

Fiebre tifoidea. I. Revisión y actualización general

Por el Dr.:

ROBERTO VALDES-OLIVOS*

Valdés-Olivos, R. *Fiebre tifoidea. I. Revisión y actualización general*. Rev Cub Ped 54. 2. 1982.

Se realiza una revisión sobre la historia de la fiebre tifoidea, su epidemiología y estadística. Se expresa su fisiopatogenia, así como las peculiaridades antigénicas de la *Salmonella* y su relación con el cuadro clínico y las diferentes etapas evolutivas de la enfermedad. Se indican las bases para el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento. Se establecen los métodos más recomendados para el aislamiento del agente causal. Se resalta la importancia de la vacunación y su empleo efectivo.

La fiebre tifoidea es una enfermedad aguda generalizada, frecuentemente grave, causada por *S. typhi* y caracterizada por fiebre, cefalea, tos, postración, trastornos gastrointestinales, hepatomegalia y esplenomegalia, exantema y alteraciones hematológicas. La *S. typhi* es un germen gramnegativo, móvil y no esporulado. La incubación de la enfermedad oscila entre 5 y 21 días, con un promedio de 14, y rangos que llegan desde 3 hasta 56 días. Los niños pueden tener un período corto, entre 5 y 8 días de incubación.^{1,2}

Historia

Hipócrates describió la primera comunicación sobre la tifoidea, y empleó el término *typhos*, del griego, para describir el estado de confusión mental y delirio causado por este mal. *Galeno* la describió como fiebre biliosa. Se remonta a casi un siglo en la identificación plena de la enfermedad y del agente patógeno. Ya en los siglos XVII y XVIII esta enfermedad ocasionaba estragos en Europa, principalmente en las cova-chas de poblados y ciudades que no contaban con medidas sanitarias adecuadas.

* Profesor de la Universidad del Norte. Pediatra del Hospital Central del I.S.S., Barranquilla. Academia Americana de Pediatría (USA). Sociedad Brasileira de Pediatría. Sociedad Médico-Quirúrgica del Atlántico, Barranquilla, Colombia.

A lo largo del siglo XIX se identificaron muchos brotes específicos: a principios de dicho siglo, en Francia, *Proust* y *Bretonneau* describieron las ulceraciones que se presentaban en el intestino de los enfermos, y en 1825, *Pierre a Louis* introdujo el nombre de *fiebre typhoide*, aceptado en la actualidad. Fue en 1836 cuando *Gerhard*, de los Estados Unidos, discípulo de *Louis*, hizo la diferenciación clínica de la entidad al describir con precisión sus lesiones típicas viscerales. En 1849, *Rilliet Barthez* describía por vez primera la enfermedad en niños, y en 1873 *Badel* hacía énfasis en la importancia de la contaminación de las aguas y alimentos por las excretas de los enfermos y de los fomites, en la diseminación de la misma enfermedad. Por fin, en las postrimerías del mismo siglo, en 1889, *Eberth*, en Alemania, aislaba la bacteria del bazo de las víctimas, y en 1896 *Widal* descubría la reacción anamnésica de seroaglutinación, utilizada en nuestros días. En la alborada del siglo XX, en 1910, *Russel*, en los Estados Unidos, utilizaba por primera vez la vacuna en voluntarios del ejército.^{1,2}

Epidemiología y revisión estadística

En Londres, de 1889 a 1891 se sucedían de 500 a 1 000 muertes por año. En Munich, en el mismo período, el índice de mortalidad era de 203 por cien mil habitantes. En 1910, en EUA, la mortalidad urbana era aún de 19,59 por cien mil, mientras que en Europa ya descendía a 6,5.

En 1964, en Atlanta, surgió una epidemia de tifoidea, en la cual, entre los afectados había 14 niños, uno de los cuales presentó reacción grave y otro falleció. Investigaciones bacteriológicas permitieron detectar a una mujer adulta, pero no enferma, y de oficio cocinera en residencias de presantes familias de la ciudad, llamada Mary Mallon, o "Mary Tifoidea", que se resistió inicialmente a las autoridades sanitarias y que terminó confinada en un laboratorio.³ Hoy día sólo unos 200 casos se han denunciado en los últimos dos años en los EUA.

Durante 1972 se presentaron en México varios brotes epidémicos de fiebre tifoidea, la mayoría (96%) producidos por una cepa de *S. typhi* resistente al cloranfenicol. En 1975, siete hospitales importantes de ciudad de México comunicaron 204 casos de fiebre tifoidea, en comparación con 814 casos en 1973, y 3 577 en 1972. En el comienzo de la epidemia, en marzo y abril, la tasa de casos fatales fue de 13,5%. La *S. typhi* fue clasificada en el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta, Georgia, como fagotipo Vi degradado cercano al A.⁴

M. de Rodríguez y colaboradores, de El Salvador, informan, en 120 casos recopilados en 1976, una incidencia del 91,6% en niños de 5 a 12 años, de los cuales el 64,1% tenían entre 5 y 9 años, y menores de 4 años sólo el 8,4%. Las complicaciones consistieron en: encefalitis el 6,6%, miocarditis 5% y perforación intestinal el 4,2%. Encontraron hipoplasia medular eritrocítica transitoria en el 10% de 40 pacientes tratados con cloranfenicol.⁵

En Cuba, según Valdés-Díaz y Jo-Llera (1975), la edad promedio fue de 7,2 años en 22 casos, y los hallazgos más frecuentes fueron: fiebre 100%, esplenomegalia 72,7%, cefalea el 31%, ictericia 18,2%. El hemocultivo fue positivo en el 95,4% y se informaron complicaciones.⁶

Bauzá y Frescoli, del Uruguay, recopilaron 495 casos en 8 años, y en una revisión reciente de 22 casos registraron como hallazgos frecuentes la fiebre, ictericia, hepatomegalia en 100%, dolor abdominal en 13 casos, vómitos en 12 casos, acolia en 9, edema en 6 casos y ascitis en 6 casos. La mortalidad ascendió al 18%.⁷

En Colombia, hace 24 años, el coeficiente de morbilidad ascendía a la elevada cifra de 87 y 99 por cien mil habitantes como consecuencia de las condiciones sanitarias ambientales y de la comunidad de ese entonces. Sin embargo, aún en 1978, fueron notificados 8 000 casos para una incidencia de 30,7 por cien mil habitantes. La mitad de estos casos ocurrieron en menores de 14 años y la mortalidad global del padecimiento fue del orden del 3%.⁸

En los últimos años se han publicado series importantes: Duque, del Hospital Universitario de Cali, en una revisión general, incluyendo adultos, reunió 58 casos (1953-1972) fallecidos y necropsiados por fiebre tifoidea: el 37,94% eran menores de 14 años (22 casos), de los cuales el 29,31% estaban entre 4 y 14 años y el 8,63% eran menores de 4 años. Los hallazgos totales de esa serie se relacionaron, en general, con colangiitis 85,8%; perforación intestinal 53,4%; miocarditis 13,7% enterorragia 10,3%; meningitis en 1,7%.⁹

Más recientemente, Trujillo y colaboradores, del Hospital Infantil de Medellín, en una revisión de 28 casos tratados en 10 años (1963-1973) encontraron que el 7,14% comprendía niños menores de 2 años, el 19,71% de 3 a 6 años y el 82,15% de 7 a 14 años; el sexo masculino fue afectado con el 53%. Los síntomas y signos más importantes consistieron en fiebre 100%; diarrea 67%; esplenomegalia y hepatomegalia el 53,5%, y perforación intestinal en 4 casos. (14,28%).¹⁰

Durante los meses de julio y agosto de 1977, se presentó en Barranquilla una epidemia que afectó seriamente a la población infantil, principalmente lactantes.

De los 27 casos tratados en el Hospital Central del I.S.S., todos menores de 13 años, el 60% tenía menos de 3 años. Hubo un niño de 2 meses, otro de seis, dos de siete y cuatro tenían 12 meses de edad. El 96,3% ingresó en estado crítico, con hipertermia, diarrea, vómitos, estreñimiento, ictericia y escleredema. La hipertermia persistió hasta el quinto día de hospitalización en el 96,3% y hasta 8 días en el 33,4% acompañada de graves trastornos hidroelectrolíticos (70,3%), dolor y distensión abdominal, hepatomegalia, dificultad broncopulmonar, escleredema y esplenomegalia. Se observó alteración del sensorio en 14,8%, adenomegalias, roséola e hipotensión. Rubros de salida comprendieron hepatocolangitis (37%), septicemia y neumonía en 18,5%, hemorragia gastrointestinal (14,8%), coagulopatía de consumo, flebitis abscedadas y encefalitis. Un niño sufrió perforación

intestinal, el cual requirió cirugía y cloranfenicol. No se registraron muertes en la casuística.¹¹ Al parecer, la fiebre tifoidea no tiende a desaparecer y su incremento se mantiene en nuestras latitudes con importantes variantes clínicas.

Fisiopatogenia

El bacilo tífico, al ser ingerido en los alimentos y bebidas contaminadas, sobrepasa la barrera ácida del estómago y llega al intestino donde penetra a través de sus paredes, y ataca el tejido linfóide de la submucosa. Las placas de Peyer son las que reciben el mayor peso del ataque. Las bacterias anaeróbicas del intestino son hábiles para retardar el crecimiento local de las *Salmonellas* y *Shigellas* a través de la síntesis de ácidos grasos volátiles. El germen se multiplica y pasa a los linfáticos y ganglios mesentéricos, ganando por la circulación linfática el torrente circulatorio donde crea un estado bacterémico importante y de cuya magnitud depende la expresión clínica de la enfermedad. El epitelio intestinal está invadido en etapa precoz, pero rápidamente desaparecen en él los bacilos, que se multiplican en los folículos linfáticos y ganglios mesentéricos que los drenan.^{1,2} En la sangre gran parte de los bacilos son destruidos y sus toxinas liberadas, lo cual provoca síntomas de la enfermedad que en forma general se atribuían a la liberación de endotoxinas durante la bacteriólisis intravascular, pero estudios recientes han reducido al mínimo su función y han dado prelación a la presentación precoz de la bacteremia y de su intensidad, así como a la cantidad del inóculo y a la virulencia de la *Salmonella*.^{2-4,9}

Hornick y colaboradores, en Baltimore, en 1970, obtuvieron de un portador *Salmonella typhi* con antígeno Vi, la cual se suministró en una suspensión con leche por vía oral, a voluntarios. Después de un período de incubación de siete días se manifestó la enfermedad con fiebre de 39,5°C, acompañada de cefalea, dolor abdominal, anorexia, mialgias y fatiga; diaforesis y escalofrío se presentaron cuando recibían tratamiento con cloranfenicol (5 g el primer día, luego 3 g por día durante cuatro días), los signos cedieron a los dos días de iniciar el tratamiento, y la fiebre a los 3,5 días. El bacilo se encontró en las heces en los dos primeros días de la ingestión patógena, y el más alto título de antígeno "O" se halló de los 15 a los 17 días. Se informaron dos casos de anemia hemolítica antes de la quimioterapia y algunos desarrollaron períodos de confusión. No quedaron portadores. La dosis infectante se ha calculado en 100 000 bacterias (10^5), mientras que la máxima fue 10^9 y la mínima, que fue de 10^3 , resultó inocua¹² (cuadro).

Los portadores de *Salmonella* se presentan principalmente en manipuladores de alimentos. De los individuos que padecen fiebre tifoidea, del 30% al 45% se vuelven portadores convalecientes hasta por 3 meses, y portadores hasta por 1 año el 5%. De por vida, el 3%. El 20%-25% de los enfermos puede reinfectarse.

Hay algunas observaciones de contaminación *in útero* por el bacilo de Eberth: en 1902 *Griffith* había podido reunir 23 casos y en 1958, *La Hays*

CUADRO

RELACION DE DOSIS DE SALMONELLA TYPHI Y ENFERMEDAD

No. de S. typhi. infectante	No. de voluntarios	Presentaron enfermedad	Periodos de incubación en días Mediana	Rango
10 ⁹	42	40 (95%)	5	3 a 32
10 ⁸	9	8 (89%)	—	—
10 ⁷	32	16 (50%)	7,5	4 a 56
10 ⁵	116	32 (28%)	9	6 a 33
10 ³	14	0 (-)	—	—

Fuente Hornick, RB. New Engl J Med 283: 686, 1970.

informó 10 casos más. La contaminación *transplacentaria* es posible, y *Martín* informa de un caso de infección fetal por *S. Panamá* en el cual la madre tenía positividad serológica para la cepa.⁷⁻¹³

La mortalidad en la primera infancia ha llegado hasta el 10%, y cuando se acompaña de meningitis y otras complicaciones asciende al 25% y 30%.¹⁻³

Los portadores de *Salmonella* se presentan principalmente en manipuladores de alimentos. De los individuos que padecen fiebre tifoidea, el 3% son portadores crónicos, principalmente mujeres. Los portadores crónicos se encuentran entre los contactos de individuos enfermos, son inmunodeficientes y no responden al administrárseles antígeno Vi, con anticuerpos IgM. Los cultivos con Vi son los más virulentos.¹²⁻¹⁴

Estructura antigénica de la Salmonella. Inmunología

La estructura antigénica de las *Salmonellas* puede apreciarse en la figura. Después de una estimulación antigénica con la cual el individuo no ha sido confrontado antes (estimulación primaria), la Ig que se sintetiza primero es la IgM como respuesta del antígeno somático O, termoes- table, dotada de gran actividad biológica aún a baja concentración proteica; ésta es seguida en pocos días por la aparición de IgG que tiene vida media prolongada y tendencia a participar en reacciones que involucran elementos celulares (respuesta tardía del antígeno flagelar H). Debido a su estructura polimérica, la IgM posee mayor actividad biológica que la IgG.^{15,16}

Reacción de Widal

La reacción mide el título del suero para suspensiones de gérmenes conocidos. El método clásico es una técnica de aglutinación en tubos; más recientemente se ha descrito un *método en placa*. Se considera que

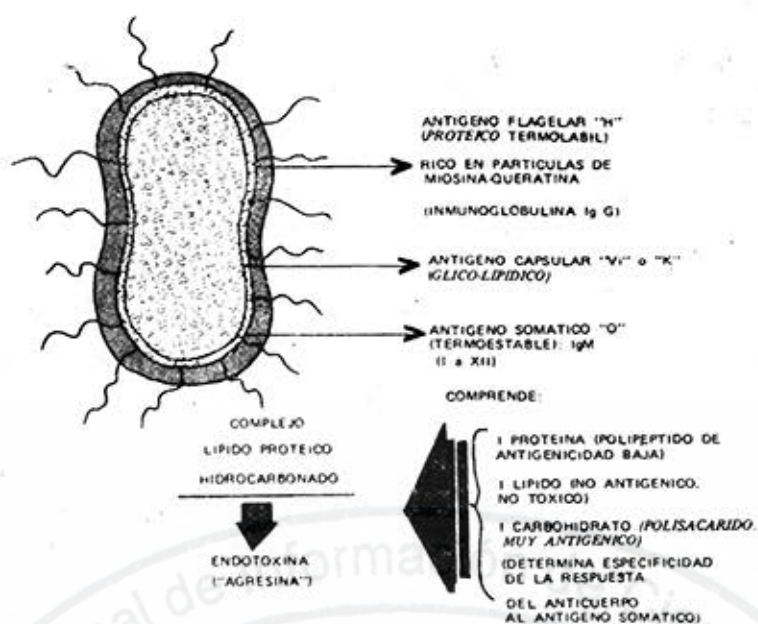


Figura
Estructura antigénica de las Salmonellas.

1:160 es un título O diagnóstico para *S. typhi*, pero es todavía más importante demostrar títulos en aumento en pruebas repetidas. El título H es menos específico principalmente en los que han sido vacunados (TAB) y puede elevarse por efecto de la fiebre de cualquier causa. En la brucelosis, por ejemplo puede encontrarse un título elevado, y 160 tiene valor diagnóstico. No es extraño que se produzca un fenómeno prozona en los primeros tubos de la serie de Brucella.

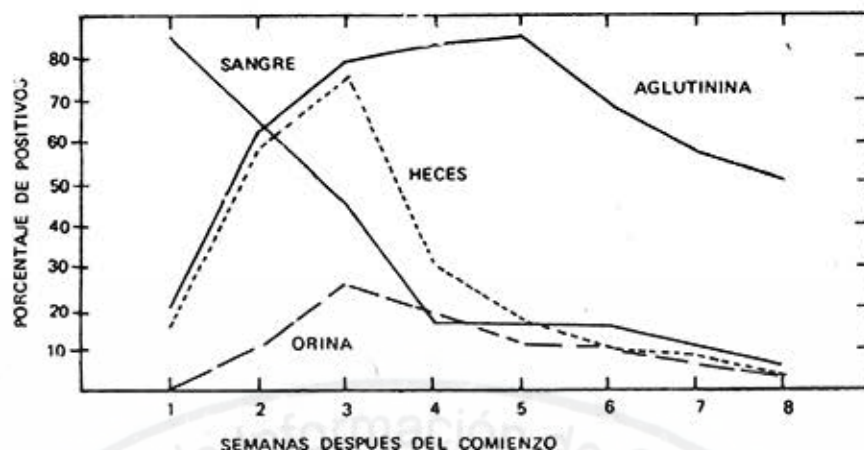
En antígeno Vi puede enmascarar al O; es así como, en algunos casos de tifoidea, sólo puede demostrarse el aumento de título H, lo que conduce a una interpretación errada. En casos dudosos debe practicarse prueba de aglutinación con Vi.¹⁷

El aumento en el título de aglutininas del suero suele ir asociado con una disminución de la bacteremia. El momento en que el título alcanza su máximo nivel coincide con frecuencia con la mejoría clínica¹⁸ (gráfico 1). Los antígenos O y H de *S. typhi* poseen reactividad cruzada con otras Salmonellas y con inmunoproteínas no inducidas por ella. En epidemias virales de dengue, por ejemplo, se han encontrado importantes incrementos. En Aberdeen no se pudo detectar el AgH ni durante la infección aguda ni en la recuperación del 15% de los pacientes, mientras que el AgO no se comprobó en el 41%. Iguales experiencias han sido observadas en series nacionales.^{19,20}

Rivero Puente y colaboradores, de España,²¹ en 90 casos recopilados en 10 años encontraron 33% en menores de 10 años. Al hacer referencia

Gráfico 1

FRECUENCIA APROXIMADA DE HEMOCULTIVOS, COPROCULTIVOS Y UROCULTIVOS, Y DE AGLUTININAS EN LA FIEBRE TIFOIDEA, SEGUN DIFERENTES SEPTENARIOS.



Fuente: Burrows, W. Tratado de Biología. P. 439, ed. 20., Interamericana, 1974.

de los inconvenientes que pueden presentar los antígenos febriles para el diagnóstico de la FT, mencionan la influencia que enfermedades del colágeno y la terapéutica con esteroides pueden ejercer por mecanismos aún no conocidos sobre sus títulos. Por otra parte, anotan que la terapéutica con antibióticos de amplio espectro y la cloromicetina, al producir inhibición en la producción de gammaglobulina como respuesta a un estímulo antigénico disminuido, impiden la formación de aglutininas.

El comportamiento de los títulos de anticuerpos O y H debe contar con considerandos importantes:

- La edad de los niños, como reflejo de las oportunidades para tener experiencias inmunológicas con *Salmonellas* que posean alguno o varios de los determinantes 9,12 o "d" que comparten varias *Salmonellas*.
- El nivel basal de infección ambiental en el área geográfica donde se realiza la encuesta serológica.
- La influencia de las vacunaciones TAB realizadas en la población comprometida.
- La estandarización inadecuada de los antígenos empleados en el diagnóstico serológico.¹⁴

Correlación clínica y patológica

Los factores responsables de la fiebre, leucopenia inconstantemente hallada en niños, y otras manifestaciones, han sido inadecuadamente de-

finidas. El bacilo tífico contiene lipopolisacáridos activos, o endotoxinas que producen todos estos síntomas, incluso trombocitopenia e hiperplasia del reticuloendotelio cuando han sido inyectados a animales y seres humanos. La causa de las manifestaciones clínicas, sin embargo, no ha sido determinada.²⁰ Se ha comprobado, por otra parte, que la endotoxina tiene influencia en la actividad quimiotáctica mediada por el sistema del complemento, y produce efectos en el metabolismo de las células fagocíticas, lo cual conduce a una intensificación de la actividad inflamatoria local. Esta reacción está mediada por la liberación de pirógenos endógenos a partir de macrófagos y neutrófilos,²² y por Igs producidas tipo G o M, que al reaccionar con las bacterias activan el complemento y mediante quimiotaxia atraen leucocitos y liberan histamina, quininas y demás sustancias que regulan el sistema de inflamación. Este proceso concentra, en el lugar atacado por la *Salmonella*, sustancias químicas, células y Acs que permiten atacarlas con mayores posibilidades de éxito.

La presencia de coagulación intravascular diseminada como un evento subclínico es común, y la trombocitopenia puede atribuirse a disminución de la producción de plaquetas por parte de la médula ósea y al hiperesplenisismo, al igual que la baja de fibrinógeno por pobre producción hepática.¹⁹ La reacción vascular exagerada o "vasculitis" en respuesta a las catecolaminas es otra alternativa importante debida a la liberación de serotonina por la mucosa intestinal inflamada que explicaría las lesiones necróticas focales y la arteritis observada en la enfermedad.^{20,22} Se ha demostrado, igualmente, la presencia de complejos inmunes circulantes. Varios autores han comprobado la presencia de depósitos de inmunoglobulinas y de C'3 al nivel mesangial con niveles séricos de complemento normales o bajos. La única manifestación de la nefritis puede ser proteinuria ligera o hematuria y cilindruria, pero puede progresarse a lesiones más intensas. En la mayoría de los casos hay reposición a la normalidad una vez controlada la infección.²²

Las bacterias que sobrepasan la barrera celular intestinal se difunden al sistema reticuloendotelial (bazo, hígado, etc.), vesícula biliar y médula ósea, en donde se multiplican y reingresan a la sangre. Por vía hepatobiliar, se reinfectaría el intestino exacerbando la población infectante. La vesícula es zona predilecta de proliferación de la *S. typhi*.

Desde un comienzo, el organismo empieza a producir anticuerpos, los cuales actuarán sobre el germen, bien por acción bacteriostática o por sensibilización para rendirlo al mecanismo de defensa celular. La respuesta inmune producida es fundamentalmente del tipo celular, con predominio de los mononucleares y pocos neutrófilos formando lesiones granulomatosas focales. Se ha insinuado reacción orgánica aberrante en donde estos macrófagos mononucleares migran y liberan las bacterias que van a ser lisadas por otros macrófagos, formándose así complejos antígeno-anticuerpos con exceso de anticuerpos.¹⁹

Por cualquiera de los mecanismos, los bacilos van desapareciendo de la sangre para quedar confinados a la pared intestinal y luego eliminados por las heces desde las ulceradas placas de Peyer.

Una de las características de la *Salmonella* es la de que al ser fagocitada por macrófagos, penetra las capas superficiales del intestino, aún sin producir ulceración en los comienzos de la enfermedad, hasta llegar a la submucosa y lámina propia, en donde puede constituir fuente de contaminación, e invasión, causal de recaídas. Se han observado cuerpos citoplásmicos densos subepiteliales característicos.^{15,23}

El perfil bioquímico de los pacientes corresponde al de una colestasis intrahepática con elevación del colesterol, de la fosfatasa alcalina y de la bilirrubina total, muy semejante a la producida por clorpromacina y tiazidas. La literatura reciente es muy pobre en la discusión de este aspecto de la enfermedad, y su relación con el grado de ictericia. Existe discrepancia de datos entre los autores en el porcentaje de ictericia clínica, y no se conoce si existe una relación directa entre la intensidad de la lesión hepática y la presencia o no de colangiitis y la ictericia.^{9,10}

Coca y Costello clasifican la hepatopatía en tres tipos, con una frecuencia del 30%. El tipo I es una hepatopatía asintomática, una forma de hepatitis reactiva inespecífica, con hiperplasia de las células de Kupffer, infiltración mononuclear con deterioro de microcirculación y necrosis focales en lobulillos y espacios porta. En el tipo II hay colangiitis intraparenquimatosa con colestasis, se encuentran células de Reindfleids histiocitarias grandes con citoplasma ocre (nódulos de Mallory o tifomas) y pueden encontrarse granulomas epitelioides indistinguibles de TBC o sarcoidosis. En el tipo III se encuentran los mismos hallazgos de la II, más necrosis avanzada, a veces CID (nefritis trombocitopénica y CID) con descenso de protrombina y factores V, VIII y fibrinógeno.¹⁶

Al nivel del intestino delgado se presentan las ulceraciones de mucosa y submucosa con infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear, con presencia de numerosos macrófagos con fagocitosis de eritrocitos, y linfocitos (hígado, ganglios, etc.). Estas lesiones varían según el tipo de virulencia de la *Salmonella*.

Otras complicaciones no menos importantes comprenden hemorragia intestinal, perforación ileal, trombosis cerebral, encefalopatía tóxica, corea, neuritis óptica, bronconeumonía, miocarditis, abscesos metastásicos, osteomielitis, etc.^{1,2,20,23-25}

Laurent y colaboradores, en Francia, han hecho referencia a fiebre paratifoidea C con complicaciones multifocales (osteoartritis vertebrales, espondilodiscitis con dificultad radicular) y a la presencia de un antígeno Australia (HBS) positivo en hemaglutinación pasiva (1/1024) sugiriendo posibilidad de portador sin poder descartar la asociación patológica.²⁶

El tratamiento

Quizá uno de los puntos en donde no se había definido el criterio de utilización del CAP era en la fiebre tifoidea. Hoy se considera como el antibiótico de elección si se obtienen fracasos con otros antibióticos. No debe indiscriminarse su utilización. A dosis de 100 mg por kg de peso/día distribuida en cuatro dosis en los primeros días hasta obtener apirexia,

para luego reducir a 75 mg y hasta 50 mg por kilo de peso. Con el CAP la dosis máxima por día no debe sobrepasar 3 g y la dosis total acumulada no debe ser mayor de 28 gramos.²⁷ El seguimiento hematológico debe ser practicado cada tres días con controles de plaquetas, reticulocitos, hierro sérico, para detectar efectos tóxicos.^{10,19,28}

La amoxicilina debe considerarse como de elección en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La ampicilina se utiliza a 200 mg por kg de peso/día hasta después de defervescencia para reducir a 100 mg por kg de peso/día. La fiebre tiende a desaparecer más rápidamente con CAP (4-6 días) que con AMP (6-8 días), mientras que la tasa de recaídas es del 10% con CAP y del 3% con AMP.^{19,29,30} El tratamiento debe completarse por el término de 14 días con cualquiera de los antibióticos.

Los hallazgos en médula ósea antes de recibir tratamiento específico, consisten en: 1) sistema granulopoyético activo con predominio de formas jóvenes; 2) eritroblastopenia; 3) hipoplasia de eosinófilos y 4) megacariocitos normales. Tales observaciones explican los hallazgos en sangre periférica: anemia moderada, ausencia de eosinófilos, aumento de neutrófilos con células en banda y plaquetas normales.²⁷

El CAP posee un grupo aromático nitrobenzeno, al cual se le atribuyen efectos tóxicos y una cadena lateral alifática a la cual se deben sus propiedades antimicrobianas. Circula combinado en forma reversible con las proteínas plasmáticas en el 60% y se inactiva por biotransformación al nivel hepático (por conjugación con ácido glucurónico y por hidrólisis con formación de arilaminas).

El síndrome del Niño Gris se presenta en niños principalmente prematuros por insuficiencia o inmadurez hepática. Sin embargo, en mayorcitos se ha detectado signos semejantes a hipotonía, somnolencia, hipotermia, respiraciones superficiales e irregulares con cianosis color gris cenizo, debido posiblemente a inhibición de la síntesis proteica con aumento de aminoácidos plasmáticos (alanina y lisina), y de la amoniemia. La anemia caracteriza reticulopenia, aumento de hierro sérico y vacuolización citoplásmica de eritroblastos incipientes. La pancitopenia relacionada con la anemia aplásica es otro efecto grave y amerita un seguimiento muy estricto en pacientes que reciben o han recibido terapia con CAP.²⁴

Por cada 40 000 ó 50 000 administraciones de CAP, ocurre un caso de aplasia medular irreversible que no guarda relación con la dosis o la condición del paciente: esta posibilidad hace que la única indicación justificable para administrar el CAP sea la fiebre tifoidea con *S. typhi* sensible.²⁷

Bases para el diagnóstico³¹

- 1) Aparición súbita de cefalea, anorexia, vómitos, estreñimiento o diarrea, deshidratación y fiebre.
- 2) Distensión e hipersensibilidad abdominal, hepatomegalia o esplenomegalia, meningismo y manchas rosadas en la piel, asociadas con:

- 3) Leucopenia con coprocultivo, hemocultivo, urocultivo o mielocultivo positivos.
- 4) Elevación de los títulos de Ag O hasta títulos de 1:160 o la elevación progresiva de éstos.

Aislamiento^{17-19,32}

- 1) Cultivos de enriquecimiento en caldo verde brillante o caldo tetratiónato. Después de incubación de 1 ó 2 días el crecimiento se siembra en medios diferenciales o selectivos o se examina por inmunofluorescencia directa. También en infusión enriquecida con cerebro-corazón (Kracker).
- 2) Cultivos en medios selectivos en placas de gelosa SS (Salmonella-Shigella) o en agar citrato de desoxicolato.
- 3) Cultivo en medios diferenciales de eosina azul de metileno de Mc Conkey o de desoxicolato para organismos no fermentadores de la lactosa.
- 4) Fijación en superficie de Ruiz-Castañeda, medio fácil, rápido, específico y altamente sensible.^{14,27}

Vacunación

La importancia de la vacunación es discutible y en muchos autores se proclama su inutilidad. Sin embargo, se recomienda en personas que viven en áreas endémicas o tengan algún riesgo de exposición, principalmente por ocupación relacionada con manejo de alimentos, y durante epidemias. La vacuna nacional contiene 109 gérmenes inactivados de *S. typhi* y es preservada en fenol. Su protección es de 67% en un año con dosis infectantes no superiores a cien mil gérmenes.

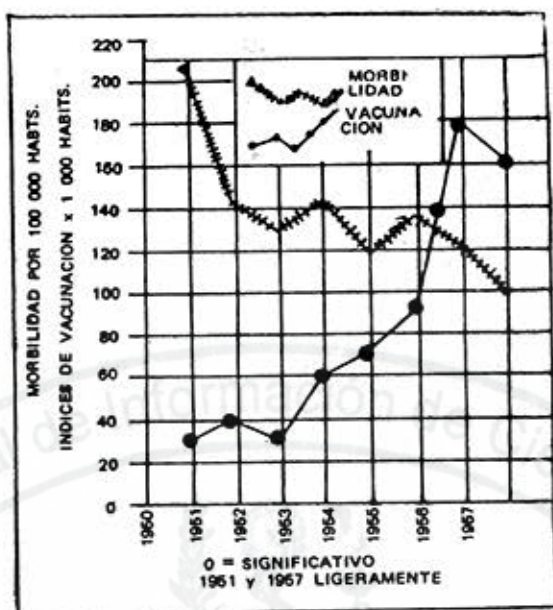
Los adultos y niños mayores de 10 años deben recibir dos dosis de 0,5 ml de vacuna vía subcutánea con tres o más semanas de intervalo o 3 dosis a intervalos semanales.

Los niños de 6 meses hasta 10 años, dos dosis de 0,25 ml de vacuna con igual prescripción. Los refuerzos se recomiendan cada tres años si hay peligro de exposición. La vacuna preparada con acetona no debe administrarse vía intradérmica. Personas sensibles deben recibir dosis reducidas con el fin de evitar reacciones intensas.

En un estudio comparativo de morbilidad y vacunación por fiebre tifoidea en el departamento del Valle, 1950-1957 (gráfico 2), la reducción de las tasas parece deberse a la vacunación. Sin embargo, se aprecia que los valores de sigma son apenas ligeramente significativos en ese lapso; se concluye que la vacunación no afectó la oscilación de la enfermedad y que el descenso se debió posiblemente a mejoras en los servicios públicos en ese entonces. El ejemplo es muy ilustrativo y puede actualizarse como tal.^{10,19,27,33,34}

Gráfico 2

COMPARATIVO DE MORBILIDAD Y VACUNACION POR FIEBRE TIFOIDEA EN EL VALLE, 1950-1957.



La vacunación no afectó la oscilación de la enfermedad.

Fuente: Peñaloza C.A.: IV Jornadas Ped. Cols., Cali, 1958.³³

SUMMARY

Valdés-Olivos, R. *Typhoid fever. I. Review and general up to date.* Rev Cub Ped 54: 2, 1982.

A review about typhoid fever history, its epidemiology and statistics is carried out. Its physiopathogeny, as well as *Salmonella* antigenic peculiarities and their relationship to clinical picture and different evolutive stages of the disease is expressed. Basis for diagnosis, prognosis, and treatment are suggested. The most recommended methods for the isolation of the causing agent are established. Vaccination importance and its effective use is outstanding.

RÉSUMÉ

Valdés-Olivos, R. *Fièvre typhoïde. I. Revue et mise à jour générale.* Rev Cub Ped 54: 2, 1982.

Une revue portant sur l'histoire, l'épidémiologie et la statistique de la fièvre typhoïde est faite. L'auteur signale sa physiopathogenèse, ainsi que les particularités antigéniques de la *Salmonella* et son rapport avec le tableau clinique et les différentes étapes évo-

lutives de la maladie. Il expose les bases pour le diagnostic, le pronostic et le traitement, et établit les méthodes les plus recommandées pour l'isolement de l'agent causal. Enfin, il souligne l'importance de la vaccination et son emploi efficace.

РЕЗЮМЕ

Вальдес-Оливос, Р. Тифозная лихорадка. I. Обзор и общая актуализация. *Rev Cub Ped* 54: 2, 1982.

Проводится обзор об истории тифозной лихорадки, её эпидемиологии и статистика. Представляется в настоящей работе её физиопатогения, а также антигенные особенности *Salmonella* и её отношение с клинической картиной и различными этапами эволюции болезни. Указываются основы для диагностики, прогноза и лечения. Устанавливаются наиболее рекомендуемые методы для выделения причинного агента. Подчеркивается значение вакцинации и её эффективное применение.

BIBLIOGRAFIA

1. Barnett, H.L. *Pediatría*. Tomo I. Fiebre Tifoidea. P. 739, 1ra. ed. Grafos SA., Barcelona, 1977.
2. Cecil-Lober. *Tratado de Medicina Interna*. Enfermedades causadas por *Salmonellas*. 13ra. ed. Interamer., 1972.
3. Collins, R.N. et al. The 1964 epidemic of typhoid fever in Atlanta. *Clinical and Epidemiological Observations*. *JAMA* 197: 179-184, 1966.
4. Bessudo, D. y otros. Invest. de portadores de *Salmonella typhi* en México. *Bol. Of Sanit. Panam* 86(1): 55-61, enero, 1979.
5. Rodríguez M.H. de y otros. Tratamiento de la fiebre tifoidea en niños con diferentes drogas y estudio de médula ósea. *Rev Soc Med Quirur* 32(4): 7, 1976.
6. Valdés-Díaz, J.; N.R. Jo-Llera. Fiebre tifoidea. *Rev Cub Ped* 47: 411, 1975.
7. Bauzá, J.; G. Frescoli. Fiebre tifoidea y paratifoidea en niños. *Revista de Pediatría*, Hospital Roberto del Río, Uruguay, 1951.
8. Gómez, R.A.; R.G. Franco. Complicaciones de la fiebre tifoidea en niños. *Rev Col Ped Puer* 31(6): 377-385, dic., 1979.
9. Duque, E. *Acta Médica Valle*. 3: 96-101, 1972.
10. Trujillo, S.H. *Salmonellosis*. *Pediatría* 16(4): 237-250, dic., 1977.
11. Valdés, R. Fiebre tifoidea en niños. *Memorias Congreso N. de Pediatría*, Medellín, 1979.
12. Hornick, R.B. et al. Typhoid fever: Pathogenesis and immunologic control. *N Engl J Med* 283(13): 686-746. Two parts, 1970.
13. Butler, T.; W.R. Bell. Typhoid fever. Studies of blood, bacteremia and endotoxemia. *Arch Int Med* 138: 407-410, 1978.
14. Cherry, W.B.; B.M. Thomason. Fluorescent antibody techniques for *Salmonella* and other enteric pathogens. *Public Health Rep* 84: 887, 1969.
15. Youmans, G.P. et al. The biologic and clinical basis of infectious disease. P. 493, W.B. Saunders, 1975.
16. Coca, A. y otros. Hepatopatía de la fiebre tifoidea. Estudio en 80 pacientes. *Rev Clin Esp* 152(2): 127-30, enero, 1979.
17. Lynch, M.J. y otros. *Métodos de laboratorio*. 2da. ed. Interam., 1972.
18. Burrows, W. *Tratado de microbiología*. Frecuencia aprox. de cultivos en sangre,

- heces y orina y de aglutininas en fiebre tifoidea. P. 439, 1974.
19. Prada, G. Fiebre tifoidea. HOSMIL MEDICA. 1(1): 56-60, abril, 1980.
 20. Harrison's et al. Principles of Internal Medicine. Pp. 641-645, 9 ed., McGraw-Hill, 1980.
 21. Rivero-Puente, A. y otros. Fiebre tifoidea. Valoración clínico-biológica y respuesta terapéutica en 90 casos. Rev Clin Esp 147(2): 175-178, 1977.
 22. Alarcón-Segovia, D.; J. Adocer. Immuno complex disease in typhoid fever. Ann Intern Med 82: 720-721, 1975.
 23. Giannella, R.A. et al. Pathogenesis of Salmonellosis. J Clin Invest 52: 441, 1973.
 24. Ingall, D.; J.D. Sherman. Cloranfenicol. Clin Ped North Am Pp. 57-71, febrero, 1968.
 25. Ramachandran, S. et al. Typhoid Hepatitis. JAMA 230: 236, 1974.
 26. Laurent, E.; B. Ziskind. Fiebre paratifoidea C con complicaciones multifocales. Paris VI. Nouv Presse Med 1(5): 379-380, sep., 1979.
 27. Kumate, J.; G. Gutiérrez. Manual de infectología. Ed. Med Hosp Inf. México. Fiebre Tifoidea. Pp. 45-55, 6ta. ed., 1978.
 28. Avendaño, C. y otros. Tratamiento de fiebre tifoidea con cloranfenicol y ampicilina asociados a oxifenbutazona (Chile). Bol Med Hosp Infant 36(4): 725-733, julio-agosto, 1979.
 29. Scragg, J.N. Further experience with amoxycillin in typhoid fever in children. Br Med J 2: 1033, 1976.
 30. Afifi, A. M. et al. Amoxycillin in treatment of typhoid fever in patients with haematological contraindications to chloramphenicol. Br Med J 2: 1033, 1976.
 31. Kempe, C.H. y otros. Fiebre tifoidea. Pp. 840-842. Ed. Manual Mod Mex, 3ra. ed., 1978.
 32. Gilman, R.H. et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow and rose-spot cultures for recovery of Salmonella typhi in typhoid fever. Lancet 1: 1211, 1975.
 33. Peñaloza, C.A. Epidemiología de algunas enfermedades transmisibles. IV Jornada Ped Cols. Cali, pp. 235-254, nov., 1958.
 34. Germanier, R. Situación actual de la inmunización contra la fiebre tifoidea. Bol Of Sanit Panam. 82(4): 300-311, abril, 1977.

Recibido: abril 23, 1981.

Aprobado: julio 22, 1981.

Dr. Roberto Valdés-Olivos

Carrera 59-B No. 91-39 Barranquilla, Colombia.