

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**PREVALENCIA CASOS DE FIEBRE TIFOIDEA EN EL SALVADOR EN EL PERIODO  
DE ENERO A DICIEMBRE DE 2021**

Presentado por:

**ROGELIO BERNARDO HERNÁNDEZ GARCÍA.**

Para optar al grado de:

**LICENCIADO EN LABORATORIO CLÍNICO.**

Asesor:

**MMTI JOSÉ ALBERTO ARGUETA.**

Ciudad universitaria "Dr. Fabio Castillo Figueroa", El Salvador, mayo 2023.

**AUTORIDADES DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE EL SALVADOR**

**RECTOR**

MSC ROGER ARMANDO ARIAS

**VICE-RECTOR ACADEMICO**

PHD. RAÚL ERNESTO AZCÚNAGA LÓPEZ

**VICE-RECTOR ADMINISTRATIVO**

ING. JUAN ROSA QUINTANILLA

**SECRETARIO GENERAL**

ING. FRANCISCO ALARCÓN

**AUTORIDADES DE LA FACULTAD DE MEDICINA**

**DECANA**

MSC. JOSEFINA SIBRIÁN DE RODRÍGUEZ

**VICEDECANO**

DR. SAÚL DÍAZ PEÑA

**SECRETARIA**

LICDA. AURA MARINA MIRANDA DE ARCE

**DIRECTOR DE LA ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

MSC. JOSÉ EDUARDO ZEPEDA AVELINO

**DIRECTORA DE LA CARRERA**

LICDA. MIRIAM CECILIA RECINOS DE BARRERA

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero, primeramente, agradecer a Dios por guiarme en mis pasos y darme la fuerza para cumplir una meta más en mi vida.

Agradezco a mis padres por todo su esfuerzo y sacrificio, por brindarme todo su apoyo incondicional y la confianza puesta en mi persona, animándome en los momentos difíciles acompañándome en cada paso realizado hasta conquistar esta nueva cima.

A mí querida pareja que ha sido mi apoyo durante la realización de este trabajo, por estar presente a mi lado entregándome su tiempo, apoyo y aliento cuando lo he necesitado.

Agradecimientos a MMTI José Alberto Argueta, por su orientación y apoyo en el transcurso del proyecto, y que por ello ha sido parte fundamental del término de este trabajo.

# CONTENIDO

INTRODUCCION.....	I
CAPITULO I.....	II
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	III
2. JUSTIFICACIÓN.....	IV
3. OBJETIVOS.....	V
CAPITULO II.....	1
MARCO TEÓRICO.....	2
2.1 Antecedentes históricos.....	2
2.2 Definición: Fiebre tifoidea.....	2
2.3 Generalidades etiológicas.....	2
2.4 Signos y síntomas.....	4
2.5 Epidemiología.....	5
2.6 Factores predisponentes.....	6
2.7 Patogenia.....	6
2.8 Diagnóstico.....	8
CAPITULO III.....	11
DISEÑO METODOLÓGICO.....	12
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	12
3.2 UNIVERSO.....	12
3.4 PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.....	12
CAPITULO IV.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIONES.....	20
RECOMENDACIONES.....	21
FUENTES DE INFORMACIÓN.....	22
ANEXOS.....	25
ANEXO 1. Infección por <i>Salmonella typhi</i> .....	26
ANEXO 2. Inserto de prueba rápida TYPHIDOT.....	27
ANEXO 3. Muestras utilizadas para el diagnóstico en cultivo de Fiebre tifoidea.....	28

## INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud define la fiebre tifoidea como una patología infecciosa potencialmente mortal causada por la bacteria *Salmonella typhi*, que suele transmitirse a través del agua y los alimentos contaminados por las heces de personas con infección aguda o recuperadas o portadores crónicamente asintomáticos.

Según estimaciones de la OMS, se calcula que cada año enferman de fiebre tifoidea entre 11 y 21 millones de personas y mueren entre 128,000 y 161,000. En El Salvador, al finalizar el 2020, se contabilizaron 555 casos de fiebre tifoidea.

En El Salvador, el Ministerio de salud (MINSAL) están vigilantes a la enfermedad debido a la gravedad y al complejo diagnóstico de esta al evolucionar en un cuadro sistémico. Existen diversos métodos con los que se puede diagnosticar, el que tiene mayor valoración es el aislamiento del agente causal, *Salmonella typhi*.

En este trabajo de investigación, se pretende describir la evolución de la enfermedad en el país a partir del número de los casos reportados en los boletines epidemiológicos semanales del MINSAL del 2021, y realizar una comparación de con años anteriores al 2021.

# CAPITULO I

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como fiebre tifoidea, a la enfermedad infecciosa potencialmente mortal causada por la bacteria *Salmonella typhi*.

Según estudios, las infecciones comienzan con la ingestión de la bacteria, muy a menudo presente en alimentos o agua contaminados por heces de una persona agudamente infectada, convaleciente o un portador crónico asintomático.

El diagnóstico de esta enfermedad es complejo, tomando en cuenta que sus signos y síntomas no son específicos. Su diagnóstico por clínica puede ser sospechado, nunca confirmado. La única forma de confirmarlo es mediante cultivos o mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).

En El Salvador, al finalizar el 2019, se registró un alza en los casos anuales. En 2020, el número de casos disminuyó en un 63%, debido a esta variabilidad notable de los casos anuales registrados en el país, es de interés describir la prevalencia de los casos de fiebre tifoidea en la población salvadoreña en el 2021 y conocer si la disminución de los casos continúa.

Al realizar este estudio se pretende describir y comparar si los datos que han sido identificados a nivel nacional en el 2021 son mayores o menores al año anterior, obteniendo información valiosa que sea tomada en cuenta para realizar intervenciones de prevención dentro de la población.

### PREGUNTAS DE INVESTIGACION.

1- ¿Cuál fue la prevalencia de casos de fiebre tifoidea en El Salvador de enero a diciembre de 2021?

2- ¿Cual fue el número trimestral de casos de fiebre tifoidea en El Salvador de enero a diciembre de 2021?

3- ¿Existe diferencia en la frecuencia de los casos de fiebre tifoidea en El Salvador en los años de 2019, 2020 y 2021?

4- ¿Cómo se desarrolló la prevalencia de los casos de fiebre tifoidea en El Salvador desde enero a diciembre de 2021?

## 2. JUSTIFICACIÓN

La infección por *Salmonella typhi* es un problema de salud cuya frecuencia ha tenido una variabilidad impredecible en El Salvador en los últimos años, por lo que su comportamiento epidemiológico es un aspecto muy importante a identificar.

Existen múltiples estudios sobre los factores epidemiológicos relacionados a la presencia de la enfermedad dentro de las cuales se establece que la vía de transmisión es la fecal-oral, a través de agua contaminada y alimentos manipulados por portadores o vegetales regados con aguas contaminadas.

La presente investigación busca brindar información sobre la prevalencia de casos que están asociados a la fiebre tifoidea, causado por la bacteria *Salmonella typhi*, dentro de la población que es atendida en el sistema de salud del país durante el año 2021.

Esta investigación encuentra la motivación para su realización en el interés por conocer la evolución epidemiológica de la fiebre tifoidea en el país, comparando los datos del mismo año investigado con la información de años anteriores publicados por el MINSAL.

### **3. OBJETIVOS.**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL.**

- Investigar la prevalencia de los casos de fiebre tifoidea en El Salvador en el periodo de enero a diciembre de 2021, describiendo los datos y comparándolos con el número de casos reportados en 2019 y 2020.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Describir la prevalencia trimestral de los casos de fiebre tifoidea en El Salvador de enero a diciembre de 2021.
- Comparar la frecuencia de los casos de fiebre tifoidea en El Salvador en los años de 2019, 2020 y 2021.
- Analizar la evolución de la prevalencia de los casos de fiebre tifoidea en la población salvadoreña de enero a diciembre de 2021.

# CAPITULO II

# MARCO TEÓRICO

## 2.1 Antecedentes históricos.

Al principio se denominó fiebre tifoidea por su similitud clínica con el tifus. Sin embargo, a principios del siglo XIX, la fiebre tifoidea se definió como una enfermedad singular desde el punto de vista anatomopatológico y que se distingue por la hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Dada la zona anatómica de la infección, en 1869 se propuso el término de fiebre entérica para distinguir la fiebre tifoidea del tifus. Sin embargo, se utilizan ambos términos de manera indistinta. **(1)**

La bacteria *Salmonella* recibe su nombre por Daniel Elmer Salmon, patólogo veterinario estadounidense que fue el primero en identificar *Salmonella choleraesuis* en el intestino de un cerdo. **(2)**

## 2.2 Definición: Fiebre tifoidea.

La OMS define como fiebre tifoidea, a la enfermedad infecciosa potencialmente mortal causada por la bacteria *Salmonella typhi*, que suele transmitirse por agua y alimentos contaminado. Una vez ingerida, *Salmonella typhi* se multiplica y pasa al torrente sanguíneo. **(3)**

La aparición de la enfermedad es insidiosa, con fatiga progresiva y una fiebre que aumenta diariamente hasta los 38°C – 40°C. El dolor de cabeza, malestar y anorexia son casi universales, y el dolor abdominal, diarrea, o estreñimiento son comunes. **(4)**

## 2.3 Generalidades etiológicas.

- **Familia Enterobacteriaceae.**

Las Enterobacteriaceae son un grupo heterogéneo y extenso de bacilos gramnegativos cuyo hábitat natural es el intestino del ser humano y de los animales. La familia comprende muchos géneros (*Escherichia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Proteus* y otros más). **(5)**

Algunos microorganismos entéricos, por ejemplo, *Escherichia coli*, son parte de la microflora normal y en forma incidental producen enfermedad, en tanto que otros, la *Salmonella spp* y la *Shigella spp*, son patógenos para el ser humano.

Los miembros de la familia de las enterobacterias tienen las siguientes características: son bacilos gramnegativos, ya sea móviles o no móviles; se multiplican bien en agar de MacConkey, son anaerobios facultativos, fermentan glucosa, a menudo produciendo gas; oxidasa negativa y reducen nitrato a nitrito. **(5)**

- ***Salmonella* spp.**

Los microorganismos del género *Salmonella* spp son bacterias Gram negativas anaerobios facultativos. Son bacilos móviles que de manera característica casi nunca fermentan lactosa ni sacarosa. La mayor parte del género, producen ácido sulfhídrico. **(5)**

Sobreviven al congelamiento en agua durante largos periodos, y que inhiben otras bacterias entéricas; estos compuestos son útiles para incluirlos en medios para aislar salmonela de las heces. **(5)**

Desde el punto de vista clínico, se establecen 4 grandes síndromes que son de interés, causados por el género *Salmonella* sp:

1. Gastroenteritis. El síndrome inicia 48 horas posteriores al consumo de alimentos contaminados; en la mayoría de las personas inmunocompetentes el cuadro dura entre 4-8 días, en inmunosuprimidos o aquellos que presenten alguna condición concomitante, la enfermedad se vuelve más grave.

2. Bacteriemia: La *Salmonella* sp parece tener especial afinidad por los tejidos endoteliales, por lo que la infección de la aorta asociada a la fístula aorto-duodenal es una condición bien conocida; la infección de los grandes vasos lleva a la formación de aneurismas micóticos.

3. Fiebre entérica: Dentro de las fiebres entéricas, la fiebre tifoidea es la más conocida y la más severa, esta es producida por la *Salmonella typhi*. Otros síndromes menos severos son conocidos como fiebre paratifoidea, *Salmonella paratyphi*. Existe un período de incubación de 21 días (10 en promedio) y las manifestaciones clínicas en pacientes no tratados se dividen en semanas, de acuerdo a su evolución. **(6)**

4. Infecciones localizadas: La anemia de células falciformes es la causa más frecuente asociada a la osteomielitis por *Salmonella*. La endocarditis es muy rara con la fiebre tifoidea, y las meningitis por *Salmonella* se presentan en niños menores de un año. **(6)**

- **Estructura antigénica.**

La estructura antigénica de *Salmonella spp* es similar a la de otras enterobacterias, con dos clases de antígenos principales presentes; los antígenos O (somáticos) son los antígenos de la pared bacteriana de naturaleza polisacárida y antígenos H (flagelares) que están constituidos por una proteína, la flagelina. En algunas cepas se encuentra un tercer tipo como antígeno de superficie, siendo análogo funcionalmente a los antígenos K (capsular) de otros géneros; ya que anteriormente se pensó que se relacionaba con la virulencia, este antígeno se denominó antígeno Vi. **(7)**

- **Taxonomía del género.**

En la actualidad, el género *Salmonella* se divide en dos especies, cada una de las cuales contiene múltiples subespecies y serotipos. Las dos especies son *Salmonella enterica* y *Salmonella bongori* (antiguamente subespecie V). **(5)**

*Salmonella entérica* contiene seis subespecies: subespecie *enterica* (subespecie I); subespecie *salamae* (subespecie II); subespecie *arizonae* (subespecie IIIa); subespecie *diarizonae* (subespecie IIIb); subespecie *houtenae* (subespecie IV) y subespecie *indica* (subespecie VI). Casi todas las infecciones de seres humanos son causadas por las cepas de la subespecie I.

De acuerdo con la presencia de los antígenos O (lipopolisacárido), Vi (polisacárido capsular) y H (flagelar) pueden actualmente serotiparse más de 2,579 serotipos que, finalmente, pertenecen al mismo género en base a su gran identidad en genoma de 90% o más.

*Salmonella enterica* agrupa a los patógenos de más interés para la salud pública. Cuatro serotipos de salmonela que producen fiebre entérica pueden identificarse en el laboratorio clínico mediante análisis bioquímicos y serológicos, son los siguientes: *Salmonella paratyphi A*, *Salmonella paratyphi B*, *Salmonella choleraesuis* y *Salmonella typhi*. **(8)**

## **2.4 Signos y síntomas.**

*Salmonella typhi* solo vive en el ser humano. Las personas con fiebre tifoidea son portadoras de la bacteria en la sangre y los intestinos. Los signos y síntomas consisten en fiebre alta prolongada, cansancio, cefaleas, náuseas, dolor abdominal y estreñimiento o

diarrea. Algunos pacientes presentan erupciones cutáneas. Los casos graves pueden complicarse seriamente y causar la muerte. **(3)**

Aunque se trata de una infección gastrointestinal, la diarrea y los vómitos son síntomas atípicos de la fiebre tifoidea. Las personas que padecen fiebre tifoidea generalmente se quejan de síntomas sistémicos que incluyen la aparición gradual de fiebre, malestar general, dolores de cabeza y dolor abdominal. **(9)**

## **2.5 Epidemiología.**

Los seres humanos son el único huésped y reservorio naturales, se diseminan a través de las heces de portadores asintomáticos, o de las heces u orina (menos frecuente) de pacientes con enfermedad activa. La infección se transmite por la ingestión de alimentos o agua contaminados con heces. La higiene inadecuada después de la defecación puede diseminar *Salmonella typhi* a alimentos o agua destinados a la comunidad.

En los países desarrollados, la transmisión se produce principalmente a través de alimentos que se han contaminado durante su preparación por parte de portadores sanos. El microorganismo puede transmitirse también de las heces a los alimentos a través de las moscas. **(10)**

La incidencia de fiebre tifoidea se incrementa con base en las deficiencias en los sistemas de salubridad y en falta de acceso a agua potable. Los factores de riesgo comunicados para fiebre tifoidea son agua, alimentos y bebidas adquiridas en puestos ambulantes, frutas y verduras crudas procedentes de cultivos en los que se utilizan aguas residuales, contactos con enfermos en el domicilio, ausencia de lavado de manos y de cuartos de baño, y evidencia de infección previa por *Helicobacter pylori*. **(2)**

Según estimaciones de la OMS, se calcula que cada año enferman de fiebre tifoidea entre 11 y 21 millones de personas y mueren entre 128 000 y 161 000. **(11)**

En América Latina la fiebre tifoidea continúa siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad, aunque no exista información completa que refleje su magnitud, debido a la notificación incompleta y muy variable en los diferentes países. **(12)**

En México, al finalizar el 2020, en el boletín epidemiológico de la semana 53 de 2020, se contabilizaban más de 15,000 casos en total de fiebre tifoidea, entre confirmados y sospechosos. **(13)**

En El Salvador, al finalizar el 2020, se contabilizaron 555 casos de fiebre tifoidea que, comparados con 1503 casos de 2019, representó una disminución del 63% de los casos, 347 fueron reportados por MINSAL, 202 por ISSS, 5 por el sector privado y 1 por el Comando de Sanidad Militar. **(14)**

## **2.6 Factores predisponentes.**

En el artículo "Período de incubación de la salmonelosis tifoidea: revisión sistemática y metaanálisis de brotes y estudios experimentales ocurridos durante el último siglo", se cita que el número de personas enfermas en relación al número de personas expuestas al riesgo de sufrir una enfermedad están asociadas a factores como: las características del huésped, la dosis infectante y la virulencia del organismo. **(9)**

Cuando cualquiera de estos factores está presente de manera que aumentan los enfermos: gran dosis infectante, huésped susceptible, y la alta virulencia, el período de incubación se acorta ya que la aparición de la enfermedad es más rápida. **(9)**

Todas las infecciones por *Salmonella spp* comienzan con la ingestión de los microorganismos, muy a menudo en alimentos o agua contaminados. La dosis que se ingiere constituye un factor importante para el periodo de incubación. La dosis infectante puede variar de 10<sup>1</sup> a 10<sup>6</sup> unidades formadoras de colonias. **(15)**

Algunos factores que incrementan la susceptibilidad a la infección son: la disminución de la acidez estomacal (tener <12 meses de vida, ingestión de antiácidos o enfermedad aclorhídrica) y la disminución de la integridad intestinal (enfermedad intestinal inflamatoria, intervención quirúrgica previa de tubo digestivo o alteración de la flora intestinal por administración de antibióticos). **(15)**

## **2.7 Patogenia**

Una vez que *Salmonella typhi* entra al humano por vía oral, los microorganismos son ingeridos y pasan al estómago, donde el pH bajo inhibe su multiplicación. Cuando el pH gástrico se torna más alcalino por el uso de antiácidos orales, hay un incremento en la susceptibilidad a la infección intestinal. **(16)**

Los microorganismos que llegan al intestino delgado afrontan dos respuestas adicionales de defensa: La primera, es la rapidez del tránsito intestinal, y la segunda, la microbiota

normal. Un tránsito intestinal normal disminuye el tiempo de contacto de la bacteria con la mucosa, y cuando la motilidad disminuye puede haber un incremento potencial de invasión por *Salmonella typhi*. La microbiota normal del intestino delgado compite por los requerimientos de crecimiento con los patógenos y mantienen el pH luminal. **(16)**

Los organismos que vencen estos mecanismos de defensa local en tracto gastrointestinal se adhieren en la mucosa, y en el caso de *Salmonella typhi*, producen un patrón invasor, en el cual, éstos usualmente no producen enterotoxinas, causantes de la diarrea. **(16)**

A diferencia de lo que ocurre en otras infecciones causadas por *Salmonella spp*, las bacterias responsables de la fiebre tifoidea llegan al intestino delgado y atraviesan las células M (células fagocíticas de los micropliegues), células epiteliales especializadas que recubren las placas de Peyer. **(17)**

Tras esta internalización, las bacterias se dirigen hacia las placas de Peyer siendo engullidas por macrófagos, células dendríticas y neutrófilos, en cuyo interior sobreviven y se multiplican, pudiendo iniciar, de esta manera, la infección intracelular y diseminación sistémica. **(17)**

Una vez fagocitada la bacteria, se disemina por todo el organismo dentro de los macrófagos, a través del sistema linfático y la circulación sistémica, ocurre una diseminación hematogena y colonizan los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de incubación, los enfermos tienen escasos síntomas o están asintomáticos.

Después de la multiplicación bacteriana, durante el día nueve al catorce del periodo de incubación, los organismos son liberados nuevamente al torrente sanguíneo causando una bacteriemia secundaria que trae como consecuencia los primeros síntomas clínicos. **(16)**  
**(Ver anexo 1)**

Los signos y los síntomas que incluyen fiebre y dolor abdominal, como posible consecuencia de la secreción de citocinas por parte de los macrófagos y de las células epiteliales en respuesta a los productos bacterianos, que son reconocidos por los receptores del sistema inmunitario innato cuando se ha replicado un número importante de microorganismos.

Con el paso del tiempo es probable que la hepatoesplenomegalia se relacione con el reclutamiento de células mononucleares y con la respuesta inmunitaria adquirida de tipo celular, específica para la colonización por *Salmonella typhi*. El reclutamiento de más células mononucleares y linfocitos en las placas de Peyer durante varias semanas después de la colonización inicial, puede aumentar de manera notable el tamaño de las placas de Peyer y la necrosis de la misma, lo cual puede estar mediado por productos bacterianos que favorecen la muerte celular y la respuesta inflamatoria. **(15)**

## **2.8 Diagnóstico.**

El diagnóstico de la fiebre tifoidea es complejo, tomando en cuenta que sus signos y síntomas son inespecíficos. Su diagnóstico por clínica puede ser sospechado, nunca confirmado. La única forma de confirmarlo es mediante cultivos o mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR) realizados por el laboratorio. **(18)**

Existen diversos métodos para el diagnóstico de fiebre tifoidea entre ellos se encuentran los antígenos febriles; son un conjunto de pruebas que se utilizan, como su nombre lo indica, para diagnosticar por medio del principio de aglutinación antígeno-anticuerpo, enfermedades que cursan con fiebre (fiebre tifoidea, brucelosis y rickettsiosis). Dado que presenta numerosas reacciones cruzadas el resultado de una prueba no tiene significado diagnóstico en una región endémica. **(18)**

En la guía para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre tifoidea de El Salvador, actualizada en 2021, se sugiere que, para la prueba de Widal, la sensibilidad es del 69% y su especificidad del 83%, esto es comparándose con el hemocultivo, como prueba de referencia. **(19)**

También se cuenta con pruebas serológicas como el método ELISA, las pruebas de hemaglutinación, la inmunoelectroforesis en contracorriente y las pruebas rápidas (inmunocromatográficas) Typhi Dot y Tubex para el diagnóstico de fiebre tifoidea. **(Ver anexo 2)**

Sin embargo, la evidencia científica a su favor no ha sido robusta en evaluaciones a gran escala y debido a que aún no son lo suficientemente sensibles, específicas y consistentes no se pueden recomendar con confianza en un entorno endémico.

En lo que respecta a las pruebas generales, ante la sospecha de fiebre tifoidea y durante la primera semana de fiebre puede ser útil un hemograma. Podría evidenciarse leucopenia o leucocitosis (más frecuente en niños), neutropenia, anemia (generalmente normocítica, normocrómica) y trombocitopenia.

Revisiones recientes dejan en claro que el diagnóstico de fiebre tifoidea depende de la detección de los microorganismos mediante cultivo o del aislamiento de su ADN mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).

El aislamiento de *Salmonella typhi* se considera el estándar de oro para el diagnóstico, autores consideran al cultivo de médula ósea como más sensible (85-95%) que el hemocultivo; sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo. **(Ver anexo 3 y 4)**

Muchos estudios han demostrado una alta sensibilidad del mielocultivo, incluso con una terapia antimicrobiana previa, independientemente de la duración de la enfermedad antes del muestreo.

La mayor sensibilidad del cultivo de médula ósea, en comparación con el hemocultivo, se debe principalmente a la concentración de organismos viables en la médula ósea (diez veces más que en sangre) y a que estos microorganismos suelen estar protegidos de la presencia de antibióticos sistémicos. **(18)**

El hemocultivo es positivo en el 40-60% de los casos durante la primera semana de evolución. Esta falta de sensibilidad obedece a tres factores. En primer lugar, el volumen de sangre que se toma es crítico y se relaciona directamente con la cantidad de bacterias en sangre (<10 bacterias/ml); segundo, la antibioticoterapia previa a la toma de la muestra; y tercero, el tiempo, ya que la cantidad de bacterias en el torrente sanguíneo es mayor en la primera semana de enfermedad, en comparación con las semanas posteriores. **(18)**

Existen cultivos de otros sitios, como el cultivo del raspado de la lesión en las manchas rosáceas; el coprocultivo (que puede ser positivo a partir de la segunda semana de evolución) y el cultivo de orina (útil a partir de la tercera semana de evolución).

Se han explorado pruebas de amplificación de ácido nucleico como PCR convencional y PCR en tiempo real, pero no exhaustivamente para la detección de *Salmonella typhi* desde varios sitios estériles, sobre todo en sangre. A la fecha, tanto la sensibilidad como especificidad de esta técnica son equivalentes o superiores al 95%. La PCR se considera

como una mejor opción comparada con el cultivo de sangre, ya que es rápida y la pequeña cantidad de bacilos presentes en las muestras clínicas puede amplificarse, eliminando así el problema de bacterias muertas o no cultivables como resultado del tratamiento con antibióticos. Debido a su alta sensibilidad, la PCR se puede utilizar como una herramienta útil para diagnosticar casos de fiebre tifoidea con sospecha clínica y cultivo negativo. Sin embargo, el principal desafío con el desarrollo de estas pruebas moleculares es su aplicabilidad en países de escasos recursos como por su alto costo.

Con respecto a la prueba inmunofluorescencia en heces (IFH), la mayoría de kits tienen la capacidad de detectar de manera cualitativa antígenos de *Salmonella* en muestras de heces, no siendo en su mayoría específicos a *Salmonella typhi*. Durante la prueba, los antígenos presentes en la muestra de heces reaccionan con los anticuerpos anti-*Salmonella* previamente fijados en el test. Por lo anterior, es una prueba útil al orientar a iniciar una terapia antimicrobiana de manera inmediata. **(18)**

# CAPITULO III

## DISEÑO METODOLÓGICO

### 3.1 TIPO DE ESTUDIO.

**Documental:** La fuente principal de obtención de datos lo constituyen documentos escritos, que se han generado para otros propósitos. **(20)**

**Descriptivo:** Su propósito es obtener un panorama preciso del problema que permitan describir sus características principales, sin pretender explicar sus causas. **(20)**

**Retrospectivo:** Los datos se obtuvieron de observaciones o mediciones hechas en el pasado. **(20)**

### 3.2 UNIVERSO.

Población y muestra: Casos de fiebre tifoidea reportados por el MINSAL de enero a diciembre del 2021.

### 3.3 TÉCNICA E INSTRUMENTO.

#### Técnica.

- Revisión y recolección de boletines epidemiológicos del MINSAL de enero a diciembre del 2020 y 2021.

#### Instrumento.

- Boletines epidemiológicos semanales del Ministerio de Salud (MINSAL) de El Salvador de enero a diciembre del 2021.

### 3.4 PROCEDIMIENTO Y RECOLECCIÓN DE LOS DATOS.

Se recolectaron los datos de los boletines epidemiológicos semanales del MINSAL del 2021, posteriormente se realizó un análisis estadístico de la información recolectada, utilizando tablas y gráficos, realizando la interpretación y análisis de los resultados según los objetivos planteados.

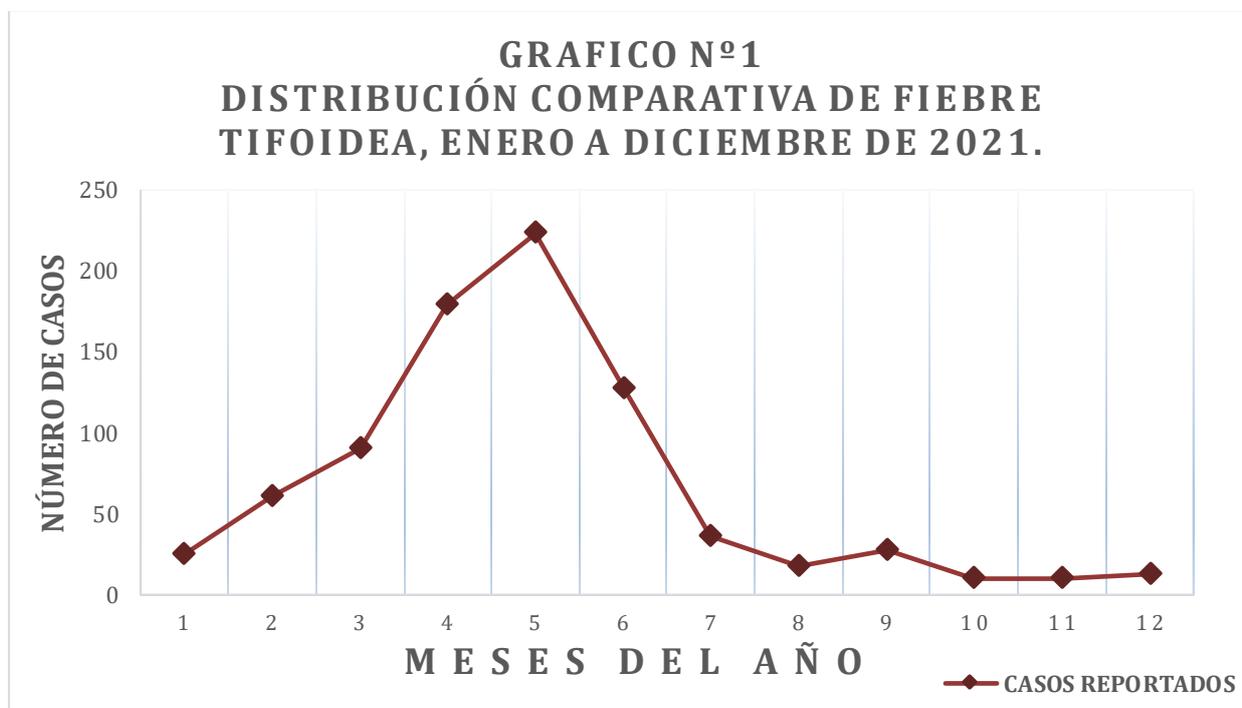
# **CAPITULO IV**

## RESULTADOS

TABLA N° 1  
DISTRIBUCIÓN COMPARATIVA DE FIEBRE TIFOIDEA, ENERO A DICIEMBRE DE 2021.

MES	N° DE CASOS 2021	MES	N° DE CASOS 2021
ENERO	25	JULIO	36
FEBRERO	61	AGOSTO	18
MARZO	90	SEPTIEMBRE	28
ABRIL	179	OCTUBRE	10
MAYO	223	NOVIEMBRE	10
JUNIO	127	DICIEMBRE	13
		TOTAL	820

Fuente: Boletines epidemiológicos MINSAL 2021.



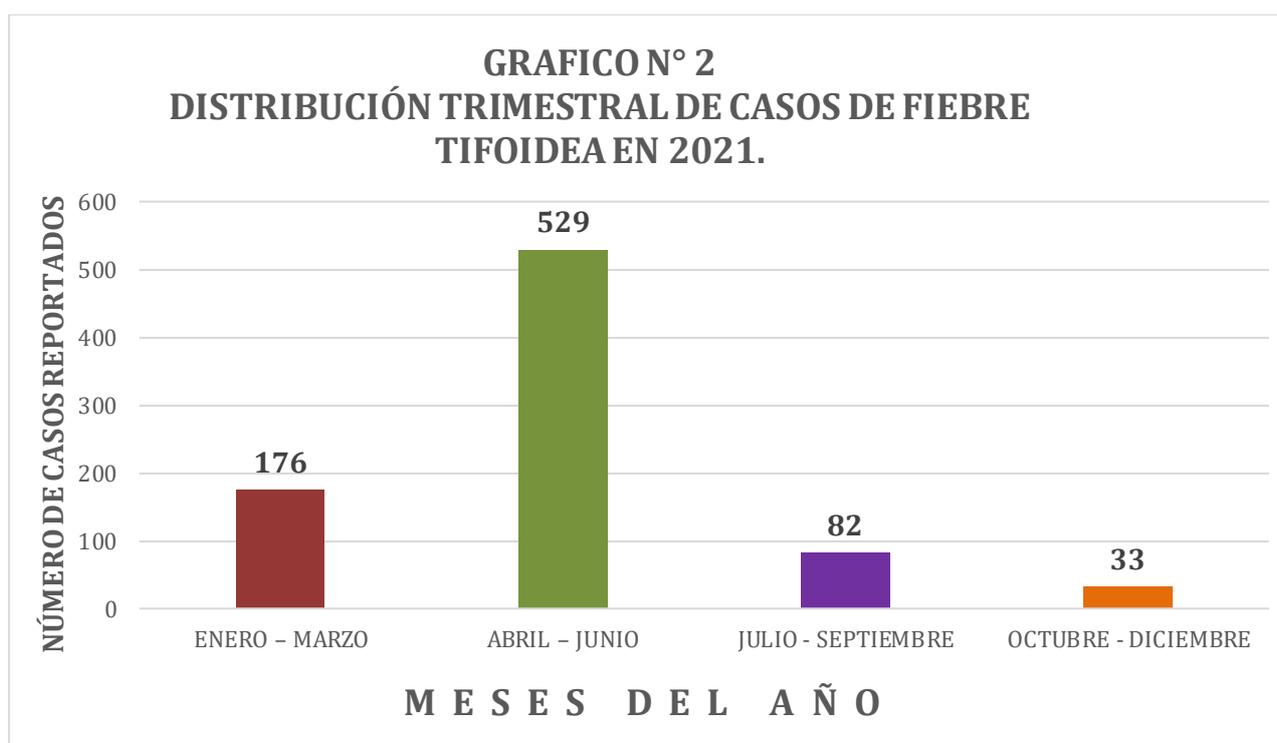
Fuente: Boletines epidemiológicos MINSAL 2021

**Interpretación:** De los boletines epidemiológicos de enero a diciembre de 2021, abril y mayo representan los meses con mayor número de casos en 2021, por el contrario, los meses con menor número de casos del 2021 son octubre y noviembre.

TABLA N° 2  
DISTRIBUCIÓN TRIMESTRAL DE CASOS DE FIEBRE TIFOIDEA  
EN 2021.

MES	N° DE CASOS (2021)
ENERO – MARZO	176
ABRIL – JUNIO	529
JULIO – SEPTIEMBRE	82
OCTUBRE - DICIEMBRE	33
NUMERO TOTAL DE CASOS	820

Fuente: Boletines epidemiológicos MINSAL 2021.



Fuente: Boletines epidemiológicos MINSAL 2021

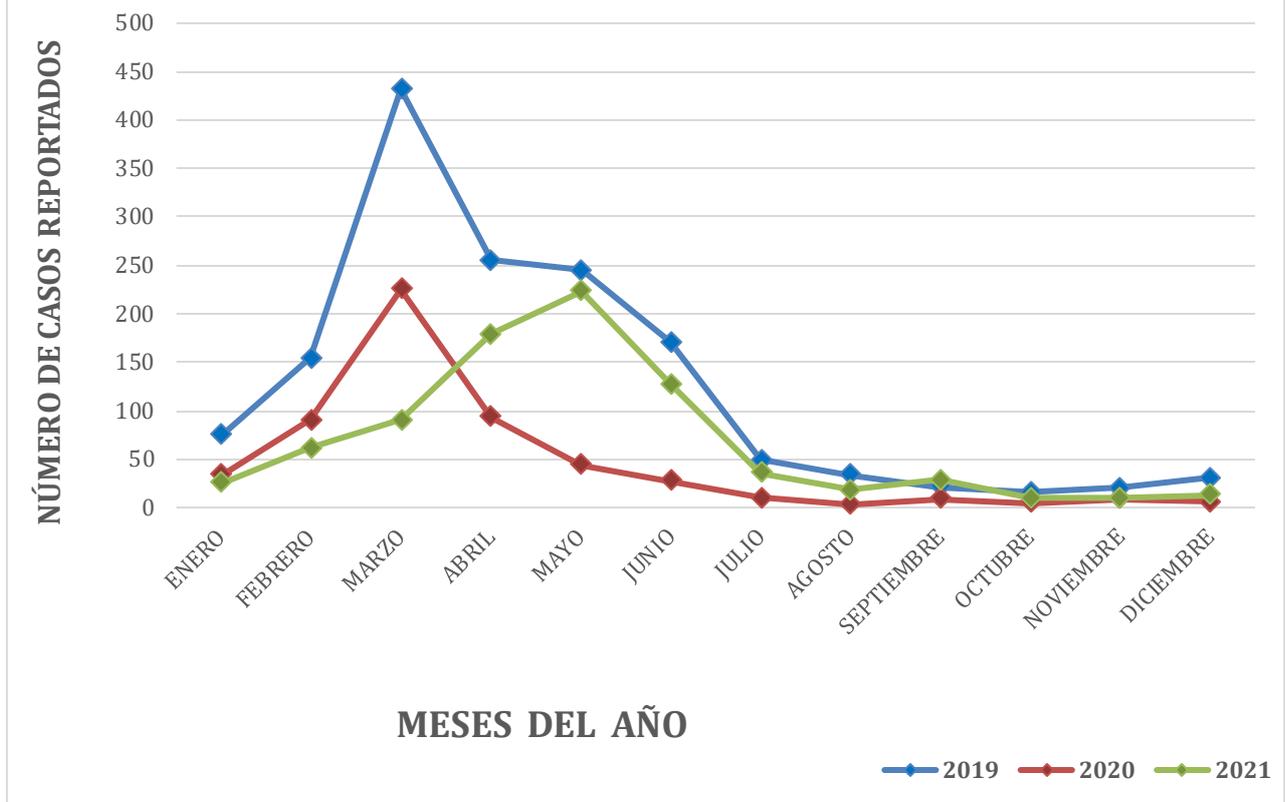
**Interpretación:** De los boletines epidemiológicos de enero a diciembre de 2021, el trimestre con mayor número de casos en 2021 fue de abril a junio, mientras que el cuarto trimestre fue en el que menos se registraron casos.

TABLA N° 3  
DISTRIBUCIÓN COMPARATIVA DE CASOS DE FIEBRE TIFOIDEA  
EN 2019, 2020 Y 2021.

MES	N° DE CASOS 2019	N° DE CASOS 2020	N° DE CASOS 2021
ENERO	75	34	25
FEBRERO	154	90	61
MARZO	432	225	90
ABRIL	255	93	179
MAYO	245	44	223
JUNIO	171	27	127
JULIO	49	10	36
AGOSTO	34	3	18
SEPTIEMBRE	21	9	28
OCTUBRE	16	5	10
NOVIEMBRE	20	9	10
DICIEMBRE	31	6	13
TOTAL DE CASOS	1503	555	820

Fuente: Boletines epidemiológicos MINSAL 2020 y 2021.

**GRAFICO N° 3  
DISTRIBUCIÓN COMPARATIVA DE CASOS DE FIEBRE  
TIFOIDEA EN 2019, 2020 Y 2021.**



Fuente: Boletines epidemiológicos MINSAL 2020 y 2021

**Interpretación:** Al inicio de estos años, el número de casos es bajo, pero para 2019 y 2020, se observa un alza en el mes de marzo. Para ambos años, el registro decae en el pasar de los meses. Para 2021 el mes con mayor número de casos es mayo.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo de investigación ha pretendido describir y registrar la prevalencia de los casos de fiebre tifoidea en el año 2021, reportados por el Ministerio de Salud (MINSAL), mediante la recolección de los datos en los boletines epidemiológicos semanales de dicho año.

El diagnóstico de la fiebre tifoidea es complejo pues causa signos y síntomas inespecíficos, ejemplo de ello son la fiebre y el dolor abdominal, pudiéndose encontrar en otras infecciones gastrointestinales. Por ello, inicialmente puede sospecharse de forma clínica, mas no diagnosticarse de esta forma, requiere de una confirmación.

Para un diagnóstico confirmatorio suelen citarse diversos métodos, sin embargo, el método “estándar de oro” es el aislamiento e identificación del agente causal, *Salmonella typhi*, por medio del cultivo de muestras, siendo de mayor sensibilidad en sangre y médula ósea, aunque este último muy pocas veces se practica debido a que se requiere de biopsia del tejido. A causa de las reacciones cruzadas, el método de antígenos febriles es el menos recomendado.

Antes de continuar, es necesario discutir acerca de algunos aspectos de importancia respecto a este estudio. La naturaleza descriptiva de la investigación implica que no se ha pretendido exponer ni explicar las causas de la prevalencia observada, y que los datos utilizados provienen de documentos públicos.

Durante la investigación se presentaron limitantes que dificultaron la ampliación del análisis e interpretación descriptiva de los resultados obtenidos, en donde se destacan: la edad y el género de los pacientes no se encuentran plasmados dentro de todos los boletines epidemiológicos del MINSAL para el año 2021.

La recolección de la información nos permite afirmar que el número de casos reportados en El Salvador por el MINSAL en el año 2021 fue de 820 pacientes con diagnóstico a tifoidea, en los que se evidencia un alza de los casos entre los meses de marzo a mayo. Esta alza se observa principalmente en el segundo trimestre, habiendo más del 50 % de los casos del 2021, esto siendo diferente con los dos años anteriores en los que el aumento destaca a partir del mes de febrero. Un punto en común en este periodo 2019-2021 es su tendencia a la disminución al acercarse la finalización del año.

Definitivamente hay variables que afectan este comportamiento de los casos, pero por la naturaleza descriptiva de la investigación no se han tomado en cuenta, pudiéndose dejar preguntas acerca de la causalidad para futuras investigaciones.

## CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos en la presente investigación presentados en tablas y gráficos, descritos en la discusión y de acuerdo a la interpretación de los resultados, se concluyó lo siguiente:

- 1- El año en estudio presentó 820 casos de fiebre tifoidea, reportados por el Ministerio de salud (MINSAL) en los boletines epidemiológicos.
- 2- En este mismo año, el periodo en el que más pacientes fueron reportados enfermos fue entre abril a junio, con 529 casos, siendo más del 50 % en el 2021.
- 3- Existe una gran diferencia en el número de casos reportados entre los años 2019-2021, en donde el 2019 es el año con más reportes de fiebre tifoidea en el país.
- 4- La semejanza encontrada en la totalidad de los casos reportados en los años 2019-2021, es el aumento en la primera mitad del año y su disminución al término del año.
- 5- A pesar de las numerosas técnicas que existen para el diagnóstico de fiebre tifoidea, el método que más se utiliza y que más confianza se tiene es el aislamiento e identificación de *Salmonella typhi* por hemocultivo.

## RECOMENDACIONES

La investigación muestra factores que predisponen a la infección y también un abanico de posibilidades para el diagnóstico de fiebre tifoidea. Por ello se hacen las siguientes recomendaciones:

- Hacer conciencia en la población sobre temas de importancia como la buena higiene, lavado frutas y verduras antes de su consumo y la cocción de los alimentos.
- Insistir en la población a evitar el uso excesivo de antiácidos estomacales que es un predisponente para la infección.
- Evitar la automedicación, especialmente de antibióticos, algunos de estos pueden minimizar la manifestación del agente causal, dificultando el diagnóstico.
- Realizar una investigación sobre los métodos utilizados para diagnóstico en el país y evaluar la sensibilidad y especificidad, con el objetivo de encontrar métodos alternos al cultivo que ayuden al diagnóstico rápido y oportuno de fiebre tifoidea.
- Tomar en cuenta, en los boletines epidemiológicos, aspectos como la edad, género y localidad para lograr hacer un análisis más profundo de la epidemiología de la enfermedad en el país en futuras investigaciones.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Pegues David A. SIM. Cap. 190 Salmonelosis. In Kasper D, Hauser S, Jameson L, Fauci S, Longo L, Loscalzo J. Harrison Principios de medicina interna Ed. 19º. México: Mc Graw Hill; 2016. p. 1049-1050.
2. Quiros SC. Infecciones por bacterias del género Salmonella: Relevancia en la práctica clínica. Revista clínica de la escuela de medicina UCR-HSJD. 2016 Octubre; VI(4).
3. Salud OMdl. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2018 [citado Mayo, 2022]; Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/typhoid>.
4. Alimentaria ACpIlyC. Salmonella enterica serovar Typhi. ACHIPIA Area Soporte al Análisis de Riesgo. 2017; I (6).
5. Jawetz , Melnick , Adelberg. Cap. 15 Bacilos gramnegativos entéricos. In Microbiología médica. Ed. 28. España: McGraw Hill; 2020.
6. Alfaro-Mora R. Aspectos relevantes sobre Salmonella sp en humanos. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. 2019 [citado el 15 de diciembre, 2022];34(3). Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/957/208>.
7. Parra M, Durango J, Mattar S. Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por salmonella. MVZ Córdoba. 2002; VII (2).
8. Delgado Fernández, R.; Peculiaridad de la clasificación taxonómica y nomenclatura del género Salmonella. Acta Médica del Centro, Universidad de Ciencias Médicas de Ciego de Ávila, Cuba. Vol. 9 (Número 4), 2015, Pág. 73–75.
9. Awofisayo-Okuyelu A, McCarthy N, Mgbakor I, Hall I. Incubation period of typhoidal salmonellosis: a systematic review and meta-analysis of outbreaks and experimental studies occurring over the last century. BMC Infect Dis [Internet]. 2018;18(1):483. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-018-3391-3>.

10. Bush LM, Vazquez-Pertejo MT. Fiebre tifoidea [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. [citado mayo, 2022]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/fiebre-tifoidea?query=fiebre%20tifoidea>.
11. Fiebre tifoidea [Internet]. Who.int. (2020). [citado el 19 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/typhoid-fever>.
12. Pérez L. Protocolo de Vigilancia de Fiebre tifoidea y paratifoidea. Colombia. Instituto Nacional de Salud. Marzo; IV; 2022.
13. Dirección General De Epidemiología D. Vigilancia Epidemiológica Semana 53. Boletín Epidemiológico de México. Diciembre. 2020; 37 (53).
14. Ministerio de Salud (MINSAL). Boletín Epidemiológico Semana 52. 2020 diciembre.
15. Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L., Jameson, J. Y Loscalzo, J., (2016). Harrison principios de medicina interna. 19ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España. Pág. 1049-1050.
16. Romero Cabello R. Microbiología y Parasitología Humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. 4a ed. Ciudad de México, México: Editorial Médica Panamericana S.A., 2018, Pág. 557-558.
17. Marín Rodríguez, Elena. TRABAJO FIN DE GRADO. Fiebre tifoidea y factores de virulencia de Salmonella enterica serotipo Typhi. Facultad de farmacia. Universidad Complutense, Madrid, España. 2018 Junio.
18. Oliva Marín, J. E., Fiebre tifoidea, el arte del diagnóstico por laboratorio. ALERTA Revista Científica del Instituto Nacional de Salud [en línea]. Vol. 3(Número 1), 2020. [Consultado en mayo de 2022]. Disponible en: doi: 10.5377/alerta.v3i1.9237

19. Instituto Salvadoreño del Seguro Social, subdirección de salud, División de regulación, normalización y vigilancia. Departamento de normalización. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre tifoidea. Actualización 2021.

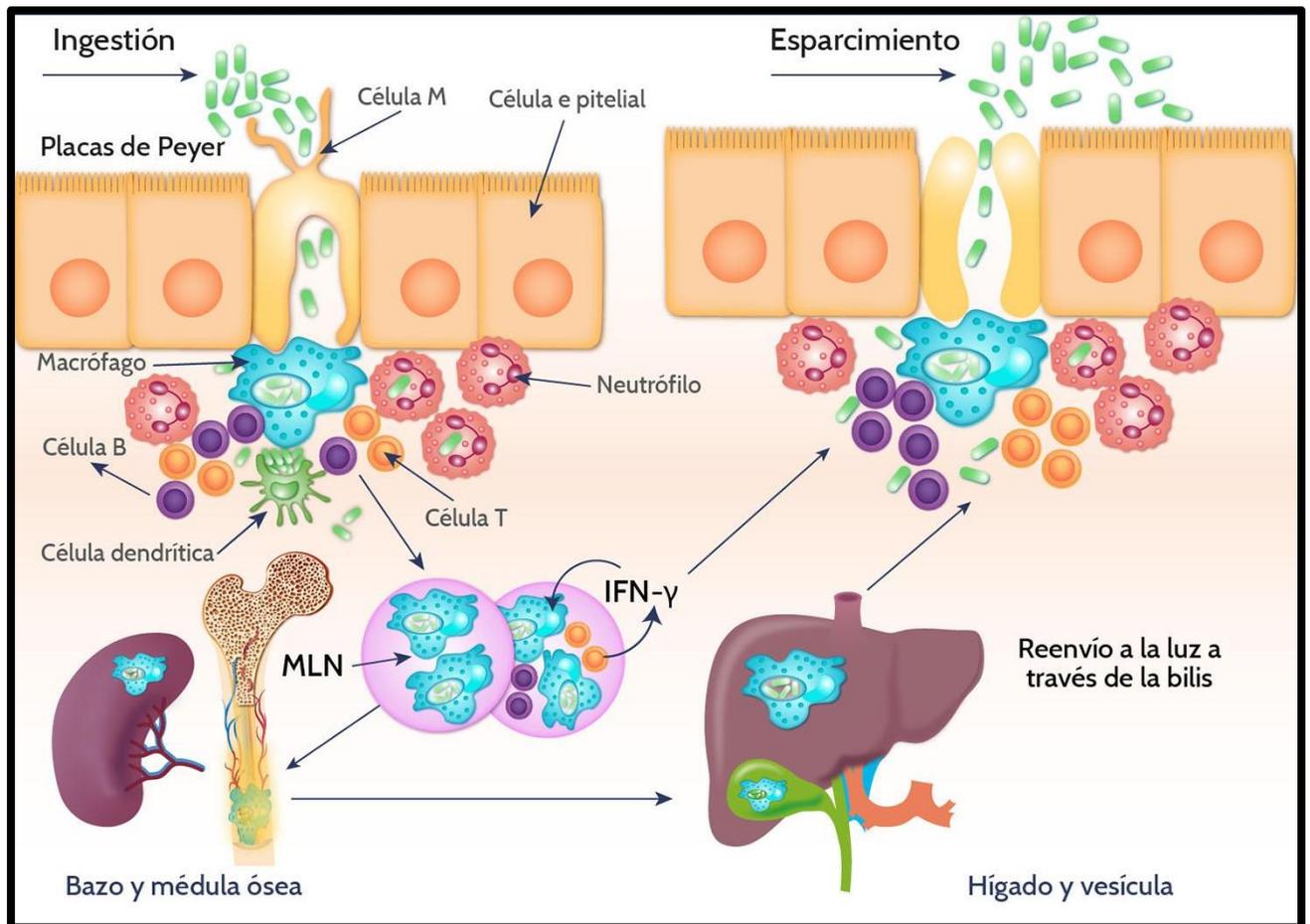
20. MMTI Argueta JA. Cap. IV Elaboración del proyecto de investigación. In MMTI Argueta JA. Metodología de la Investigación. San Salvador; 2021. p. 71-72.

21. Enfermedad diarreica aguda [Internet]. Synapticpg.com. [citado el enero, 2023]. Disponible en: [http://synapticpg.com/diarr\\_inflamatoria.html](http://synapticpg.com/diarr_inflamatoria.html).

22. MHP Mindy J. Perilla, Manual de laboratorio para la identificación y prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos de patógenos bacterianos de importancia para la salud pública en el mundo en desarrollo. Organización Mundial de la Salud 2004.

# ANEXOS

## ANEXO 1. Infección por *Salmonella typhi*.



**Fig. 3. Representación esquemática de la infección por *Salmonella typhi*.** Las bacterias ingresan en las placas de Peyer en la superficie del tracto intestinal al invadir las células M, las células epiteliales especializadas que absorben antígenos luminales para su captación por las células fagocíticas. La bacteria puede dirigirse a células dendríticas y/o macrófagos para su diseminación a través de vasos linfáticos y sanguíneos, dirigiéndose a ganglios linfáticos mesentéricos y a tejidos conduciendo hacia bazo, médula ósea, hígado y vesícula biliar. Se produce un re-esparcimiento periódico de la superficie de la mucosa a través de los conductos biliares y/o de los ganglios linfáticos mesentéricos. **(21)**

## ANEXO 2. Inserto de prueba rápida TYPHIDOT.

### **TYPHIDOT Rapid IgG/IgM (Combo) Version2** (A rapid test for detection of Typhoid fever)



#### INTENDED USE

**TYPHIDOT Rapid IgG/IgM (Combo)** is an immunochromatographic assay designed for the qualitative detection and differentiation of specific IgM and IgG antibodies against specific *Salmonella typhi* OMP antigen in human serum or plasma. It is intended to be used as *in vitro* diagnostic of typhoid fever. The results obtained should not be the sole determinant for clinical decision.

#### SUMMARY AND EXPLANATION OF THE TEST

Typhoid fever is an infectious disease caused by a bacterium, *Salmonella typhi*. It continues to be a major health problem especially in the Asia Pacific region, the Indian subcontinent, Central Asia, Africa and South America<sup>1</sup>. Definitive clinical diagnosis of typhoid is unreliable because typhoid fever symptoms mimic other diseases with fever that are common in this part of the world. Clinical presentations vary tremendously among patients and cover a wide spectrum, hence the need for a good laboratory test<sup>2,3</sup>. In addition, an accurate diagnosis of typhoid at an early stage is important not only for an aetiological diagnosis for the patient but also to identify individuals that might serve as a source of infection<sup>2</sup>. Thus all cases of fever should be tested for typhoid and a rapid laboratory tests will be required.

**TYPHIDOT Rapid IgG/IgM (Combo)** offers many advantages which fulfill the requirement of typhoid diagnosis. These advantages includes:

- early and specific diagnosis of typhoid fever
- fast, simple and reliable
- simple to perform and no additional sample preparation required
- no special equipment is needed
- results are easy to interpret
- minimal sample volume used

#### PRINCIPLE OF THE TEST

The **TYPHIDOT Rapid IgG/IgM (Combo)** is an indirect solid-phase immunochromatographic assay. The specific *S. typhi* OMP antigen is immobilized onto cellulose nitrate membrane as test lines. When the test sample is added to the sample pad, it migrates upwards. If anti-*S. typhi* IgG and IgM antibodies are present in the test sample (serum or plasma), they will react with colloidal gold-anti-human IgG or gold-anti-human IgM to form a complex. The complex will continue to move on the cellulose nitrate membrane and then captured at the test window zone by the immobilized specific *S. typhi* OMP antigen, giving a pink-purple coloured band. The control line contains rabbit anti-mouse IgG antibody which binds with the gold conjugated mouse anti-human IgG or mouse anti-human IgM antibodies. The control band serves as an indication of proper migration plus reagent control.

#### PERFORMANCE CHARACTERISTICS

Sensitivity and specificity for **TYPHIDOT Rapid IgG/IgM (Combo)** are 90% and 80% respectively.

#### REAGENTS AND MATERIALS SUPPLIED

1. **TYPHIDOT Rapid IgG/IgM (Combo)** cassette (25 pieces packed in individually sealed aluminium pouch)
2. One bottle of Chase buffer
3. One copy of instruction manual (product insert)

#### MATERIALS REQUIRED BUT NOT SUPPLIED

1. Sample collection and preparation device and equipment
2. Sample dispensing apparatus such as pipettes
3. Clock or timer

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

1. For professional *in vitro* diagnostic use only.
2. This product insert must be strictly followed in order to produce accurate test results.
3. Keep the test device sealed until use. Once the device pouch has been opened, the test device must be used immediately.
4. Do not use device if the sealed pouch is visibly damaged.
5. Do not use kit beyond the expiration date.
6. Handle all specimens as being potentially infectious. Dispose all materials that come in contact with the specimen as infectious waste.
7. Wipe any spills of sera or plasma promptly with 1% sodium hypochlorite solution.
8. Do not reuse test device.

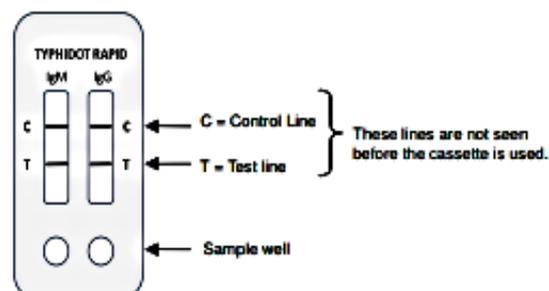
#### STORAGE AND STABILITY

Store at 4-30°C, do not freeze. Keep the test device sealed until used. Keep away from direct sunlight, moisture and heat.

#### SAMPLE COLLECTION AND PREPARATION

1. Handle all specimens as being potentially infectious. Dispose all materials that come in contact with the specimen as infectious waste.
2. Specimen should be collected aseptically by venipuncture according to the standardized methods. The use of grossly lipemic or turbid samples should be avoided. Plasma or serum is separated from the whole blood using standard procedures.
3. If serum or plasma specimens cannot be tested immediately, they should be refrigerated at 2 to 8°C. For storage periods longer than three (3) days, freeze the specimen at -20°C or below.

#### ASSAY PROCEDURE



1. Bring test cassette and chase buffer to room temperature (if precipitates are noted in the chase buffer reagent, shake the bottle vigorously and allow to warm up further).
2. Gently tear open the pouch and remove the test cassette.
3. Label the test cassette with the sample name.
4. Add 45 µl serum/ plasma to each sample well; making sure that there is no air bubbles.
5. Add 1 drop of buffer to each sample well. Serum/ plasma will start wicking up the membrane. The cassette may be tapped gently on the table to facilitate the sample to flow up the membrane.
6. Read result after 20 minutes.

### **ANEXO 3. Muestras utilizadas para el diagnóstico en cultivo de Fiebre tifoidea.**

- **Sangre.**

Los hemocultivos obtenidos tempranamente después de establecida la fiebre sostenida (por ejemplo, sospecha de fiebre tifoidea) pueden ser positivos a *Salmonella typhi*. **(22)**

#### **Obtención de muestras.**

- **Venopunción.**

a) **Asegúrese que tiene todas las cosas necesarias para completar el proceso de la colección de la sangre:** guantes, jeringuilla, aguja, torniquete, torundas, apósitos de algodón, vendaje adhesivo, contenedor resistente a pinchazos, medio de cultivo y antiséptico, tintura de yodo o si se prefiere yodo povidona, aunque el alcohol al 70% es una alternativa aceptable, el alcohol con concentración mayor del 70% tiene menor actividad bactericida y no debe utilizarse.

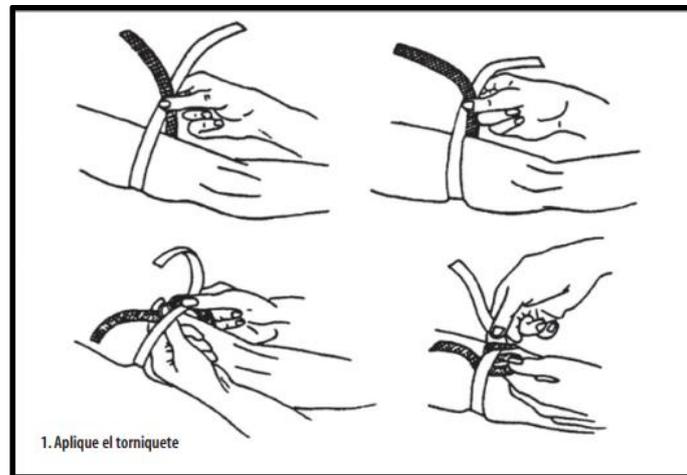
El tamaño de la aguja dependerá del lugar de la colección y del tamaño de la vena. En los niños se utiliza, generalmente, una aguja 23 de 20 a 25 mm de longitud o una aguja de mariposa. En los niños, puede ser difícil obtener gran cantidad de sangre: por lo regular de 1 a 3 ml es suficiente, pero el volumen de sangre está directamente relacionado con el rendimiento del cultivo.

Los hemocultivos de niños pequeños deben ser diluidos, de 1 a 2 ml de sangre en 20 ml de caldo (1:10 a 1:20). Los cultivos de sangre de adultos deben ser diluidos, de 5 a 10 ml de sangre en 50 ml de caldo (1:5 a 1:10).

b) **Seleccione el brazo y aplique el torniquete para restringir el paso de la sangre venosa.** Normalmente se selecciona la vena más prominente para la venipuntura.

c) **Limpie completamente la piel** con alcohol al 70%; limpie con un hisopo con la solución de yodo o yodo povidona. Frote el área seleccionada. Déjela secar. Si la vena se palpa nuevamente, repita la desinfección de la piel.

d) Después que el desinfectante se seque, **introduzca en la vena la aguja con el bisel hacia arriba**. Una vez que la vena se haya canalizado, extraiga la sangre halando el émbolo de la jeringuilla de manera lenta y con continuidad. No debe introducirse aire en la vena. Una vez que se ha obtenido la cantidad de sangre deseada, retire el torniquete y coloque un algodón estéril sobre el sitio de inserción mientras sostiene la aguja en su lugar. Retire la aguja y haga que el paciente sostenga firmemente el algodón hasta que cese el sangramiento. Inocular el medio de cultivo. Ponga un vendaje adhesivo en la herida.



**Fig. 4. Esquema para realizar un torniquete para la venopunción.**

e) **La muestra se debe poner inmediatamente en un frasco para hemocultivo** y en una incubadora tan pronto como sea posible; si la incubación no es factible, el frasco de hemocultivo puede guardarse a temperatura ambiente hasta 8 horas.

No se puede transportar la sangre antes de que se haya puesto en el caldo, porque el procedimiento de la colección no utiliza anticoagulante. Si el frasco de hemocultivo contiene un diafragma, limpie el diafragma con alcohol al 70% y yodo povidona antes de inocular el medio de caldo.

f) **Transporte inmediatamente los medios inoculados al laboratorio.** Todos los medios de hemocultivo inoculados deben recibirse en el laboratorio en 12–18 horas para subcultivos y deben ser protegidos de las temperaturas extremas ( $<18^{\circ}\text{C}$  o  $>37^{\circ}\text{C}$ ) utilizando un recipiente de transporte hecho por ejemplo de poliestireno, el cual puede guardar las muestras a temperatura moderada.

- **Líquido cefalorraquídeo (LCR).**

La obtención del líquido cefalorraquídeo (LCR) es una técnica invasiva y debe hacerla personal de experiencia en condiciones asépticas. Si se sospecha la presencia de meningitis, el LCR es la mejor muestra clínica para hacer el aislamiento e identificación de agentes etiológicos. **(22)**

**Obtención de muestras.**

Por lo general, se sacan tres tubos de LCR para química, microbiología y citología. Si solamente hubiera disponible un tubo, este debe darse al laboratorio de microbiología. Si hubiera disponible más de un tubo (de 1 ml cada uno), el segundo o el tercer tubo debe ir al laboratorio de microbiología.

La presencia de sangre puede afectar los cultivos de LCR, por lo tanto, se sugiere que, si se recoge más de un tubo de un paciente, el primer tubo (el cual puede contener contaminación con sangre de la punción lumbar) no debe ser el tubo que se envíe al laboratorio de microbiología. **(22)**

Número de tubos de LCR obtenidos por paciente	Laboratorio de microbiología	Laboratorio químico	Laboratorio de citología
1	Enviar tubo 1	~	~
2	Enviar tubo 2	Enviar tubo 1	~
3	Enviar tubo 2 ó 3	Enviar tubo 1	Enviar tubo 2 ó 3

**Fig. 5. Esquema de distribución de muestra de líquido cefalorraquídeo.**

- **Muestra de heces.**

Las muestras fecales se deben obtener en los primeros estadios de cualquier enfermedad entérica, cuando los agentes patógenos están por lo regular presentes en las heces en su mayor número, y antes de que el tratamiento antibiótico se haya iniciado. **(22)**

Una excepción a esta regla es el caso de las heces obtenidas de pacientes con enfermedad febril: en el caso de fiebre tifoidea, el agente etiológico, *Salmonella typhi*, puede estar presente en las heces, en la máxima cantidad, en la segunda y tercera semanas de la enfermedad.

### Obtención de muestras.

Las muestras de heces deben recolectarse en recipientes limpios, sin desinfectantes ni residuos de detergentes, y con las tapas bien cerradas y a prueba de derrames. Las muestras no deben sacarse de pañales, porque pueden contener residuos de desinfectantes u otros contaminantes.

Las muestras fecales no preservadas deben, en lo posible, refrigerarse, y procesarse como máximo 2 horas después de haberlas obtenido. Las muestras que no se pueden cultivar en un plazo de 2 horas después de haberse obtenido, se deben colocar en medio de transporte y refrigerar inmediatamente.

El medio de transporte de Cary-Blair sirve para transportar muchos agentes patógenos entéricos bacterianos, incluidos aislamientos de *Shigella spp*, *Salmonella spp* y *Vibrio cholerae*. Otros medios de transporte similares al de Cary-Blair son los de Amies y de Stuart. Ambos son aceptables para *Shigella spp* y *Salmonella spp* (incluida ser. *typhi*), pero son inferiores al de Cary-Blair para el transporte de aislamientos de *Vibrio cholerae*. (22)



**Fig. 6. Medio de transporte Cary-Blair.**

## **Anexo 4. Cultivo.**

### **- Hemocultivo.**

#### **Medios de cultivo primarios.**

La sangre se debe cultivar en un caldo infusión cerebro corazón con un suplemento.

#### **Identificación de frascos de hemocultivos positivos.**

Los frascos de hemocultivo deben ser examinados por primera vez entre 14 y 17 horas, y después todos los días por un plazo de hasta 7 días. Cualquier turbidez o lisis de los eritrocitos puede ser indicación de crecimiento y será necesario hacer inmediatamente subcultivos.

#### **Subcultivo.**

Para los subcultivos, primero desinfecte la superficie del diafragma del frasco de hemocultivo con alcohol y un hisopo de yodo povidona, y aspire entonces con una jeringuilla y aguja un volumen pequeño (0,5 ml) del frasco de hemocultivo e inocule con el líquido el medio de agar.

Por lo regular, se utilizan tanto las placas de agar chocolate como las de agar sangre para los subcultivos (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*). Se incuba los medios en que se sospecha la presencia de agentes patógenos a 35°C–37°C en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% (en incubadora o en la jarra con la vela en extinción).

Si se recibe una muestra de sangre de un paciente con un diagnóstico primario de fiebre de origen desconocido, si sintomáticamente se sospecha tifoidea, o si la coloración de Gram del caldo de hemocultivo revela bacilos gramnegativos, se añade una placa de agar MacConkey (AMC), además del agar chocolate o agar sangre.

Las placas de agar deben ser estriadas e incubadas hasta 48 horas. El AMC para *Salmonella typhi* deben ser incubadas durante 18 a 24 horas a 35°C–37°C.

Cuando el crecimiento bacteriano ha sido confirmado por subcultivo del frasco de hemocultivo, no es necesario incubar el frasco por más tiempo. Se debe eliminar el frasco de acuerdo con los procedimientos de seguridad.

## - Cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Una vez que el LCR ha llegado al laboratorio de microbiología, verifique si contiene más de 1 ml para el análisis. Si es menos de 1 ml, no se debe centrifugar; en vez, el LCR debe ponerse directamente en la lámina para una coloración de Gram. (Ver Anexo 3)

Si se dispone de más de 1 ml de LCR (por ejemplo, si la muestra es suficiente para la centrifugación), este debe centrifugarse a una fuerza suficiente para sedimentar la mayoría de las bacterias en 10–15 minutos.

Después que se haya centrifugado la muestra, debe eliminarse el sobrenadante con una pipeta Pasteur. Mezcle completamente el sedimento; una vez que está bien mezclado, use una o dos gotas del sedimento para preparar la coloración de Gram y use una gota para estriar los medios para el cultivo primario.

En el examen microscópico, los microorganismos grampositivos aparecerán de color violeta a azul, mientras los gramnegativos aparecerán de color rosado a rojo. La coloración permitirá a los laboratoristas ver la morfología de las bacterias.

Por lo regular, se utilizan tanto las placas de agar chocolate como las de agar sangre para el cultivo (*Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *Streptococcus pneumoniae*). Use un asa bacteriológica estéril para extender las bacterias en colonias aisladas independientes; se debe esterilizar el asa antes de cada paso del proceso de estriado de la placa.

Las muestras de líquido cefalorraquídeo obtenidas de un paciente con sospecha de fiebre tifoidea o con diagnóstico de fiebre de origen desconocido y enviadas a un laboratorio deben ser cultivadas en agar sangre o chocolate. Se incuban los medios a 35°C–37°C en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% (en incubadora o en la jarra con la vela en extinción).

Además, si los recursos permiten el uso de más de un medio o si la coloración de Gram del líquido cefalorraquídeo revela bacilos gramnegativos, se debe inocular agar MacConkey (AMC). Se debe inocular un caldo de apoyo (por ejemplo, caldo infusión cerebro corazón) con sedimento e incubar también.

El agar MacConkey para *Salmonella typhi* deben ser incubadas durante 18 a 24 horas a 35°C–37°C. Las placas de agar deben ser estriadas e incubadas hasta 48 horas.

## - Coprocultivo

Una vez que las muestras han llegado al laboratorio, los laboratoristas deben seguir los procedimientos de aislamiento del agente etiológico sospechado. En una situación de brote, por lo regular se sospecha tanto de disentería como de cólera sobre la base de los informes del personal de salud que trabaja en el terreno, y la respuesta del laboratorio debe reflejar esta situación.

Se pueden recibir también muestras de heces de pacientes sospechosos de tener fiebre tifoidea. Los cultivos de fecales pueden ser positivos durante la primera semana de fiebre y mantenerse positivos durante 2 a 3 semanas después del inicio de la enfermedad.

### **Recuperación de *Salmonella Typhi* de muestras de heces.**

La recuperación máxima de *Salmonella typhi* a partir de muestras fecales se obtiene utilizando un caldo de enriquecimiento, aunque el aislamiento de personas con enfermedad aguda puede lograrse por siembra directa.

Los caldos de enriquecimiento para *Salmonella* son por lo general altamente selectivos y pueden inhibir ciertos serotipos de *Salmonella* (particularmente *Salmonella typhi*). El medio de enriquecimiento selectivo que más se utiliza para aislar *Salmonella typhi* de muestras fecales es el caldo de selenito. El caldo de selenito se debe incubar durante 14 a 16 horas entre 35°C y 37°C y se debe estriar en un agar selectivo (por ejemplo, agar MacConkey o agar Salmonella-Shigella). También se puede usar un caldo no selectivo para el enriquecimiento de *Salmonella typhi*.

### **Medios de siembra en placa**

Las muestras de heces que se van a utilizar en busca de cepas de *Salmonella typhi* pueden ser inoculadas en medio entérico de siembra estándar (por ejemplo, agar entérico de Hektoen, agar xilosa - lisina - desoxicolato [XLD], agar MacConkey [AMC] o agar Salmonella-Shigella [SS]). Se realiza una suspensión en 1.0 ml de solución salina 0.85%, hasta obtener una suspensión turbia, esto para las heces formadas. Lo mismo se hace con heces recogidas por hisopado rectal. A las heces líquidas no es necesario. Se incuba a  $36 \pm 1$  °C por 18 a 24 horas.

Con un hisopo estéril tomar una segunda parte de la muestra, donde se observe mucus y/o sangre y depositar en un tubo con caldo de selenito. Incuba a  $36 \pm 1$  °C, y después de 6 a 8

horas se realiza la resiembra con el hisopo en un extremo de cada una de las placas de agar MacConkey, o medio entérico de siembra disponible, enseguida sembrar en estrías. Incube a  $36 \pm 1$  °C por 18 a 24 h.

- **Identificación presuntiva de aislamientos.**

Para preparar una extensión seca de un cultivo puro para coloración de Gram:

- a) Poner una gota de salina fisiológica o agua destilada en una lámina enjuagada en alcohol y seca.
- b) Tocar el centro de la colonia bacteriana con una aguja de inoculación o asa flameada y fría.
- c) Preparar una extensión de la colonia, añadiendo las bacterias del asa a una gota de salina fisiológica o agua destilada. Usar el asa para mezclar los microorganismos en una suspensión.
- d) Extender la suspensión y dejar secar al aire (10 minutos aproximadamente) o en la incubadora.
- e) Continuar la coloración de Gram (Ver Anexo 3)

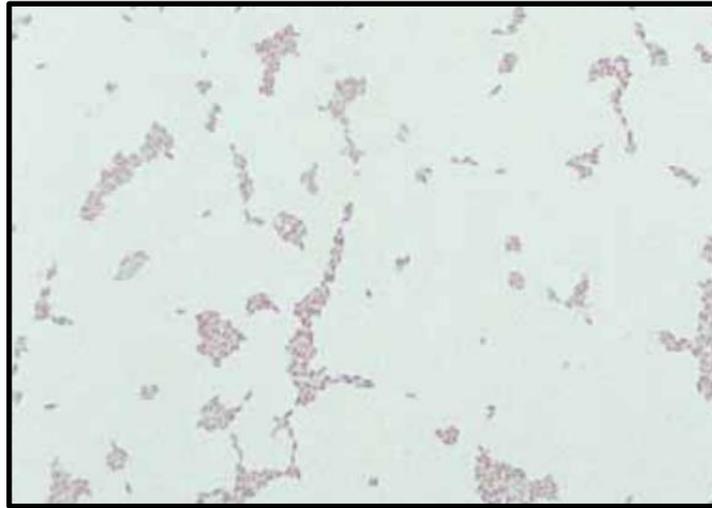
En el examen microscópico, los microorganismos grampositivos se verán violeta, mientras que los microorganismos gramnegativos aparecerán rosados. La coloración permitirá ver la morfología de las bacterias.

- **Identificación presuntiva de *Salmonella typhi***

Los aislamientos de *Salmonella typhi* crecen en agar sangre y agar chocolate. En esos medios las colonias de *Salmonella typhi* son grisáceas, de transparentes a opacas, brillantes (reluciente) y por lo regular con  $>1$  mm de diámetro. En agar MacConkey (AMC), las colonias aparecen como no fermentadoras transparentes con centro negro.

La coloración de Gram de los serotipos de *Salmonella* revelará bacilos Gram negativos.

**(22)**



**Fig. 7 Bacilos Gram negativos.**

- **Algunos análisis bioquímicos para la identificación de *Salmonella typhi*.**

#### **Agar tres azúcares y hierro (TSI).**

Las colonias sospechosas deben trasladarse cuidadosamente de los medios de cultivo en placas a un medio de tamizaje.

Con una aguja de inoculación toque ligeramente solo el centro de la colonia, sin tocar el resto de la colonia, ni toque la superficie de la placa, ya que se podría tomar contaminantes que estuvieran presentes en la superficie del agar. Si la habilidad de seleccionar una colonia aislada y pura es cuestionable, se debe purificar la colonia sospechosa y estriarla para aislar en otra placa de agar antes de inocular la colonia en agar tres azúcares y hierro.

El medio se inocula puncionando el tope del tubo y estriando la superficie inclinada del agar en el tubo. Se deben aflojar las tapas antes de la incubación. Después de una incubación de 24 horas a 35°C–37°C, se debe observar la superficie inclinada para ver las reacciones típicas de *Salmonella*.

#### **Interpretación.**

En el bisel, *Salmonella typhi* produce característicamente una superficie alcalina (roja, “K”), un fondo ácido (amarillo, “A”) y una pequeña porción ennegrecida del agar (H<sub>2</sub>S, +) en el sitio de la punción de la cuña y en la línea del pinchazo; no se produce gas.

La mayoría de los otros serotipos de *Salmonella* producen una reacción que indica que la glucosa está fermentada con producción de gas y H<sub>2</sub>S. **(22)**



**Fig. 8. TSI de *Salmonella Typhi*.**

#### **Agar motilidad.**

El agar motilidad debe ser inoculado con una aguja de inoculación recta del medio de cultivo y con un solo pinchazo de aproximadamente 1–2 cm de profundidad. La superficie del agar motilidad debe estar seca cuando se use, ya que la humedad puede producir el crecimiento de un microorganismo no móvil por lados del agar, creando una nube de crecimiento y apareciendo como móvil. Incubar toda la noche a 35 °C–37 °C.

#### **Interpretación.**

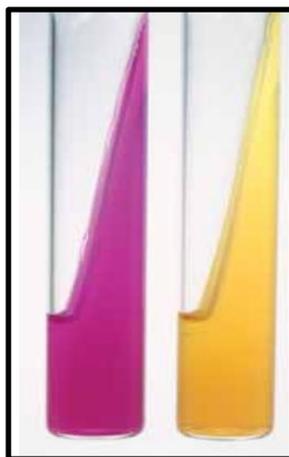
La motilidad está indicada por la presencia de un crecimiento difuso (el medio aparece como nublado) fuera de la línea de inoculación. Los microorganismos no móviles no crecen fuera de la línea de inoculación. *Salmonella typhi* comúnmente es móvil. **(22)-**



**Fig. 9. Medio de motilidad mostrando un organismo inmóvil en el tubo de la izquierda y un organismo móvil en el tubo de la derecha.**

### **Medio de urea.**

El medio de urea descubre microorganismos productores de ureasa (Por ejemplo, *Klebsiella* y *Proteus*). Inocular el agar urea en abundancia sobre toda la superficie del bisel. Aflojar las tapas antes de incubara 35 °C– 37 °C. Los cultivos ureasa positivos producen una reacción alcalina en el medio, que muestra un color entre rosáceo y rojo. Los microorganismos ureasa negativos no cambian el color del medio, el cual es entre amarillo pálido y rosado. *Salmonella typhi* siempre es ureasa negativa. (22)



**Fig. 10. Reacciones en medio de ureasa. Ala izquierda se observa la reacción de ureasa positiva. A la derecha, ureasa negativa**