en diferentes órganos, como son: riñón, tracto biliar, meninges, hueso, corazón, articulaciones, pulmones, sangre, etc., con los trastornos y signos en particular según la localización de la lesión.

Probablemente de las lesiones supurativas que mayor importancia tienen es la que se localiza en la vesícula biliar, ya que esto puede condicionar la existencia de un estado de portador crónico. La lesión supurativa generalmente no produce sintomatología, sin embargo, la inflamación producida puede ser tan intensa que se puede presentar una colecistitis aguda. Se ha observado que los pacientes que se vuelven portadores crónicos generalmente tienen una enfermedad preexistente en la vesícula biliar, que los predispone a ser portadores crónicos.

#### H. Cuadro clínico de fiebre tifoidea.

Haciendo alusión a los cuadros clínicos que pueden presentarse en infección salmonelósica, empezaremos por hablar de la fiebre entérica o fiebre tifoidea.

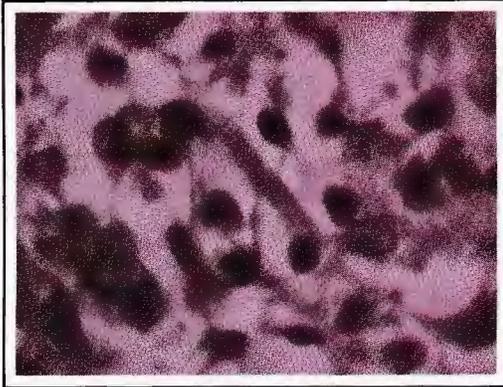
La definición de fiebre tifoidea corresponde a una enfermedad aguda, frecuentemente grave, causada por *S. typhi*, caracterizada por fiebre, cefalea, apatía, tos, posturación, esplenomegalia, exantema máculo-papulosa y leucopenia. La fiebre tifoidea constituye el ejemplo clásico de fiebre intestinal causada por salmonelas, la cual se contrae por la ingestión de alimentos y agua contaminados.

Su periodo de incubación es de aproximadamente 7 a 14 días, y suele variar entre 5 días y 5 semanas. La duración de la enfermedad en un caso medio, no tratado, es de unas 4 semanas.

El comienzo suele ser gradual, con malestar, anorexia, letargia, cefalea, molestias y dolores generales y fiebre. Esta última aumenta a menudo gradualmente y se acompaña de bradicardia relativa.

Durante la primera semana hay una fiebre remitente que aumenta poco a poco. Un síntoma notable en casi todos los casos es la cefalea continua y sorda. Las dos terceras partes aproximadamente de los pacientes tienen tos no productiva y el 10 por ciento presenta epistaxis. La mayor parte de los enfermos tienen molestias como dolores abdominales bajos y sordos. Es frecuente el estreñimiento más que la diarrea que sólo se

**Fig. 14.** Acercamiento a X 1000 del nódulo anterior, en el cual se observa gran cantidad de macrófagos y linfocitos.



**Fig. 15.** Colecistitis crónica litiasíca, lesión que se observa frecuentemente en el estado de portador crónico.



observa en el 20% de los pacientes. Los signos físicos varían según la etapa, y durante la primera semana lo único que se observa es fiebre y ligera hipersensibilidad abdominal.

Durante la segunda semana la temperatura muestra menor tendencia a ser remitente, variando entre .5 y 1.5 grados, siendo mayor por las tardes, y muchas veces se conserva alrededor de 40°C constantemente. Durante esta fase los pacientes suelen estar muy graves con gran debilidad, molestias y distensión abdominal. Es manifiesto el estado de torpeza mental y es posible el delirio. La diarrea es más frecuente durante la segunda semana que en la primera y las heces pueden contener sangre. En la segunda y tercera semana pueden presentarse signos característicos de fiebre tifoidea. El paciente tiene aspecto grave, con cara letárgica de torpeza e inexpresividad. Como ya mencionamos, el estado mental puede estar entre amplios límites, desde la normalidad hasta la confusión mental crónica y el delirio. El pulso no suele ser tan rápido como correspondería a la temperatura; puede haber estertores o roncus como manifestación de bronquitis. La mayor parte de los pacientes tienen ligera hipersensibilidad abdominal, particularmente intensa en el lado derecho y parte alta del abdomen. La distensión abdominal pue-

de ser muy intensa. Se palpa un bazo blando en las tres cuartas partes de los pacientes. Las lesiones cutáneas máculo-papulosa aparecen durante al segunda y tercera semanas de la enfermedad en el 80 a 90 por ciento de los pacientes. Estas "manchas rosadas" tienen de 2 a 5 mm de diámetro que palidecen con la dígitopresión; se localizan predominantemente en la parte alta del abdomen y anterior del tórax y son dispersas; generalmente su número no es mayor de 20. Las lesiones cutáneas duran de 2 a 4 días y desaparecen aunque puede haber nuevos brotes.

A medida que la enfermedad entra en la tercera semana el paciente sigue febril, cada vez más agotado y débil. El enfermo sin complicaciones suele empezar a mejorar durante la tercera o cuarta semana. La fiebre desaparece habitualmente y puede normalizarse al término de la cuarta semana. Los signos de la enfermedad cederán cuando disminuya la fiebre.

La convalecencia es lenta, suele necesitarse un mes o más para recuperar un estado normal. La enfermedad puede ser ligera y durar solo una semana o prolongarse con fiebre hasta por dos meses. Durante los últimos periodos de la enfermedad pueden producirse algunas complicaciones de las cuales hablaremos más tarde.

## Complicaciones

Las dos grandes complicaciones más importantes son la hemorragia y perforación intestinales, que se encuentran más frecuentemente durante la segunda y tercera semanas de la enfermedad. La hemorragia macroscópica se encuentra entre el 10 y 20 por ciento de los pacientes, siendo más frecuente la sangre oculta en heces (guayaco +). En algunos casos hay perforaciones intestinales que generalmente son en partes bajas.

Los primeros signos de hemorragia o perforación son: brusca caída de temperatura y aumento de frecuencia en el pulso y pueden en la perforación darnos signos de peritonitis y la temperatura alcanza valores febriles nuevamente. El dolor casi siempre es en el cuadrante superior derecho; hay tromboflebitis de la vena femoral, neumonía y colecistitis en menor proporción de pacientes. Se encuentra peristaltismo de lucha en algunas ocasiones, y en menos de la mitad se encuentra rigidez de la pared abdominal. La demostración de gas libre por debajo del diafragma es sugerente de diagnóstico de perforación. En el caso de confusión mental o delirio puede agravarse con disturbios en la conducta, convulsiones y movimientos anormales de la cara. Algunas veces durante la convalecencia se presenta algún tipo de esquizofrenia; en casos graves se puede tener meningitis cursando con parkinsonismo. El electroencefalograma en casos de fiebre tifoidea complicada está alterado por la encefalopatía. En casos más raros se complica en epilepsia focal y polineuropatía. Es más común encontrar alteraciones hematológicas y renales tales como coagulación intravascular diseminada y síndrome nefrótico.

Otras complicaciones incluyen osteomielitis, alteraciones neuropsiquiátricas, meningitis e infección localizada de cualquier órgano. La alopecia era una secuela en fiebre tifoidea en la era anterior a los antibióticos. La frecuencia de los abortos aumenta cuando la tifoidea ocurre durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre. Quizá la complicación de mayor trascendencia epidemiológica es la colecistitis que por des-

gracia ocurre casi siempre en los casos crónicos siendo la fuente principal de diseminación.

Una o dos semanas después de la desaparición de la enfermedad puede repetirse con signos y síntomas similares a los trastornos iniciales, incluyendo a la bacteremia. La recaída ocurre en 8 a 10 por ciento de los pacientes que no reciben tratamiento antimicrobiano y de 10 a 20% en los que reciben cloranfenicol en Estados Unidos (probablemente porque se utilizan en las primeras etapas de la enfermedad y disminuye la respuesta inmune del huésped). La recaída suele ser más leve pero puede ser intensa e incluso mortal. Sus manifestaciones pueden durar hasta tres semanas.

El cuadro clínico que se presenta en una infección por *S. paratyphi* es similar al producido por *S. typhi*, siendo menos grave y con un periodo de incubación más corto (de 1 a 10 días). En la fase inicial se produce una bacteremia y se presenta fiebre que dura aproximadamente de 1 a 3 semanas, y la manifestación de manchas rosadas es menos frecuente y de menor magnitud. La fiebre paratifoidea a veces va precedida de manifestaciones gastrointestinales.

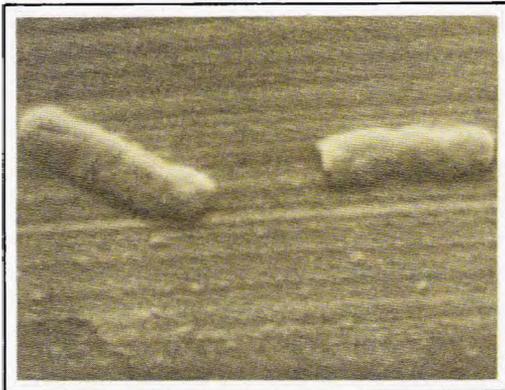
### I. Diagnóstico de fiebre tifoidea.

Datos para el diagnóstico de laboratorio:

Durante la enfermedad se desarrolla una anemia normocrómica que puede estar agravada por pérdidas de sangre con las heces. A menudo se observa leucopenia caracterizada por disminución relativa del número de leucocitos polimorfonucleares y ausencia de eosinófilos. Es frecuente la trombocitopenia, la albuminuria, sobre todo esta última durante el periodo febril de la enfermedad. Las heces muchas veces dan reacción positiva de sangre oculta, durante la tercera y cuarta semanas de la enfermedad.

El diagnóstico de una infección por salmonelas se lleva a cabo aislando al microorganismo a partir de sangre, médula ósea, heces, orina, mucosas y manchas rosadas. El aislamiento de este microorganismo a partir de la sangre o de la orina indica que

**Fig. 16.** Electromicrofotografía de barrido (X 10,000) de salmonelas (tomado de Klaines, Q.S., Agents of Bacterial Disease, 1973).



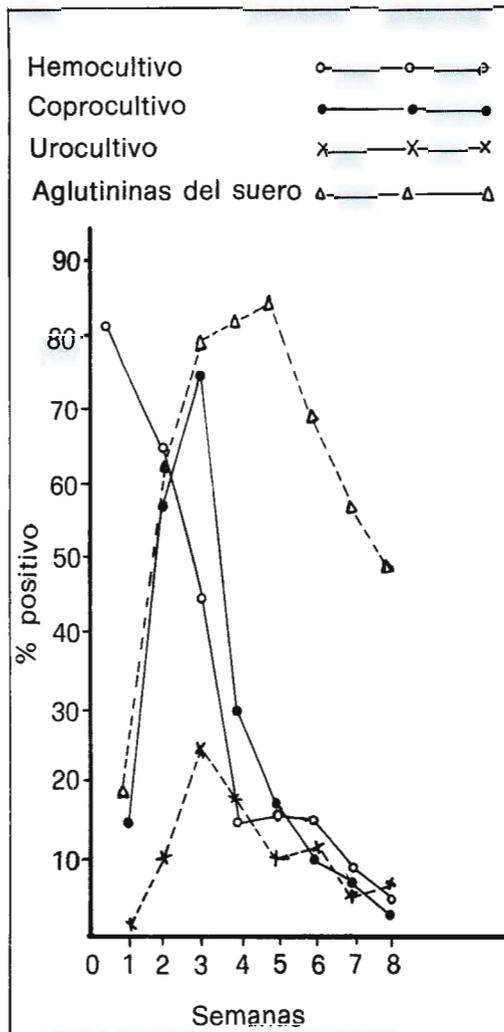
se produjo una invasión hística permitiendo así establecer el diagnóstico; en cambio, el aislamiento de *S. typhi* de heces no permite determinar que estos microorganismos sean los causantes de la enfermedad, pudiendo ser solo portadores algunos de los pacientes.

En la gráfica 1 se muestra la frecuencia relativa con que son positivos durante el curso de la fiebre tifoidea los cultivos de sangre, orina, heces y las pruebas de aglutinación.

La demostración de una elevación significativa en el título de anticuerpos frente a los microorganismos específicos aislados a partir del paciente, resulta útil para confirmar el diagnóstico. La práctica de hemocultivo es importante durante la primera semana de la enfermedad. Puede aislarse *S. typhi* de sangre en el 90 por ciento aproximadamente de los pacientes durante la primera semana de la enfermedad y en un 50 por ciento aproximadamente al término de la tercera. Los cultivos positivos son raros después de la cuarta semana.

Los bacilos tíficos pueden persistir en médula ósea después que los hemocultivos ya son negativos. *S. typhi* puede aislarse de las heces en cualquier etapa de la enfermedad, pero la máxima frecuencia de resultados positivos es durante la tercera semana y la quinta semana, cuando el 85% de los

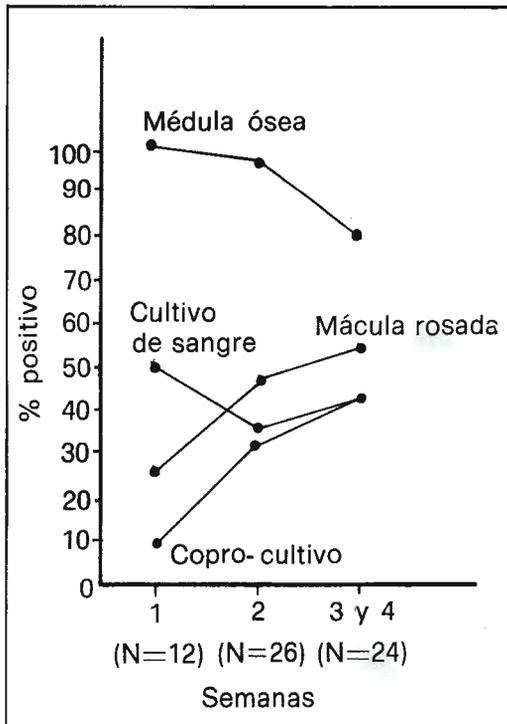
**Gráfica 1.** (de Morgan, H.R.: En Bacterial and Mycotic Infections of Man, Pág. 381. R.J. Dubos, ed. Lippincott, Filadelfia, 1958).



pacientes tienen cultivos positivos. Varios informes indican que pueden cultivarse bacilos de tifoidea de la orina en el 25% aproximadamente.

Hasta ahora hemos presentado los cultivos obtenidos en sujetos que no recibieron ninguna medicación previa. Pero en un estudio realizado en 62 pacientes con fiebre tifoidea de los cuales todos habían ingerido antibióticos previamente se encontró que *S. typhi* fue aislada en médula ósea en 56 pacientes (90% en contraste con el cultivo de sangre en que sólo fue aislado en 25

**Gráfica 2.** (Gilman, R.H. y cols., Relative Efficacy of Blood, Urine, Rectal Swab, Bone-Marrow, and Rose-Spot Cultures for Recovery of *Salmonella typhi* in Typhoid Fever, Lancet, Mayo 31, 1975.



pacientes, o sea del 40%), de las heces en 23 pacientes (37%), en orina en 4 pacientes (7%) y de las máculas rosadas en 24 pacientes (63%), de 38 pacientes que las presentaban. Esto nos indica que si sólo se toman muestras de sangre, heces y orina el diagnóstico etiológico no se hubiera realizado en 24 pacientes. Lo mismo, de estos 62 pacientes el cultivo que más duró positivo fue el de médula ósea.

Se presenta a continuación una gráfica de por ciento de cultivos positivos contra el número de semanas (Gráfica 2).

Esto nos sugiere hacer cultivo de médula ósea en pacientes en los cuales el antibiótico nos pueda cubrir la infección por *S. typhi*.

La frecuencia de cultivo en heces positivo empieza a disminuir rápidamente alrededor de la sexta semana de la enfermedad. Dos o tres meses después del comienzo se continúa

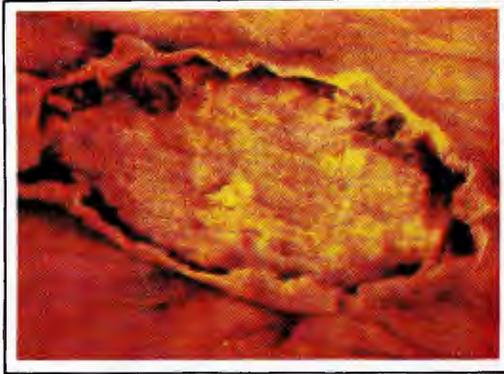
excretando bacilos en 5 a 10 por ciento de pacientes. Después de padecer salmonelosis el individuo se puede convertir en portador; en el caso de fiebre tifoidea alrededor de un 3 por ciento de los pacientes se convierten en portadores y continúan excretando en forma indefinida desde  $10^6$  hasta  $10^9$  bacilos tifoideos por gramo de heces. En general, el término de "portador entérico crónico" debe reservarse para el paciente que tiene cultivos de heces constantemente positivos con la misma especie de *Salmonella* durante uno o más años (puesto que se han reportado casos en que hay infección fuera de vías excretoras como ovario).

La reacción de Widal o reacción de aglutinación detecta el aumento en el título de aglutininas contra antígeno somático (O) y flagelar (H) de *S. typhi*, alcanzando un máximo durante la tercera semana de la enfermedad no tratada, en más del 90 por ciento de los casos. Esta reacción de aglutinación siempre debe subordinarse a la demostración directa mediante el cultivo del organismo causal. (Generalmente se consideran títulos positivos cuando se encuentran por arriba de 1:160).

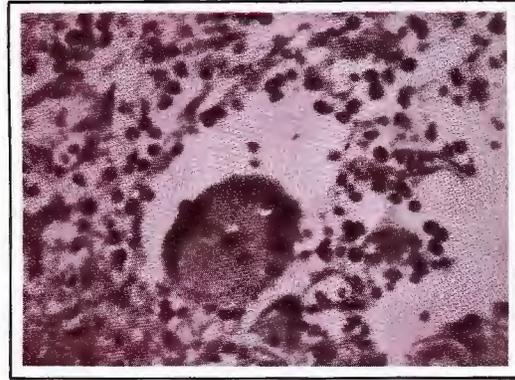
En algunos casos no aumentan las aglutininas durante la evolución de la fiebre tifoidea. En periodos de invasión activa en que el sujeto muestra fiebre característica en picos, los hemocultivos pueden ser positivos pero la reacción de Widal frecuentemente es negativa. Esto se debe a la diseminación septicémica de *Salmonella* y sus toxinas.

El uso de medio de contraste en rayos X en pacientes en que se sospecha fiebre tifoidea puede ser muy importante, sobre todo cuando no están presentes signos y síntomas característicos de esta enfermedad. Generalmente este es un estudio de elección para el intestino delgado, el cual ayuda a establecer el diagnóstico de fiebre tifoidea. En la mayoría de estudios de colon por enema bariado en pacientes con fiebre tifoidea se observa 1) un patrón nodular en el íleon, secundario a la inflamación de las placas de Peyer; 2) ulceración del íleon y del ciego; 3) peritonitis y ocasionalmente perfora-

**Fig. 17.** Ulcera intestinal tuberculosa.



**Fig. 18.** Granuloma intestinal por bacilo tuberculoso.



ción del intestino. El enema de bario efectuado en estos casos con subsecuente reflujo al íleon revela irregularidad y deformación del ciego con llenado irregular del apéndice cecal debido a la continuidad del órgano en un paciente estudiado.<sup>1</sup>

#### Diagnóstico diferencial

Cuando el aumento de anticuerpos se presenta sólo en contra del antígeno O se debe considerar la infección por otras salmonelas, que comparten antígenos somáticos similares. Como en las primeras etapas el paciente suele observarse muy afectado, fiebre alta, leucopenia y ningún signo localizado, el diagnóstico diferencial se debe hacer con infecciones generales por otras salmonelas, tuberculosis diseminada, paludismo, leptospirosis, brucelosis, shigelosis, tífus marino, tularemia, fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, bronquitis aguda, influenza o neumonía causada por virus o por *Mycoplasma pneumoniae*.

Las manifestaciones del sistema nervioso central pueden hacer sospechar meningitis o encefalitis. Algunas enfermedades no microbianas que se manifiestan por fiebre y molestias abdominales, como enfermedad de Hodgkin que puede confundirse con la tifoidea. El herpes labial es raro asociado a esta enfermedad, y su presencia debe hacernos pensar en otro diagnóstico. El curso nodular del íleon distal, la falta de estenosis

y la ausencia de irregularidades y fístulas ayudan a la exclusión de enfermedades granulomatosas como Crohn o tuberculosis.

El diagnóstico diferencial que debe realizarse más frecuentemente es con tuberculosis, la fase no estenótica de enteritis regional, amibiasis, actinomicosis, histoplasmosis, infecciones por yersinia, absceso apendicular y linfoma.

#### J. Tratamiento de la fiebre tifoidea y sus complicaciones.

El tratamiento de la fiebre tifoidea se hace a base de antimicrobianos. Hay varios antibióticos que tienen acción sobre esta bacteria siendo los principales el cloranfenicol, la ampicilina, el sulfametoxazol-trimetoprim y amoxicilina. Los antipiréticos convencionales (no narcóticos) no se utilizan debido a que la fiebre producida por la *S. typhi* no cede con su empleo.

El cloranfenicol es el antibiótico de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea. Es verdad que la respuesta al cloranfenicol es la más rápida, sin embargo de ninguna manera se puede considerar como dramática esta respuesta. Las mejoras subjetivas se pueden apreciar aproximadamente a las 48 horas de haber empezado la administración del cloranfenicol, pero la fiebre y otras manifestaciones de la enfermedad tardan de dos a cinco días en normalizarse. La bacteremia termina a una cuantas horas de

haberse empezado el tratamiento con este antibiótico.

La dosis de cloranfenicol que se recomienda administrar es de 60 mg por kilogramo de peso por día, dividida en tres o cuatro tomas, administrándose cada 6 u 8 horas, dependiendo de la presentación en que se encuentre el medicamento. Hay autores que recomiendan reducir la dosis a 30 mg por kilogramo por día en cuanto el sujeto se encuentra afebril en vez de continuar con la dosis de 60 mg/kg/día inicial durante dos semanas, siendo de esta manera menor la probabilidad de intoxicar al enfermo. Generalmente se da por vía oral, pero en caso de que el paciente tenga vómitos muy frecuentes también se puede administrar por vía intravenosa. Nunca se debe de administrar por vía intramuscular porque se puede presentar necrosis en el foco de aplicación.

Se ha reportado un fenómeno en ausencia de lesiones supurativas cuando se administra cloranfenicol, consistente en que los pacientes no responden clínicamente en 4 ó 5 días a pesar de que los cultivos se hayan negativizado. Esto ocurre en el 1 por ciento de los pacientes tratados con este medicamento, y de 5 a 9 por ciento en los tratados con ampicilina.

Se han reportado cepas resistentes al cloranfenicol (México, Inglaterra, Gales,<sup>8</sup>) cosa que llamó mucho la atención puesto que la mayoría de cepas de *Salmonella* respondían favorablemente al tratamiento con cloranfenicol, haciendo que se intensificara la búsqueda de otros antibióticos para el tratamiento de la fiebre tifoidea.

Otro de los medicamentos más usados en el tratamiento es la ampicilina. La dosis de este antibiótico es mayor a la dada de cloranfenicol, pues es de 80 mg por kilogramo de peso por día o de 6 gramos en pacientes adultos (al día) dividida en 6 tomas. Se ha visto que la administración de ampicilina con sulfametoxazol-trimetoprim actúa de manera sinergista acabando con el periodo febril más rápidamente que si se usaran cualquiera de los dos antibióticos solos. A pesar

de este efecto sinérgico que se observa al administrar estos antibióticos, la respuesta es más lenta y menos predecible que la que se obtiene con la administración del cloranfenicol.

Cuando por alguna razón no se puede administrar cloranfenicol, los medicamentos que se han utilizado con cierto éxito han sido la ampicilina, la amoxicilina, el sulfametoxazol-trimetoprim y en algunos países la furazolidina, que aunque es menos efectiva que las anteriores, en los países pobres debido a que es un medicamento muy barato, se usa con frecuencia.<sup>7</sup>

La administración de hormonas adrenales ha sido útil para terminar en cosa de horas con los estados de fiebre y toxemia agudas que se ven en algunos pacientes seriamente infectados y cuya vida se ve en peligro. La administración de los corticoesteroides se empieza al mismo tiempo que el tratamiento con antibiótico, comenzando con dosis de 50 mg de prednisona, la cual se va disminuyendo rápidamente para que al tercer o cuarto día se suspenda su administración. Los esteroides no han mostrado efectos tóxicos pero deben de ser manejados por una persona con cierta experiencia debido a que su uso irracional puede llegar a enmascarar una reacción o complicación más grave, como sería una perforación intestinal.

Cuando al paciente se le diagnostica fiebre tifoidea, como medida preventiva se le debe de cruzar sangre por si llegase a necesitarla. En el caso de una perforación intestinal, el tratamiento, a parte de ser con dosis altas de antibióticos, será principalmente quirúrgico, pero el riesgo de muerte es muy alto. Aparte de esta terapéutica se deberá instalar un tratamiento de mantenimiento y soporte que cualquier enfermo con un padecimiento de esta magnitud debe de tener.

Cuando se le ha diagnosticado un estado de portador crónico el tratamiento más adecuado se ha visto que es administrar ampicilina a dosis de 6 gramos dividida en cuatro tomas durante, por lo menos, seis semanas. Además, se deberá practicar una colecisto-

grafía para demostrar la posible existencia de cálculos biliares. De encontrar éstos el tratamiento a seguir es la colecistectomía. Algunos autores sugieren que antes de practicar la intervención quirúrgica se debe de "enfriar" la infección en la vesícula y proseguir con el tratamiento de antibiótico por dos o tres semanas a las dosis ya mencionadas. Sin embargo, actualmente otros autores no creen necesaria esta medida.

Cuando se presentan infecciones localizadas en meninges, hueso, articulaciones, etc. se recomienda que el tratamiento con cloranfenicol se prolongue durante tres o cuatro semanas, así como administrar al mismo tiempo otros antibióticos para lograr la erradicación de la bacteria por completo, aunque ésto no es fácil y se puede llevar mucho tiempo.

#### **K. Fisiopatología y patología de enteritis salmonelósica.**

La enteritis por salmonelas puede ser producida por cualquier especie de estas bacterias, excluyendo a *S. typhi* y *S. paratyphi*.

Se conoce con el nombre de enteritis pues la reacción inflamatoria está localizada principalmente en el intestino delgado, aunque actualmente se sabe que porciones del recto y sigmoides pueden estar involucradas.

El cuadro clásico de una enteritis salmonelósica tiene un periodo de incubación de 12 a 24 horas, y si no tiene complicaciones, se resuelve al cabo de unas 48 horas. La complicación consiste en que cualquier salmonela puede entrar al torrente circulatorio y entonces producir un síndrome parecido al de la fiebre tifoidea.

Para que se produzca una enteritis es necesario ingerir un número de bacterias, que se estima en  $10^5$  como dosis infectante al 90 por ciento, dependiendo de los mismos factores ya mencionados en la fisiopatología de la fiebre tifoidea, por lo que no es un dato definitivo.

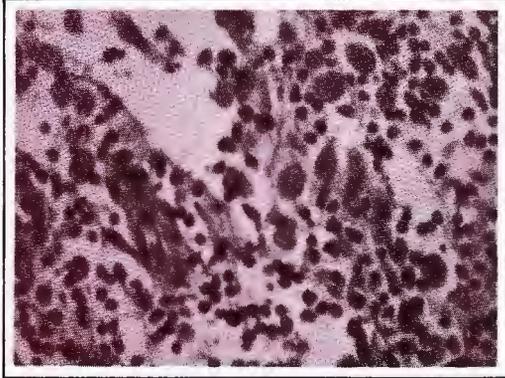
El cuadro clínico es el de una enteritis con diarrea, cólicos, flatulencia, distensión abdominal, dolor, etc., siendo producido por dos mecanismos:

1) El de invasividad de la salmonela sobre la mucosa intestinal, la cual se ha visto qué se puede producir de dos maneras. Como resultado de la irritación de la mucosa intestinal por la penetración de los bacilos se va a producir parte de la secreción de líquidos y electrólitos.

El primer mecanismo de invasividad que se ha visto con ayuda del microscopio electrónico consiste en que la bacteria se aproxima a la microvellosidad a una distancia de 35 nanómetros y empieza a producir la degeneración de la microvellosidad, y conforme sigue avanzando se forma una vacuola en el citoplasma apical produciéndose así la entrada de la bacteria al interior de la microvellosidad. En el otro mecanismo observado existe una evaginación de la microvellosidad (de la superficie luminal del epitelio), observándose después de la penetración de la bacteria por cualquiera de las dos formas antes descritas, una vacuola de estructura similar a la membrana de las células epiteliales que rodea a la bacteria. Lo que no se ha podido ver es el cómo se realiza el paso a través de la lámina basal del epitelio a la lámina propia de la mucosa y de aquí a la circulación por medio de los vasos que allí existen. Tampoco se ha podido observar la fagocitosis intraluminal de las bacterias y posteriormente su transporte a través de la mucosa del intestino hacia la lámina propia del mismo.

2) El segundo mecanismo es el de la existencia de una endotoxina. Esto surgió porque muchos investigadores no creían que la inflamación produjera la diarrea tan acuosa y abundante que se ve durante la enteritis por sí sola, y para demostrar esto se han hecho experimentos en animales administrándoles grandes cantidades de indometacina y/o mostaza de nitrógeno para depletar al intestino de polimorfonucleares y por lo tanto disminuir la reacción inflamatoria. Los resultados fueron que sí disminuía la diarrea pero no completamente, pensando en la existencia de una enterotoxina parecida a la del cólera. En 1976, Sandofur y Peterson

**Fig. 19.** Enteritis amibiana con presencia de trofozoitos.



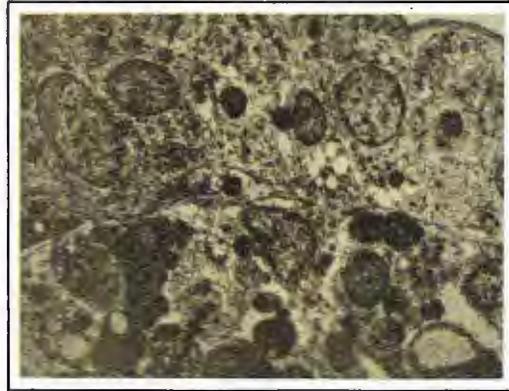
demonstraron dos factores activos por medio de la prueba en piel de conejo (prueba que ha sido demostrada para la toxina colérica y otras, que si no son iguales a las que producen la diarrea son muy parecidas). Uno de esos factores es un factor termoestable que actúa rápidamente con reacción positiva al cabo de una hora. De este factor ya no se ha vuelto a publicar nada. El otro factor es termolábil (como el del cólera) que actúa a las 18-24 horas y que es neutralizado por el anticuerpo contra la toxina colérica, el cual actúa activando a la adenilciclase directamente, inhibiendo así la absorción de sodio y favoreciendo la excreción de cloruros.

Giannella y colaboradores, consideran que la salmonela muy probablemente no tiene una enterotoxina clásica (actuando directamente sobre la adenilciclase), pero tal vez existe un mecanismo que actúa indirectamente sobre esta enzima y que probablemente este mecanismo está mediado por las prostaglandinas.

Actualmente se piensa en que existe una acción inflamatoria directa y alguna toxina que sean las encargadas de producir la diarrea en la enteritis salmonelósica.<sup>12</sup>

Algo importante es que los mecanismos celulares y humorales circulantes en el organismo no parecen proteger al huésped de una enterocolitis directamente. Esto es, lo protegen indirectamente evitando que se

**Fig. 20.** Gastroenteritis salmonelósica. Se identifican cuerpos citoplasmáticos densos (flechas angostas). Se observan bacterias fagocitadas dentro de los neutrófilos y macrófagos en la lámina propia (flechas anchas). (X 2,500; tomado de Youmans, 1975).



produzca un síndrome parecido al de la fiebre tifoidea o que éste sea muy leve, y evitando también el posible estado de portador crónico.

### Patología

La lesión de la enteritis es un granuloma en el que primordialmente se encuentran polimorfonucleares en el sitio de la inflamación así como otras células. Esto se puede ver tanto en la mucosa intestinal inflamada como en las heces acuosas en las que fácilmente se observan los polimorfonucleares. Esto es característico de todas las enteritis producidas por bacterias. Esta es una característica diferencial importante de la lesión producida por el bacilo tifoideo, en la cual no se encuentran polimorfonucleares en los sitios de lesión.

### L. Cuadro clínico de gastroenterocolitis salmonelósica.

Otro tipo de cuadro clínico que se puede presentar en infección por salmonelas es la gastroenterocolitis, producida por salmonelas distintas de *S. typhi* y *S. paratyphi*.

La enfermedad queda confinada fundamentalmente al tubo digestivo. Es conse-

cuencia del consumo de alimentos contaminados, y los síntomas empiezan tras una incubación de 8 a 48 horas.

El comienzo es generalmente repentino con cefalea, escalofríos y dolor abdominal tipo cólico seguidos de fiebre de 38 a 39°C, náusea, vómito y diarrea, que a veces es con moco o sangre y suele ser persistente en 5 a 12 por ciento de los casos. Los agentes patógenos penetran a la mucosa intestinal sin ulcerarla ni destruirla, siendo la lesión limitada a mucosa intestinal. Los síntomas suelen ceder en 2 a 5 días. Los hemocultivos son raramente positivos pero los organismos causales pueden cultivarse a partir de heces, siendo el más frecuente en Estados Unidos *S. typhimurium*. Estos tipos de *Salmonella* producen reacción inflamatoria por polimorfonucleares. Es muy útil en los pacientes con diarrea aguda infecciosa el estudio microscópico de heces con especial atención a leucocitos, dado que el vibrión colérico (erradicado en México) y algunas cepas toxigénicas de *E. coli* se encuentran ausentes de leucocitos, y con respecto a *S. typhi* o *paratyphi* la leucocitosis en estos casos es mononuclear.

La diarrea es pasajera y no dura más de 24 horas, y la evacuación líquida no es mayor de 5 a 20 veces en 24 horas, aunque no es raro el tenesmo rectal.

En lactantes con gastroenterocolitis es más grave por encontrar mayor vómito, mayor diarrea y por tanto mayor desequilibrio hidroelectrolítico, aunque la *Salmonella* es raro que sea el agente causal en las gastroenterocolitis de niños menores de dos años.

La recuperación suele ser sin incidentes.

Este cuadro puede ser muy variable, hasta en una población infectada por el mismo agente. Algunos enfermos tienen trastornos ligeros, afebriles, con unas pocas deposiciones sueltas; otros con fiebres muy altas y con deposiciones líquidas en números de 30 a 40 al día. El dolor abdominal puede ser muy fuerte, localizado y acompañado de hipersensibilidad, de signo de rebote positivo, haciendo sospechar apendicitis u otros

procesos intraabdominales agudos.

Los síntomas pueden persistir hasta por dos semanas y el germen causal puede aislarse en casi todos los paciente en el proceso agudo en heces; dos semanas después en el 50 por ciento y cuatro semanas después en el 15 por ciento.

Un tercer cuadro clínico puede ser la septicemia por salmonelas, la cual se caracteriza por la existencia de fiebre remitente y bacteremia sin que, en general, haya afección aparente al tubo digestivo. La fiebre se acompaña de escalofríos, anorexia y pérdida de peso. No se observan signos característicos de fiebre tifoidea o paratifoidea. Los cultivos de heces son negativos a pesar de su presencia en la sangre.

Una forma de septicemia muy grave y prolongada ha sido descrita en Sudamérica y Medio Oriente en pacientes con esquistosomiasis.

También se pueden encontrar infecciones localizadas por salmonelas con formación de lesiones supurativas o abscesos en cualquier lugar de la economía, como pericarditis, bronconeumonía, empiema, endocarditis, pielonefritis osteomielitis, artritis y colecistitis. La meningitis es una manifestación focal más frecuente en el recién nacido y en los lactantes más que en el adulto.

Los pacientes con infección localizada suelen presentar una leucocitosis hasta de 20,000 a 30,000 por mm<sup>3</sup> de sangre, con aumento en los polimorfonucleares. La septicemia prolongada de este tipo es producida en general por *S. choleraesuis*.

#### **M. Diagnóstico de infecciones por salmonelas (diferentes de *S. typhi* y *paratyphi*).**

El diagnóstico de estas enfermedades se lleva a cabo mediante la demostración del agente causal. En caso de gastroenterocolitis se puede aislar o cultivar de heces. En infecciones localizadas se aísla de los órganos afectados, o en el caso de septicemia de sangre.

En la citología hemática se encuentra leucocitosis alta, con predominio de polimorfonucleares, a diferencia de lo que se pre-

senta en fiebre entérica, en donde hay predominio mononuclear.

Además ya que son enfermedades localizadas, se pueden llevar a cabo estudios diagnósticos específicos para demostrar alteraciones en los órganos afectados.

#### N. Tratamiento de gastroenteritis salmonelósica.

Para al gastroenteritis salmonelósica no está indicado dar ningún antibiótico, pues se ha visto que no sólo no acortan el periodo de excreción del bacilo, sino que por el contrario, lo alargan. Lo que es indispensable es mantener al paciente bien hidratado y con control de sus electrólitos séricos, pues por las diarreas tan copiosas son pacientes que tienden a deshidratarse y a presentar trastornos hidroelectrolíticos. El tratamiento a seguir es entonces a base de soluciones parenterales con la cantidad necesaria de electrólitos para reponer los perdidos.

Algunos autores<sup>12</sup> han sugerido la administración de atropina-codeína y otros anti-espasmódicos para evitarle al paciente las molestias producidas por los cólicos tan fuertes que llegan a presentar. No todos los autores están de acuerdo con esta medida terapéutica debido a que el cuadro agudo no dura más de 48 horas.

#### O. Bibliografía.

##### I. Bibliografía General.

- Anderson, W. y Kissane, J.; "Pathology"; 7a. edición; Ed. Mosby; 1977; pp. 396-400.
- Beeson, P.B., McDermott, W. y Wyngaarden, J.B.: "Cecil, Textbook of Medicine"; 15a. edición; Ed. Saunders Company; Filadelfia, Fa., E.U.A.; 1979; pp. 446-452.
- Bruesh, Th.; "Tratado de Patología Médica"; 1a. edición; Ed. Labor, S.A.; Barcelona, 1933; pp. 369-380.
- Correa, p., Arista, J., Pérez Tamayo, R.; "Texto de Patología"; 2a. edición; Ed. La Prensa Médica Mexicana; México, D.F., 1975; pp. 171-173.
- Dubos, R.J.; "Bacterial and Mycotic Infections of Man"; 3a. edición; Ed. Lippicott Company; Filadelfia, Fa, E.U.A.; 1958; pp. 375-388.
- Isselbacher, K.J., Adams, R.D., Braunwald, E., Petersdorf, R.G. y Wilson, J.D.; "Harrison's Principles of Internal Medicine"; 9a. edición; Ed. Mcgraw-Hill Book Company; E.U.A.; 1980; pp. 641-648.
- Junich, H. y Hersh, T.; "Diarreas, Diagnóstico y

- Tratamiento"; Librería de Medicina; México, D.F.; 1978; pp. 157-165.
- Robins, S.; "Patología Estructural y Funcional"; 1a. edición; Ed. Interamericana; México, D.F.; 1975; pp. 387-391.
- Sodeman, W. y Sodeman, W.; "Pathologic Physiology, Mecanisms of Disease"; 5a. edición; Ed. Saunders Company; Filadelfia, Fa, E.U.A.; 1973; pp. 493-495.
- Youmans, G.P.; "The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases"; Ed. Saunders Company; Filadelfia, Fa., E.U.A.; 1975; pp. 483-494.

##### II: Bibliografía de Artículos Revisados.

1. Beneventano, T.C. y Lynch, J.J.; "Typhoid Fever. An Unusual Radiographic Presentation with Appendicitis"; Am. Jour. Gastr.; Vol. 73; pp. 168-173; 1980.
2. Berm, Y. y Watson, D.W.; "Biologically Active Endotoxins from *Salmonella* Mutants Deficient in O- and Rpolysaccharides and Heptose"; Jour. Bact.; Vol. 94, No. 5; pp. 1320-1326; Nov. 1967.
3. Butler, T.H. y cols.; "Typhoid Fever. Studies of Blood Coagulation, Bacteremia and Endotoxemia"; Arch. Int. Med.; Vol. 138; marzo, 1978.
4. Collins, F.M.; "Mucosal Defenses against *Salmonella* Infection in the Mouse"; Jour. Infec. Dis.; Vol. 139, No. 5; pp. 503-510; mayo, 1979.
5. Gosset, G. y cols.; "Gastroenteritis Epidémica Institucional por *Salmonella enteritidis* var. Worthington en 1976"; Bol. Méd. Hosp. Infan.; Vol. 36, No. 1; Enero-febrero, 1979.
6. Hochandel, J. y Keller, K.E.; "Protective Effects od Passively Transferred Immune T- or B-Lymphocytes in Mice Infected with *Salmonella typhimurium*"; Jour. Infec. Dis.; Vol. 135, No. 5; pp. 813-823; mayo, 1977.
7. Hornick, R.B. y cols.; "Typhoid Fever: Pathogenesis and Immunologic Control"; New Eng. Jour. Med.; pp. 686-691, septiembre, 1970.
8. Mandal, B.K.; "Typhoid and Paratyphoid Fever"; Clin. Gastr.; Vol. 8, No. 3; pp. 715-735; septiembre 1979.
9. Molinari, J.L. y cols.; "Vacuna Ribosomal Obtenida de *Salmonella typhimurium* probada contra el desafío del microorganismo virulento administrado por vía bucal"; Arch. Inv. Méd.; Vol. 7, No. 3; pp. 127-135; 1976.
- 9'. Molinari, J.L. y Larralde, C.; "Acquired Immunity to murine Typhoid Induced in Mice with Fractions of *Salmonella typhimurium*"; Rev. Latinam. Microbiol.; Vol. 16; pp. 189-197; 1974.
10. Nakano, M. y Saito, K.; "Chemical Components in the Cell Wall of *Salmonella typhimurium* affecting its Virulence and Immunogenicity in Mice"; Nature, Vol. 222; pp. 1085-1086; junio, 1969.
11. Tato, P. y cols.; "Immunogenic Complexes obtained from *Salmonella typhimurium* y *Salmonella typhi* T y 2 by the Bacterial Acetone Powder Method"; Ann. Microbiol.; Vol. 130, No. 1; pp. 47-60; 1979.
12. Turnbull, P.C.B.; "Food Poisoning with Special Reference to *Salmonella*-Its Epidemiology, Pathogenesis and Control"; Clin. Gastroent.; Vol. 8, No. 3; septiembre, 1979.