

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.

Mayo 2021

Autoridades

Autoridades que oficializan este documento:



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECTORA GENERAL

Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero.
Directora General del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
SUBDIRECCIÓN DE SALUD

Dr. Carlos Mauricio Rubio Barraza
Subdirector de Salud



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
JEFATURA DE DIVISION REGULACION, NORMALIZACION Y VIGILANCIA

Dr. José Adán Martínez Alvarenga
Jefe División Regulación, Normalización y Vigilancia



INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
DEPARTAMENTO DE NORMALIZACION

Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala
Jefa Departamento de Normalización

Coordinación General

- Dra. Silvia Guadalupe Mendoza de Ayala. Especialista en Medicina Interna y Epidemiología. Jefe de Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Responsable de la validación del contenido del documento Complicaciones maternas y fetales por COVID-19 y gestión de su oficialización.

Equipo Coordinador de Guías de Práctica Clínica

- Dr. Luis Roberto Cerón Alas. Especialista en Medicina Interna. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Especialista en VIH, Especialista en Evaluación de Tecnología Sanitaria, Metodólogo.
- Dra. Carmen María Salazar de Suárez. Máster en Salud Pública y posgrado en Salud Ocupacional. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodóloga.
- Dr. Guillermo Alfredo García López. Especialista en Epidemiología y Salud Pública. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.
- Lic. Moises Nahún Díaz Amaya. Especialista en estadística. Departamento de Normalización del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, El Salvador. Metodólogo.

Contenido

Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Objetivos.....	6
Justificación	6
Alcance	6
Etiología, factores de riesgo y distribución mundial.....	7
Cuadro Clínico	10
Diagnóstico.....	13
Complicaciones	18
Terapia antimicrobiana de fiebre tifoidea.....	22
Farmacorresistencia.....	32
Sensibilidad y resistencia de <i>Salmonella typhi</i> en el ISSS.....	35
Bibliografía:	39

Introducción

Se estima que cada año contraen fiebre tifoidea entre 11 y 20 millones de personas y que entre 128 000 y 161 000 de ellas acaban falleciendo. El mayor riesgo se da en las comunidades pobres y los colectivos vulnerables, incluida la población infantil (1).

La fiebre tifoidea es común en países como el nuestro, con deficientes servicios de saneamiento y de agua potable. El acceso a agua potable y a un saneamiento adecuado, la educación sanitaria, la observancia de una higiene apropiada por parte de los manipuladores de alimentos, siguen siendo medidas prioritarias para prevenir la enfermedad.

De lo anterior deriva que la mejora de las condiciones de vida y la aparición de los antibióticos dio lugar a una gran reducción de la morbilidad y mortalidad de la fiebre tifoidea en los países industrializados. Sin embargo, en zonas en desarrollo de África, las Américas, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental sigue constituyendo un problema de salud pública.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta además una creciente resistencia a los antibióticos, entre ellos las fluoroquinolonas, por lo que en las regiones afectadas se están utilizando antibióticos más recientes, como las cefalosporinas y la azitromicina. Esporádicamente se ha descrito resistencia a esta última, pero todavía no es frecuente, algo a lo que nuestros servicios de salud deben prestar especial atención (1).

En El Salvador Las enfermedades diarreicas constituyen en el Sistema Nacional de Salud, una de las primeras causas de consulta en los centros de atención ambulatoria y hospitalaria del país. Siendo parte del mismo sistema, en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), se observa la misma tendencia, donde las enfermedades gastrointestinales de causa bacteriana como la fiebre tifoidea una importante carga, además se ha observado el avance de la resistencia bacteriana mencionada.

Antecedentes

La fiebre tifoidea, hasta 2017, en El Salvador, había presentado un comportamiento hipo endémico, sin embargo, a partir de 2018, la enfermedad presentó niveles epidémicos. Los servicios de salud se vieron fuertemente presionados por la afluencia de casos. La razón estandarizada de morbilidad para el 2018 tuvo un exceso del 250%, el corredor epidemiológico demostró epidemia desde semana 2 a la 32. Los centros de atención con mayor número de casos reportados fueron Hospital Amatepec 22% (162/725) y Hospital Médico Quirúrgico 16% (116/725). La tasa nacional fue de 42 casos por cada 100 mil, superada por los departamentos de San Salvador (66 x 100 mil) y Cuscatlán (70 x 100 mil). El cuadro clínico estuvo caracterizado por fiebre (94%), cefalea (80%), dolor abdominal (64%) y anorexia (60%). Tiempo de evolución de la fiebre para la indicación de cultivo: la moda osciló entre 2 y 7 días y la mediana entre 3 y 9 días. Además, se demostró la estacionalidad de la enfermedad mediante un análisis temporal desde 2009 a 2018, donde la distribución de casos confirmados de fiebre tifoidea se observó hacia el primer semestre de cada año, el cual inicia en las primeras semanas del año epidemiológico con un progresivo aumento de los casos alcanzado su máximo nivel de caso nuevos hacia las semanas 10 a 20 para caer hacia las semanas 27 a 33. No se ha podido establecer la causa de por qué la enfermedad presenta el patrón estacional descrito, a pesar de que las condiciones de suministro de agua y saneamiento se mantienen sin cambios sustanciales a lo largo del año (2).

Objetivos

Objetivo General: Brindar a los profesionales de la salud, herramientas actualizadas que permitan, la identificación clínica para un diagnóstico temprano, así como un manejo adecuado y oportuno de la fiebre tifoidea.

Objetivos Específicos:

- Definir el agente etiológico y su comportamiento epidemiológico.
- Explicar la fisiopatología de la enfermedad.
- Detallar cómo establecer diagnóstico.
- Caracterizar la sensibilidad y resistencia de *Salmonella typhi*.
- Establecer el tratamiento adecuado.
- Describir las complicaciones asociadas a la enfermedad.

Justificación

Dado el incremento observado de casos de fiebre tifoidea y la necesidad de actualizar la evidencia científica que permita brindar herramientas para la toma de las mejores decisiones clínicas, se hace necesario actualizar el documento publicado en marzo de 2018.

Alcance

Se espera que los diferentes niveles de atención hospitalaria y ambulatoria hagan uso de éste documento para orientar la conducta sobre diagnóstico y tratamiento de la fiebre tifoidea en la población derechohabiente del ISSS.

Etiología, factores de riesgo y distribución mundial.

La *Salmonella entérica* subespecie serovar Typhi (*Salmonella* Typhi) es la causante de la fiebre tifoidea. La *Salmonella entérica* serotipo typhi es un miembro de la familia Enterobacteriaceae. (3)

El modo de transmisión es fecal-oral a través de la ingestión de alimentos y agua contaminados o del contacto con un portador infectado, después de ingresar al tracto gastrointestinal, se trasladan a través de la mucosa intestinal y se diseminan sistémicamente. (4)

La fiebre tifoidea es una causa frecuente de morbilidad en el mundo en desarrollo, sobre todo en el sur y sudeste de Asia. Se estima que en el año 2000 se produjeron más de 22 millones de casos y más de 200 000 muertes de fiebre tifoidea, y que la mayor parte de la carga de morbilidad recayó en los niños y adolescentes de Asia meridional y sudoriental. La incidencia más alta se ha documentado en áreas empobrecidas, superpobladas y con acceso deficiente al saneamiento, como los barrios marginales urbanos del norte de Yakarta (Indonesia), Calcuta (India) y Karachi (Pakistán), con tasas anuales de incidencia de fiebre tifoidea confirmada por hemocultivo que van desde 180–494 / 100 000 entre los 5–15 años y 140–573 / 100 000 entre los 2–4 años. (5)

Las personas que viven en áreas sin acceso a instalaciones de saneamiento mejoradas y que están expuestas a alimentos y agua contaminados con heces corren mayor riesgo de infección. (3) Otros factores como el calentamiento inadecuado de los alimentos, el contacto con productos crudos contaminados y los alimentos infectados se han implicado que contribuyen a los brotes de fiebre tifoidea. La prevención de la fiebre tifoidea, incluye una buena higiene de las manos y la exclusión de alimentos infectados. (4)

El período de incubación de la fiebre tifoidea, es el tiempo que transcurre entre la exposición y el inicio de los síntomas clínicos. El conocimiento preciso del período de incubación ayuda a clasificar correctamente los casos primarios y secundarios y a la exclusión de los casos relacionados con viajes. Además de ofrecer información sobre la fisiopatología de la enfermedad. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se han informado períodos de incubación que oscilan entre tres y sesenta días. El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) informaron que el período de incubación era de tres a treinta días. (4) El período medio de incubación osciló entre 7 y 21,4 días. El antecedente de vacunación previa y la tasa de ataque tuvieron una asociación significativa con el período medio de incubación. El período medio de incubación se redujo en 1,4 días con cada aumento del 10% en la tasa de ataque (valor p 0,05), y los brotes que se relacionaron con casos que habían sido vacunados informaron un período de incubación más largo. (4)

En una revisión sistemática y metaanálisis que evaluó la incidencia de fiebre tifoidea, se dividieron en 4 subgrupos, aportando los siguientes resultados: los casos en el subgrupo 1 informaron antecedentes de vacunación previa y también informaron el período de incubación más largo con una media de 21,2 días (IC 95% 19,5-22,9); el subgrupo 2 (con antecedentes de vacunación desconocido) con una media de 16,2 días (IC 95 % 14.6–17.8), el subgrupo 3 (sin antecedentes de vacunación previa) con una media de 10.8 días (IC 95 % 9.7-11.8) y el subgrupo 4 (sin antecedentes de vacunación, durante un brote) fue de 9.7 días (IC 95 % 8.6-10.7) con una media más corta. (4)

La relación entre la tasa de ataque y el período de incubación es inversamente proporcional, de modo que las tasas de ataque más altas dan como resultado períodos de incubación más cortos, lo cual se ha informado durante numerosos brotes. Las tasas de ataque están asociadas con factores como la virulencia de la cepa, las características del huésped y la dosis infecciosa. Cuando cualquiera de estos factores está presente de una manera que aumenta la tasa de ataque: alta virulencia, huésped susceptible y gran dosis de infección, el período de incubación se acorta por lo que el inicio de la enfermedad es más rápido. (4)

En una revisión sistemática que evaluó la incidencia de fiebre tifoidea, se incluyeron estudios con diagnóstico de fiebre tifoidea confirmada por cultivos en sangre o de médula ósea. La estimación agrupada general de la incidencia fue 154,0 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 115,1-198,6) casos de fiebre tifoidea por 100 000 por año. En los sitios de estudio ubicados solo en Asia, la incidencia fue de 267,6 (IC del 95%, 182,8 a 368,2) casos de fiebre tifoidea por 100 000 por año. La incidencia de los sitios ubicados solo en la India fue de 497,2 (IC del 95%, 291,9 a 754,8) casos de fiebre tifoidea por 100 000 por año. Para los estudios ubicadas solo en África, la incidencia fue de 112,1 (IC del 95%, 46,7-203,5) casos de fiebre tifoidea por 100 000 por año. (3)

S. entérica serotipo typhi debe sobrevivir a la barrera ácida gástrica para llegar al intestino delgado, el pH gástrico es un importante mecanismo de defensa. La aclorhidria como resultado del envejecimiento, una gastrectomía previa o tratamiento con H₂-antagonistas de los receptores de histamina, inhibidores de la bomba de protones, o grandes cantidades de antiácidos disminuye la dosis infecciosa. En el intestino delgado, las bacterias se adhieren a las células de la mucosa y luego invaden la mucosa. Las células M, células epiteliales especializadas que recubren las placas de Peyer, son probablemente el lugar de adherencia de *S. entérica* serotipo typhi y su transporte al tejido linfático subyacente. Después de la penetración, los microorganismos invasores se trasladan a los folículos linfoides intestinales y a los ganglios linfáticos mesentéricos, y algunos pasan a las células reticuloendoteliales del hígado y el bazo. Los organismos de *Salmonella* son capaces de sobrevivir y multiplicarse dentro de las células fagocíticas mononucleares de los folículos linfáticos, el hígado y el bazo. (6)

En la fase bacterémica, la bacteria está ampliamente diseminada. Los lugares más comunes de infección secundarios son el hígado, el bazo, la médula ósea, la vesícula biliar y las placas de Peyer del íleon terminal. La invasión de la vesícula biliar se produce directamente desde la sangre o por propagación retrógrada desde la bilis. Los organismos excretados en la bilis vuelven a invadir la pared intestinal o se excretan en las heces. (4)

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. (4) El diagnóstico clínico de fiebre tifoidea es inespecífico y se asemeja a otras enfermedades febriles como la malaria, el dengue y la influenza. (5)

En una revisión sistemática que evaluó el perfil clínico de la fiebre tifoidea en diferentes regiones y grupos de edad (niños frente a adultos). También se comparó la epidemiología de la fiebre tifoidea en entornos hospitalarios y comunitarios y en niños infectados con cepas de *S.* resistentes a múltiples fármacos frente a cepas sensibles. Por último, se describió la relación entre los patrones de resistencia a múltiples fármacos y las tasas de letalidad a lo largo del tiempo y se obtuvieron los siguientes resultados. (5)

La fiebre fue universal (97% -100%) y se observó constantemente en todos los grupos de edad de los niños (rango 71% -85%). Los signos y síntomas como anemia (71%), leucocitosis (47%), hepatitis (36%) y hepatomegalia (50%) fueron más frecuentes entre los niños en edad preescolar (menores de 5 años) que, en otros grupos de edad, mientras que el dolor de cabeza y la sensibilidad abdominal era menos común en este grupo de edad (14% y 20% respectivamente). La alteración del estado mental (30%), la leucopenia (57%), el dolor / sensibilidad abdominal (70%) fueron comunes en los niños en edad escolar. El dolor de cabeza (75%), la distensión abdominal (66%), la tos (60%) y la neumonía (19%) fueron más frecuentes en los niños mayores de 10 a 17 años. En contraste, más adultos presentaron náuseas / vómitos (49%), esplenomegalia (39%), perforación gastrointestinal (5%) y trombocitopenia (52%). La perforación gastrointestinal fue más común a medida que aumentaba la edad. Los niños se infectaron con cepas multidrogasresistentes (MDR) en 22-25% de los casos, en comparación con más de la mitad de los casos entéricos en adultos que eran multidrogasresistentes (MDR). La recaída fue similar en todas las edades, pero los niños en edad preescolar tuvieron las tasas de mortalidad más altas (6%), en comparación con todos los demás grupos de edad. (5)

Espectro regional de fiebre tifoidea en niños:

En casi todas las regiones, el 40% de los casos de fiebre tifoidea se presentaron después de recibir antibióticos previos. La fiebre tifoidea multidrogorresistente (MDR) fue más alta en el Medio Oriente y África del Norte, seguida por el sur de Asia. La resistencia a las fluoroquinolonas se informó raramente en casi todas las regiones. La característica más común a nivel mundial fue la fiebre. Otras características comunes fueron anemia (más alta en el sur de Asia) y hepatomegalia (más común en el este de Asia y el Pacífico). La toxicidad y la bradicardia relativa fueron más altas en África subsahariana. La diarrea fue más común que el estreñimiento, excepto en Asia Oriental / Pacífico, África subsahariana y Oriente Medio / Norte de África tuvieron una mayor incidencia de distensión abdominal e íleo, así como perforación gastrointestinal (6%). Los países con altos ingresos informaron más debilidad / malestar, manchas rosadas y un patrón intermitente de fiebre. (5)

Estudios hospitalarios frente a estudios comunitarios en niños:

Se presentó con mayor frecuencia con fiebre alta (Odds ratio (OR) 4,7, intervalo de confianza (IC) del 95%: 3,5-6,4), hepatomegalia (OR 7,1, IC del 95%: 4,2-12,0), náuseas / vómitos (OR 2,0, 95% CI 1.6-2.6), distensión abdominal (OR 7.4, 95% CI 2.7-20.0), anemia y neutrofilia. La diarrea (OR 5,2; IC del 95%: 3,8 a 7,2) y el estreñimiento (OR 4,2; IC del 95%: 1,9 a 9,6) también se asociaron más en los niños hospitalizados. Otros hallazgos con mayor probabilidad de que lo presenten los niños hospitalizados fueron la esplenomegalia (OR 2,7; IC del 95%: 1,7–4,0); Hemorragia gastrointestinal (OR 9,0; IC del 95%: 1,2-64,4); antibióticos recibidos antes del tratamiento (OR 2,8, IC del 95% 2,0–4,0) y duración de la enfermedad \leq 1 semana (OR 1,8, IC del 95% 1,3–2,4). Las manchas color rosa fueron un hallazgo poco común (5%). En todos los aislamientos informados en estos estudios, la MDR fue mayor en los niños hospitalizados en comparación con los estudios comunitarios (OR 1,7; IC del 95%: 1.) (5)

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas y la gravedad de la fiebre tifoidea varían según la población de pacientes estudiada. La mayoría de los pacientes que acuden a los hospitales con fiebre tifoidea son niños o adultos jóvenes de entre 5 y 25 años de edad de edad. Sin embargo, los estudios comunitarios en zonas de enfermedad endémica indican que muchos pacientes con fiebre tifoidea, especialmente los niños menores de cinco años pueden tener una enfermedad inespecífica que no se reconoce clínicamente como fiebre tifoidea. Entre el 60 y el 90 por ciento de las

personas con fiebre tifoidea no reciben atención médica oportuna o son tratados de forma ambulatoria. (6)

Después de que una persona ingiera *S. entérica* serotipo typhi, sigue un periodo asintomático que suele durar de 7 a 14 días (rango, 3 a 60). El inicio de la bacteriemia está marcado por la fiebre y el malestar general. Los pacientes suelen acudir al hospital hacia el final de la primera semana tras el inicio de la aparición de los síntomas como fiebre, síntomas gripales con escalofríos, dolor de cabeza a predominio frontal, malestar general, anorexia, náuseas, molestias abdominales, tos seca y mialgias, pero con pocos signos físicos. (6) El abdomen suele ser sensible, puede aparecer hepatomegalia y esplenomegalia que son comunes. Una bradicardia relativa se considera común en la fiebre tifoidea, aunque en muchas zonas geográficas no es una característica constante. Los adultos suelen presentar estreñimiento, pero en los niños pequeños y en los adultos con infección por VIH, la diarrea es la forma de presentación más común. Es inusual que un paciente hospitalizado con fiebre tifoidea no presente síntomas abdominales. Al principio, la fiebre es de bajo grado, pero aumenta progresivamente, y en la segunda semana suele ser alta y sostenida (39° a 40°C). Unas manchas rosas, lesiones maculopapulares eritematosas de unos de 2 a 4 mm de diámetro, se registran en un 5 a 3 por ciento de los casos, suelen aparecer en el abdomen y el tórax, y más raramente en la espalda, los brazos y las piernas. Estas lesiones son fáciles de pasar por alto en pacientes de piel oscura. (6)

Puede haber una historia de confusión intermitente, y muchos pacientes tienen un aspecto apático característico. En los niños menores de cinco años pueden producirse convulsiones. El nivel de hemoglobina, el recuento de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas suelen ser normales o reducidos. La coagulación intravascular diseminada puede estar presente, pero rara vez tiene importancia clínica. Los niveles de enzimas hepáticas suelen ser de dos a tres veces del límite superior de la normalidad. (6)

Las complicaciones se producen en el 10-15% de los pacientes y son particularmente probables en pacientes que han estado enfermos durante más de dos semanas. Se han descrito muchas complicaciones, entre las que se destacan como las más frecuentes son hemorragia gastrointestinal, la perforación intestinal y la encefalopatía por fiebre tifoidea. La hemorragia gastrointestinal es la más común, ya que se produce hasta en un 10 % de los pacientes. Es el resultado de la erosión de una placa de Peyer necrótica a través de la pared de un vaso entérico. (6)

En la mayoría de los casos, la hemorragia es leve y se resuelve sin necesidad de transfusión de sangre, pero en el 2% de los casos, la hemorragia es clínicamente significativa y puede ser rápidamente mortal si se trata de un vaso grande. La perforación intestinal (generalmente ileal) es la complicación más común de los pacientes hospitalizados. La perforación puede manifestarse como un abdomen agudo o, de forma más encubierta, por un simple empeoramiento de dolor

abdominal, aumento del pulso y caída de la presión arterial en un paciente ya enfermo. Una reducción del nivel de conciencia o encefalopatía, a menudo acompañada de shock, se asocia con una alta mortalidad. Los pacientes pueden presentar cuadros de agitación, delirium, pero el estupor o el coma son infrecuentes. (6)

La incidencia de estas presentaciones neuropsiquiátricas varía según los países. Oscila entre el 10 y el 40 % entre los pacientes hospitalizados con fiebre tifoidea en Indonesia y Papúa Nueva Guinea, pero es inferior al 2% en Pakistán y Vietnam. Esta variación geográfica no tiene explicación. La fiebre tifoidea durante el embarazo puede complicarse con aborto espontáneo, aunque el tratamiento antimicrobiano ha hecho que esta complicación sea menos frecuente. La transmisión vertical intrauterina de una madre infectada puede dar lugar a la fiebre tifoidea neonatal, una enfermedad rara pero grave y potencialmente mortal. (6)

La recaída se produce en un 5 a 10 por ciento de los pacientes, generalmente dos o tres semanas después de la resolución de la fiebre. La recaída suele ser más leve que el ataque original, y el aislamiento de *S. entérica* serotipo typhi de un paciente con recaída suele tener el mismo patrón de susceptibilidad a los antibióticos que se aisló previamente del paciente durante el episodio original. También puede producirse una reinfección de un paciente en recaída y suele tener el mismo patrón de sensibilidad a los antibióticos que el aislado obtenido durante el episodio original de la recaída. Hasta el 10% de los pacientes convalecientes con tifoidea no tratada excretan *S. entérica* serotipo typhi en las heces durante un máximo de tres meses; del 1 al 4 por ciento de ellos se convierten en portadores crónicos, excretando el organismo durante más de un año. Hasta el 25% de los portadores no tienen antecedentes de fiebre tifoidea. La portación crónica es más común entre las mujeres y los ancianos, así como en pacientes con colelitiasis. La mayoría de los portadores son asintomáticos. (6)

La tasa media de letalidad es inferior al 1%, pero la tasa varía considerablemente entre las distintas regiones del mundo. Entre los pacientes hospitalizados, la tasa de letalidad entre los pacientes hospitalizados varía desde menos del 2% en Pakistán y Vietnam hasta el 30% o el 50% en algunas zonas de Papúa Nueva Guinea e Indonesia. La tasa de letalidad es mayor entre los niños menores de un año de un año de edad y entre los ancianos. (6)

Con datos de la población atendida por la seguridad social, se obtuvo el siguiente perfil de cuadro clínico:

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de signos y síntomas presentados en las personas con fiebre tifoidea, 2018.

Síntoma/ signo	Frecuencia	Porcentaje
Fiebre	680	94
Cefalea	583	80
Dolor abdominal	466	64
Anorexia	435	60
Escalofríos	401	55
Náuseas	380	52
Diarrea	311	43
Vómito	226	31
Tos	104	14
Hepatomegalia	80	11
Esplenomegalia	55	8
Estreñimiento	41	6

Fuente: Datos tomados del Sistema de Vigilancia Epidemiológica ISSS.

El cuadro clínico con la que se presentó la fiebre tifoidea se presentó en la epidemia de 2018, estuvo caracterizada principalmente por fiebre, cefalea, dolor abdominal, anorexia, anorexia, escalofríos y náuseas. La diarrea y el vómito estuvieron presentes en menor proporción (2).

Diagnóstico

La ausencia de síntomas o signos específicos hace que el diagnóstico clínico de la fiebre tifoidea sea inespecífico. En zonas de endémicas, una fiebre sin causa evidente que dure más de una semana debe considerarse fiebre tifoidea hasta que se demuestre lo contrario. Los hemocultivos son el método de diagnóstico estándar; siempre que se cultive un gran volumen de sangre (15 ml en adultos), son positivos en el 60-80% de los pacientes con fiebre tifoidea. El cultivo de la médula ósea es más sensible. El resultado es positivo en el 80 al 95 por ciento de los pacientes con fiebre tifoidea, incluso en pacientes que han estado tomando antibióticos durante varios días, independientemente de la duración de la enfermedad. (6)

Los hemocultivos son menos sensibles que los cultivos de médula ósea debido al menor número de microorganismos en la sangre en comparación con la médula ósea. La sensibilidad de los hemocultivos es mayor en la primera semana de la enfermedad, se reduce por el uso previo de antibióticos, y aumenta con el volumen de sangre cultivada. (6)

La sensibilidad del cultivo de heces depende de la cantidad de heces cultivadas, y la tasa de positividad aumenta con la duración de la enfermedad. Los cultivos de heces son positivos solo en el 30% de los pacientes con fiebre tifoidea aguda. Para

la detección de portadores crónicos, deben examinarse varias muestras de heces, debido a la naturaleza e irregular de la de la excreción en las heces. (6)

El papel de la prueba de Widal (antígenos febriles) es controvertido, porque la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos, ampliamente utilizado varían considerablemente entre las áreas geográficas. La prueba detecta los anticuerpos aglutinantes contra los antígenos O y H de *S. entérica* serotipo typhi.

Desgraciadamente, *S. entérica* serotipo typhi comparte estos antígenos con otros serotipos de *Salmonella* y comparte epítomos de reacción cruzada con otras *Enterobacteriaceae*. (6)

En un metaanálisis (7) que evaluó los estudios de precisión diagnóstica e incluyó las siguientes pruebas; cultivo, prueba en cadena de polimerasa (PCR) y pruebas que detectan anticuerpos, se obtuvieron los siguientes resultados:

Pruebas de índice que detectan bacterias: (7)

El hemocultivo, en comparación con el cultivo de médula ósea, arrojó los siguientes resultados: Sensibilidad (Sens) = 68% (52-81%), Especificidad (Spec) = 75% (35-94%).

Índice de pruebas de detección de ácido nucleico de *S. typhi*, Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR): Evaluaron una prueba de índice basada en PCR con hemocultivo, los resultados resumidos fueron: Sens = 96% (88-99%), Spec = 87% (69-96%).

Pruebas de índice que detectan anticuerpos de *S. typhi*: (7)

Investigando solo las comparaciones que utilizaron hemocultivo como prueba de referencia, se evaluaron cuatro análisis índices con cinco o más comparaciones: anticuerpos anti-lipopolisacáridos (anti-LPS), anti- *S. typhi*, TUBEX y Typhidot. Los ensayos anti-LPS en comparación con los hemocultivos (n = 33) tuvieron los siguientes resultados: Sens= 84% (78-89%), Spec= 89% (83-93%). Los ensayos TUBEX en comparación con los hemocultivos (n = 12) tuvieron los siguientes resultados: Sens= 75% (59-85%), Spec= 88% (84-92%). Anti- *S. typhi* en comparación con los hemocultivos (n = 13) tuvieron los siguientes resultados: Sens= 75% (65-82%), Spec= 83% (76-89%). Los ensayos de Typhidot en comparación con los hemocultivos (n = 20) tuvieron los siguientes resultados: Sens= 84% (73–92%), Spec= 80% (67–89%). (5) Entre estos ensayos, los análisis evaluados incluyeron el antígeno O solo, el antígeno H solo, los antígenos O y H juntos y el antígeno no especificado. El análisis de comparaciones con hemocultivo como prueba de referencia, los resultados del resumen del ensayo de la prueba de Widal fueron (n = 65): Sens= 69% (61-75%), Spec= 83% (77-88%).

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (8), que evaluó hemocultivo-PCR para optimizar el diagnóstico de fiebre tifoidea en casos asintomáticos o como bacteriemia primaria, el hemocultivo se realizó con una muestra de 10 ml y el cultivo-PCR con 5 ml de sangre, y se obtuvieron los siguientes resultados:

Rendimiento de cultivo-PCR en un estudio de fiebre tifoidea: De los 41 participantes a los que se les realizó prueba hemocultivo-PCR, el hemocultivo produjo un 7.9 % de resultados positivos.

Confirmación del diagnóstico de fiebre tifoidea:

El cultivo-PCR demostró una sensibilidad y especificidad del 70 y 65%, respectivamente. El hemocultivo de rutina fue más sensible y específico que el cultivo-PCR; 87,5 y 100%, respectivamente.

En una revisión sistemática (9) que determinó que proporción de casos de Salmonella Typhi que se detectaron mediante hemocultivos. Reporta los siguientes resultados: en los casos de S. Typhi positivos, la proporción de detección de S. Typhi fue del 61% (IC del 95%: 52-70%) y del 96% (IC del 95%: 93-99%) para los cultivos de sangre y médula ósea, respectivamente. Se encontró que la sensibilidad del hemocultivo era del 66% (IC del 95%: 56-75%) cuando se utilizaron los resultados del cultivo de médula ósea como comparador estándar de referencia.

En un metaanálisis (10) que evaluó como lograr un diagnóstico (serológico) de laboratorio preciso para la fiebre tifoidea. Las pruebas serológicas que se han aplicado para el diagnóstico serológico de fiebre tifoidea en la práctica clínica son TUBEX® TF (que se basa en la detección de anticuerpos Inmunoglobulina M (IgM) para S. Typhi), Typhidot (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas y detecta anticuerpos IgM / IgG para S. Typhi), ELISA (detección enzimática de antígenos O y H y anticuerpos IgM / IgG), y la prueba de Widal (hemaglutinación, detecta antígenos O y H, anticuerpo IgM, IgG para S. Typhi) y se obtuvieron los siguientes resultados: El rango de sensibilidad / especificidad de las diferentes pruebas serológicas de uso común en pacientes con fiebre tifoidea respectivamente está entre 55-100% / 58-100% para TUBEX® TF; 54-67% / 54-95% para Typhidot y 32-95% / 4- 98% para la prueba de Widal.

La fiebre tifoidea debe distinguirse (diagnóstico diferencial) de otras enfermedades endémicas enfermedades febriles agudas y subagudas endémicas como el paludismo, los abscesos, la tuberculosis, el absceso hepático amebiano, la encefalitis, gripe, dengue, leptospirosis, mononucleosis infecciosa, endocarditis, brucelosis, tifus, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis, enfermedades linfoproliferativas, y enfermedades del tejido conectivo. (6)

En una revisión sistemática que evaluó las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) para el diagnóstico de fiebre tifoidea, de Cochrane Library; las PDR pueden detectar antígenos o anticuerpos. Las tres pruebas índice disponibles comercialmente que se han evaluado con mayor frecuencia en los estudios publicados son: Typhidot (incluido Typhidot - M y Typhi Rapid Tr - 02); TUBEX; y Test-KIt Typhoid y sus primeros prototipos desarrollados por el Royal Tropical Institute (KIT) de Ámsterdam. La prueba de Typhidot mide los anticuerpos IgM e IgG contra un antígeno de la proteína de la membrana externa (OMP) de 50 kDa en un formato de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) dot-blot. El TUBEX TF analiza los anticuerpos contra el antígeno lipopolisacáridos (LPS) de *S. Typhi* mediante la cuantificación de la inhibición de la unión entre los anticuerpos monoclonales O9 y las partículas magnéticas acopladas a LPS. Las pruebas desarrolladas por KIT detectan anticuerpos IgM contra el antígeno *S. Typhi* LPS O9. (11)

La sensibilidad y la especificidad promedio metanalíticas para los tres tipos de pruebas de Typhidot fueron 84% (intervalo de confianza (IC) del 95%: 73% a 91%) y 79% (70% a 87%), respectivamente. TUBEX, la sensibilidad y especificidad medias metanalíticas (IC del 95%) fueron 78% (71% a 85%) y 87% (82% a 91%) respectivamente. Prototipos Test-It Typhoid y Royal Tropical Institute (KIT) la sensibilidad y especificidad promedio metanalíticas fue 69% (IC del 95%: 59% a 78%) y 90% (IC del 95%: 78% a 93%) respectivamente. (11)

Puntos de buena práctica para el diagnóstico de fiebre tifoidea:

- 1) En países con alta endemicidad, se sugiere que en todo paciente con fiebre mayor de 37.5 °C y más de 3 días de evolución, se sospeche fiebre tifoidea, especialmente en la época del año en que, de acuerdo con la información epidemiológica local, se observan elevaciones de casos.**
- 2) Considere que el diagnóstico clínico de la fiebre tifoidea es inespecífico, debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas según la ubicación geográfica y grupos de edad al que el paciente pertenece.**
- 3) En los casos de brotes, el periodo de incubación suele ser más corto.**
- 4) En caso de recursos limitados, o en donde los métodos de laboratorio para diagnosticar fiebre tifoidea no están disponibles, las pruebas de diagnóstico rápido (PDR) se pueden tener en cuenta, aunque considerando que su validez diagnóstica es baja, por lo que el criterio clínico y epidemiológico debe ser el más importante.**

- 5) El diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea requiere la confirmación mediante el aislamiento de la *S. Typhi* por hemocultivo (sensibilidad 66 % y especificidad 100%) o cultivo de medula ósea (este último tipo de cultivo, no es práctico para el uso habitual del diagnóstico de fiebre tifoidea).
- 6) El hemocultivo es estándar de oro para el diagnóstico, debido a su alta especificidad y su capacidad para aislar el organismo, y suelen ser más sensibles durante la primera semana de enfermedad.
- 7) La sensibilidad del cultivo de heces depende de la cantidad de heces cultivadas, la positividad aumenta con la duración de la enfermedad, y solo son positivos en el 30% de los casos.
- 8) Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos como la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) con sensibilidad del 96 % y especificidad del 87 %, requiere actualmente una estructura de laboratorio especializada, por lo el uso de estas pruebas tienen una aplicabilidad muy limitada.
- 9) Las complicaciones más frecuentes se ven en los niños, y suelen presentarse en casos en los cuales el diagnóstico se realiza tardíamente (más de 7 a 10 días), además de que se asocian a cepas Multidrogo resistentes.
- 10) Las complicaciones más frecuentes son hemorragia gastrointestinal, la perforación intestinal y la encefalopatía por fiebre tifoidea, aunque sus frecuencias pueden variar según la ubicación geográfica y grupos etarios.
- 11) Las complicaciones solo aparecen en un 10 a 15 % de los casos y particularmente aparecen en los enfermos que llevan más de 2 semanas sin diagnóstico y tratamiento oportuno.
- 12) En los casos de recaída o reinfección, el patrón de susceptibilidad suele ser el mismo a los antibióticos reportados según cultivo durante el episodio original.

Complicaciones

Las complicaciones por fiebre tifoidea constituyen un reto dentro de los distintos sistemas de salud dada el inicio insidioso de la enfermedad y los múltiples diagnósticos diferenciales con los que puede confundirse lo que ulteriormente puede llevar al retraso en el inicio del tratamiento. Esto precisamente es uno de los factores mayormente asociados a las complicaciones de esta enfermedad, lo que obliga a equipo prestador de servicios de considerar en todo momento este diagnóstico especialmente en época de mayor presencia de la enfermedad que para el caso salvadoreño es dentro de los primeros 6 a 8 meses de cada año. Las razones de por qué ocurre esto aún no se han esclarecido. (12)

Diferentes estudios dan cuenta del riesgo de complicaciones, por ejemplo, un metaanálisis, incluyó 109 artículos de 6121 previamente identificados. Dicho estudio recogió datos de Europa, África, América y Oceanía, analizando a pacientes con complicaciones quirúrgicas y no quirúrgicas. (12)

Los "estudios no quirúrgicos" informaron la proporción de participantes con infección por *Salmonella* Typhi que tuvieron complicaciones asociadas a la fiebre tifoidea o que murieron. La determinación de infección por *Salmonella* Typhi se realizó mediante cultivo. (12)

En los "estudios quirúrgicos" se incluyó sólo participantes sometidos a cirugía por perforación intestinal. Se incluyeron los estudios quirúrgicos si los hallazgos intraoperatorios macroscópicos contenían las palabras clave "íleon terminal", "perforación antimesentérica" o "confirmada por laparotomía" para asignar perforaciones como Perforación Intestinal Tifoidea (PIT). (12)

En consecuencia, se consideró que los participantes de los estudios no quirúrgicos tenían fiebre tifoidea "confirmada" y los de los estudios quirúrgicos "probable".

Perforación Intestinal Tifoidea (PIT)

Un metaanálisis identificó 29 artículos que informaban estudios quirúrgicos de PIT y otros siete estudios no quirúrgicos que proporcionaron datos sobre la tasa de letalidad de PIT (12). Entre los 36 estudios quirúrgicos y no quirúrgicos combinados se informó lo siguiente:

Tabla 2. Número de estudios, casos y fallecidos por Perforación intestinal tifoidea por región. 1965-2018.

Región	Número de estudios	%	Casos de PIT	%	Fallecidos	%	Hombres	%	Mujeres	%
Asia	12	33	999	33.6	46	4.6	704	70.7	292	29.3
África	23	63.9	1967	66.2	387	19.7	1210	66.3	616	33.7
América	1	2.8	5	0.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Total	36	100	2971	100						

Fuente: Tomado de Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Complications and mortality of typhoid fever. Revisión sistemática y metanálisis (12).

La mediana de tasa de letalidad de PIT en los 36 estudios fue del 15.5% (6.7–24.1%).

Mortalidad por fiebre tifoidea

Se reportó que de 13,303 casos confirmados de fiebre tifoidea de los estudios que informaron sobre mortalidad, 250 murieron, para una tasa de letalidad del 1.9%. La estimación combinada de la tasa de letalidad (IC del 95%; heterogeneidad I^2) entre 79 estudios que informaron sobre la mortalidad por fiebre tifoidea confirmada fue del 2.0% (1.4-2.8%; 83.9%). (12)

Tabla 3. Estimaciones de tasa de letalidad agrupadas para las regiones Organización de las Naciones Unidas (ONU).

Continente	Tasa de letalidad	IC 95%	I^2
Asia	0.90%	0.6 – 1.3%	63.40%
África	5.40%	2.7 – 8.9%	83.40%
Oceanía	7.20%	0.0 – 20.4%	97.20%
América	6.70%	0.0 - 19.9%	94.40%
Europa	1.00%	0.0 - 6.8%	incalculable

Fuente: Tomado de Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Complications and mortality of typhoid fever. Revisión sistemática y metanálisis. (12)

Retrasos en la atención y resultado

Se ha descrito que la demora en el diagnóstico y atención de la fiebre tifoidea tienen una correlación positiva (15).

De 84 estudios no quirúrgicos, 20 (23.8%) informaron una duración media o mediana de la fiebre, la enfermedad o los síntomas antes de la atención, así como la tasa de letalidad. Dos estudios estratificaron la duración de la fiebre, uno (13) por edad y el otro por sexo, (14) para un total de 22 estimaciones. De 22 estimaciones, siete (31.8%) eran de África, 12 (54.6%) de Asia y uno cada uno (4.5%) eran de las

Tabla 4. Complicaciones de la fiebre tifoidea, por región de las Naciones Unidas, 1965-2018.

Complicaciones	África			Américas			Asia			Oceanía			Total ^b		
	n/	N	(%)	n/	N	(%)	n/	N	(%)	n/	N	(%)	n/	N	(%)
Abdominales															
Perforación intestinal	37 /	486	7.6	4 /	217	1.8	34 /	4,622	0.7	5 /	739	0.7	80 /	6,064	1.3
Hemorragia gastrointestinal	11 /	320	3.4	0 /	0	—	87 /	2,809	3.1	21 /	739	2.8	119 /	3,868	3.1
Hepatitis	10 /	157	6.4	1 /	9	11.1	104 /	2,389	4.4	17 /	739	2.3	132 /	3,294	4
Colecistitis	1 /	55	1.8	0 /	0	—	10 /	913	1.1	0 /	365	0	11 /	1,333	0.8
Cardiovasculares															
Cambios electrocardiográficos asintomáticos	ND			ND			ND			ND			ND		
Miocarditis	2 /	191	1	0 /	0	—	30 /	1,979	1.5	1 /	365	0.3	33 /	2,535	1.3
Choque	0 /	14	0	0 /	0	—	59 /	3,580	1.6	17 /	365	4.7	76 /	3,959	1.9
Neuro-psiquiátricos															
Encefalopatía	0 /	0	—	0 /	0	—	98 /	2,460	4	4 /	365	1.1	102 /	2,825	3.6
Delirio	34 /	277	12.3	0 /	0	—	650 /	2,027	32.1	21 /	344	5.8	705 /	2,648	26.6
Estados psicóticos	2 /	50	4	2 /	217	0.9	28 /	1,438	1.9	0 /	0	—	32 /	1,705	1.9
Meningitis	6 /	347	1.7	1 /	9	11.1	13 /	1,625	0.8	0 /	0	—	20 /	1,981	1
Deterioro de la coordinación	ND			ND			ND			ND			ND		
Respiratorio															
Bronquitis	0 /	0	—	0 /	0	—	32 /	407	7.9	0 /	0	—	32 /	407	7.9
Neumonía	4 /	191	2.1	7 /	226	3.1	43 /	1,416	3	18 /	374	4.8	72 /	2,207	3.3
Hematológicas															
Anemia	132 /	311	42.4	52 /	226	23	683 /	3,516	19.4	150 /	703	21.3	1,017 /	4,756	21.4
Coagulación extravascular diseminada	0 /	0	—	0 /	0	—	98 /	660	14.8	1 /	374	0.3	99 /	1,034	9.6
Otro															
Absceso focal	1 /	47	2.1	0 /	0	—	0 /	0	—	0 /	0	—	1 /	47	2.1
Faringitis	ND			ND			ND			ND			ND		
Aborto espontáneo	0 /	0	—	0 /	0	—	1 /	6	16.7	0 /	0	—	1 /	6	16.7
Recaída	6 /	171	3.5	2 /	129	1.6	71 /	2,166	3.2	0 /	0	—	79 /	2,466	3.2
Porte crónico	ND			ND			ND			ND			ND		
Ataques o convulsiones ^c	14 /	125	11.2	0 /	0	—	94 /	4,224	2.2	0 /	0	—	108 /	4,349	2.5
Complicaciones totales	260 /	689	37.7	69 /	226	30.5	2,135 /	8,681	24.6	255 /	739	34.5	2,719 /	10,335	26.3
Total de complicaciones descritas por el estudio	116 /	348	33.3	24 /	327	7.3	401 /	3,028	13.2	128 /	739	17.3	669 /	4,442	15.1

Fuente: Tomado de Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Complications and mortality of typhoid fever. Revisión sistemática y metanálisis. (12)

ND = Sin datos. No se pudieron resumir los datos porque estas complicaciones no se describieron en ninguno de los artículos incluidos.

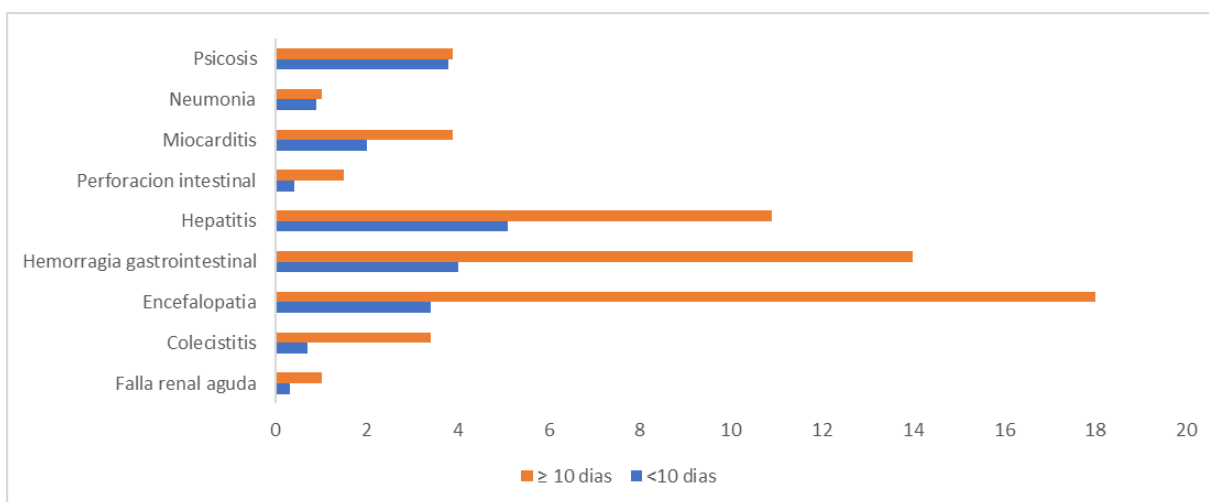
** ^b Europa no se muestra debido al único estudio de Europa que incluyó a participantes diagnosticados con heces y urocultivo, por lo que no fue posible distinguir las complicaciones entre las diagnosticadas por cultivo de un sitio normalmente estéril.

^a ^c Complicación no mencionada por Parry et al.

Américas, (15) Europa y Oceanía. Entre las 22 estimaciones, hubo una correlación positiva estadísticamente no significativa de una mayor demora en la atención con un aumento de la tasa de letalidad ($r = 0.11$; $p = 0.64$). Entre las 12 estimaciones de Asia, hubo una correlación positiva significativa entre el retraso en la atención y la tasa de letalidad ($r = 0.84$; $p < 0.01$) y una correlación negativa no significativa entre la demora en la atención y la tasa de letalidad (-0.42 ; $p = 0.35$) entre siete estimaciones de África. (15)

Entre 19 estimaciones en Asia y África, el retraso medio (rango) en la atención fue de 7.5 (2.0–16.4) días en Asia y 9.4 (6.7–11.0) días en África ($p = 0.19$). Entre las 17 estimaciones hospitalarias que informaron demoras en las métricas de atención, la demora media (rango) fue de 9.3 (5.0–16.4) días, en comparación con 5.3 (2.0–10.4) días entre cinco estimaciones basadas en la comunidad ($p = 0.03$). (15)

Gráfico 1. Porcentaje de casos por complicación y duración media de la fiebre tifoidea al momento de la hospitalización. (16)



Fuente: Aparición de complicaciones de la fiebre tifoidea y su relación con la duración de la enfermedad previa a la hospitalización: revisión sistemática de la literatura y metanálisis (16).

También el tiempo de evolución de la enfermedad se ha asociado con la aparición de complicaciones, de tal forma que otro metaanálisis informó una mayor prevalencia de complicaciones entre los pacientes con una media / mediana de ≥ 10 días de enfermedad (36% frente a 16%), con tres veces el riesgo de desarrollar complicaciones en comparación con los pacientes que informaron una media / mediana de < 10 días del inicio de la enfermedad al ingreso hospitalario. Esta mayor prevalencia y riesgo también se observó entre complicaciones específicas como hepatitis, hemorragia gastrointestinal, encefalopatía y colecistitis. Se considera que el diagnóstico incorrecto previo a la hospitalización o la demora en la búsqueda de atención pueden conducir a esta disparidad en las complicaciones en la

presentación hospitalaria, al igual que el uso de agentes antimicrobianos empíricos a los que el contagio La cepa de Salmonella Typhi es resistente. (16)

Complicaciones en niños.

De acuerdo con los estudios, entre los niños, también existe un mayor riesgo de desarrollar complicaciones con una duración prolongada de la enfermedad antes de la hospitalización. Sin embargo, es importante destacar que, en todos los estudios incluidos en el análisis, con y sin datos sobre la duración de la enfermedad, la mayor prevalencia de complicaciones se informa en los niños, especialmente en los lactantes. (16)

Los datos de estudios individuales sugieren una diferencia en el espectro clínico de la enfermedad entre ubicaciones geográficas en países de ingresos altos y de ingresos bajos y medios. En un informe de un hospital infantil de Etiopía (1984-1995), se produjo perforación intestinal en 27 pacientes (25%) de los cuales 10 (37%) murieron. Durante un período similar (1982-1995) en Taiwán, solo se notificaron 2/71 casos de perforación intestinal en niños. La prevalencia de comorbilidades como el VIH, las diferencias en los patrones de resistencia a los antimicrobianos, la disponibilidad de antibióticos de venta libre, la falta de suministro de agua portátil por tubería, la funcionalidad del sistema de salud y las conductas de búsqueda de la salud influyen en la diferencia observada en el espectro de la enfermedad, las complicaciones y la mortalidad entre las regiones. (17)

Terapia antimicrobiana de fiebre tifoidea.

En pacientes con fiebre tifoidea, es de extrema importancia el inicio temprano de tratamiento antimicrobiano eficaz, ya que con esto se puede acortar la duración de la enfermedad, reducir las complicaciones y disminuir la mortalidad. (18)

Debido a la variedad de cuadros febriles en una determinada localidad, al manejar una enfermedad febril infecciosa severa, el clínico debe tener en cuenta, además de la epidemiología local y la resistencia bacteriana, que el criterio clínico pudiera ser poco fiable, ya que muchas veces no se cuenta, en el momento de la atención de emergencia, con exámenes que confirmen la sospecha clínica; es por tal razón, que se debe tomar en consideración la utilización de antimicrobianos de amplio espectro en el tratamiento inicial de pacientes febriles graves. (19)

En general, el objetivo del tratamiento de las infecciones por Salmonella, consiste en acortar la duración de la enfermedad, resolver los síntomas clínicos, eliminar la infección, prevenir el desarrollo de complicaciones, disminuir la tasa de mortalidad y reducir el riesgo de transmisión ulterior por transporte fecal a través de portadores crónicos. Esto se logra administrando antibióticos y proporcionando manejo de

apoyo con hidratación y una buena nutrición. En zonas endémicas, la generalidad es iniciar empíricamente el tratamiento con antimicrobianos al presentarse un paciente con características febriles y sospecha de fiebre tifoidea; sin embargo, no se recomienda para salmonelosis no tífica sin signos de gravedad. (19)

Dependiendo del desarrollo de resistencia bacteriana en la localidad, se pudiera utilizar tratamiento con monoterapia para combatir la fiebre tifoidea, por ejemplo, en Nepal, es eficaz el tratamiento con cotrimoxazole para bacterias con resistencia a Fluoroquinolonas pero que no son multidrogosresistentes. También se podría optar por tratamientos combinados de antibióticos de primera línea con Azitromicina, por ejemplo, tal cual se ha realizado en Asia. Lo anterior podría facilitar la conservación de cefalosporinas, previniendo el desarrollo de más cepas resistentes a estos antibióticos. La reducción de la multidrogosresistencia posterior a la disminución del uso de antibióticos de primera línea (amoxicilina, cloranfenicol y cotrimoxazol), descrita en varios estudios, demuestra que el rotar el uso de antibióticos a través del tiempo, para controlar la fiebre tifoidea, parece ser una opción prometedora en entornos en donde se puede realizar un monitoreo exhaustivo de la susceptibilidad. (20)

La decisión de la pauta terapéutica debe ser orientada sobre la base de la sensibilidad y resistencia local. (21)

A) Esquema de antimicrobianos recomendados para tratamiento.

La decisión de la pauta terapéutica debe ser orientada sobre la base de la sensibilidad y resistencia local. A continuación, se detallan las pautas de terapia antimicrobiana empírica para adultos, embarazadas y niños, recomendadas por la Organización Panamericana de la Salud: (22).

TABLA 5. TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA EN ADULTOS. ^a		
CONTEXTO	ANTIBIÓTICO	DOSIS
Condición 1	Tratamiento de la infección totalmente susceptible a fluoroquinolonas	
	Ciprofloxacina	500 mg/VO c/12 h, por 10 a 14 días
	Cloranfenicol	500 mg VO o iv c/6 h por 14 días
Condición 2	Tratamiento de infecciones multirresistentes y/o resistentes a fluoroquinolonas	
	Trimetoprim sulfametoxazol ^b	160/800mg VO c/12 h, por 14 días
	Ceftriaxona	2 g/iv c/24 h, por 10 a 14 días
	Azitromicina	1 g/VO 1 dosis, luego 500 mg c/día por 7 días como mínimo
Condición 3	Tratamiento de infección grave o en pacientes inmunocomprometidos	
	Ceftriaxona*	2 gr iv c/24 h o fraccionado en 2 dosis (c/12 h) por 14 días
	Cefotaxima*	150 mg/kg/d iv, fraccionados c/6 u 8 h, por 10 a 14 días
	Cloranfenicol*	500 mg iv, c/6 h por 14 días
	Ciprofloxacina* (si hubiese sensibilidad completa)	400mg iv, c/12 h por 10 a 14 d
	* ATB junto con Dexametasona	Dexametasona: 3 mg/Kg iv, 1 dosis, luego 1 mg/kg c/6 h #8
Condición 5	Paciente Embarazada	
	Ceftriaxona	2 g/iv c/24 h por 14 días
	Amoxicilina	1 g/VO c/6 h por 14 días
Condición 4	Estado de Portador	
	Ciprofloxacina	30 mg/kg/d VO c/12 h, por 14 días

^aTabla de manejo según medicamentos disponibles en el listado oficial de medicamentos;
^b Basado en un ECA: Trimethoprim-sulfamethoxazole Versus Azithromycin for the Treatment of Undifferentiated Febrile Illness in Nepal. (6)

*En infecciones graves, se sugiere combinar el antibiótico EV con Dexametasona. Complicaciones de fiebre tifoidea en quienes se debe administrar dexametasona junto con el antibiótico endovenoso: Perforación ileal o de ciego, osteomielitis, artritis séptica, aneurisma micótico, meningitis, neumonía hematógena, fracaso a meropenem, resistencia a fluoroquinolonas y azitromicina.
 mg = miligramos; VO = vía oral; c/ = cada; h = horas; g = gramos; iv = intravenoso; Kg = kilogramos; d = días.

Fuente: Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 50a edición. ISBN: 9789876390620. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Octava edición. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en <http://iris.paho.org>

TABLA 6. TRATAMIENTO DE LA FIEBRE TIFOIDEA EN NIÑOS.		
CONTEXTO	ANTIBIÓTICO	DOSIS
Condición 1	Tratamiento de elección en infección no complicada	
	Trimetroprim-sulfametoxazol	10/50 mg/kg/VO c/24 h, fraccionados en dos dosis (c/12 h) por 14 d.
Condición 2	Otras opciones de tratamiento	
	Ampicilina	200 mg/kg/VO o iv c/24 h, fraccionados en cuatro dosis (c/6 h)

mg = miligramos; VO = vía oral; c/ = cada; h = horas; iv = intravenoso; Kg = kilogramos; d = días.
 Fuente: Guía Sanford de Terapéutica Antimicrobiana 2020. 50a edición. ISBN: 9789876390620. (Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Octava edición. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en <http://iris.paho.org>)

B) Evidencia sobre antimicrobianos mayormente utilizados.

Trimetroprim-sulfametoxazol.

En los últimos años, en Asia, la resistencia a trimetroprim-sulfametoxazol (TMP SMX) ha desaparecido en gran medida y casi todos los cultivos de *Salmonella* Typhi y *Salmonella* Paratyphi A, son ahora susceptibles. (23)

En un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA) doble ciego de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), que evaluó el uso de trimetroprim-sulfametoxazol versus azitromicina para el tratamiento de las enfermedades febriles indiferenciadas (incluida la fiebre tifoidea diagnosticada por cultivo), se asignaron 2 grupos, el primero recibió TMP-SMX y en el segundo grupo recibieron azitromicina, en ambos grupos se recibió tratamiento por 7 días, obteniendo los siguientes resultados: La media del tiempo de eliminación de fiebre (FCT) fue de 2,7 días (IC del 95%, 2,6 a 3,3 días) en el grupo de TMP-SMX y de 2,1 días (IC del 95%, 1,6 a 3,2 días) en el grupo de azitromicina. El cociente de riesgo (HR) para el efecto del

tratamiento (azitromicina frente a TMP-SMX) fue de 1,25 (IC del 95%, 0,99–1,58) ($p= 0,059$). La probabilidad de fracaso del tratamiento a los 28 días fue de 0,15 (IC del 95%, 0,09-0,20) en el grupo de azitromicina frente a 0,24 (IC del 95%, 0,17-0,30) en el grupo de TMP-SMX. Esta diferencia (HR, 0,62 [IC del 95%, 0,32-1,05]; $P= 0,073$) se debió principalmente a un menor número de recaídas confirmadas por cultivo (6 TMP-SMX; 0 azitromicina; HR, 0,07 [IC del 95%, 0,00 a 0,56]; $p= 0,008$) y un menor número de complicaciones relacionadas con la fiebre tifoidea (8 SMX, 1 azitromicina; HR, 0,17 [IC del 95%, 0,02 a 0,97]; $P= 0,011$) dentro de los 28 días posteriores al inicio del tratamiento en el grupo de azitromicina. En aquellos con cultivos positivos, se obtuvieron los siguientes resultados: la mediana de la eliminación de fiebre en el grupo con cultivo positivo fue de 3,3 días (IC del 95%, 3,0 a 4,4 días) de TMP-SMX y de 4,4 días (IC del 95%, 4,2 a 6,4 días) en el grupo de azitromicina (HR, 0,95 [95% IC, 0,60-1,48]; $p= 0,808$). Sin embargo, en los participantes con cultivo negativo, la mediana de eliminación de fiebre fue de 2,6 días (IC del 95%, 1,4 a 3,3 días) en el grupo de TMP-SMX y de 1,6 días (IC del 95%, 1,3 a 2,1 días) en el grupo de azitromicina, con una diferencia de (HR, 1,37 [IC del 95%, 1,04–1,80]; $P= 0,025$). Una de las limitantes de este estudio, fue que el tratamiento por 7 días fue muy corto, lo cual explica la mayor tasa de recaídas de TMP-SMX comparados con el brazo de tratamiento con azitromicina. (23)

Fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas son antibióticos de amplio espectro que inhiben directamente la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano. La ciprofloxacina y ofloxacina han sido los fármacos de elección para la mayoría de casos de fiebre tifoidea, además que pasaron a ser más asequibles en países con recursos limitados. La ofloxacina tiene una excelente penetración plasmática e intracelular además de una mayor actividad bactericida. Sin embargo, al igual que la ciprofloxacina, ha presentado una reducción en la susceptibilidad bacteriana a esta. Una revisión de Veeraraghavan B., et al, en el año 2018, informó sobre dos ensayos que reportaron que la gatifloxacina mostró buena actividad para cepas de *S. typhi* con disminución de susceptibilidad a ciprofloxacina, mostrando buena respuesta clínica con 7 días de tratamiento a dosis de 10 mg/kg/día, lo que sugiere que esta es más eficaz que otros antimicrobianos. Además, la gatifloxacina mostró el desaparecimiento de la fiebre en 92 horas y un fracaso del tratamiento de un 3.5%, comparada 138 horas para el desaparecimiento de la fiebre y 37.6% de fracaso terapéutico con la cefixima. La propensión a disglucemia por la gatifloxacina es una de las principales preocupaciones en el uso de este antibiótico por lo que es importante una monitorización adecuada de la glicemia del paciente. (18)

En una revisión sistemática de Effa y Bukirwa, del año 2019, que analizó 26 ECA con un total de 3,033 pacientes con infección por *Salmonella typhi* y *S. Paratyphi*, se describe que, en general, las Fluoroquinolonas son una buena opción terapéutica

para la fiebre tifoidea, sin embargo, la creciente resistencia bacteriana a las Fluoroquinolonas, ha ocasionado que este medicamento baje su efectividad frente a la fiebre tifoidea, presentando cada vez más fallas terapéuticas, dependiendo de la localidad en donde se prescriben, por lo que el médico tratante debe tener siempre en cuenta la resistencia bacteriana local a los antibióticos cuando considere las diferentes opciones de tratamiento para dicha enfermedad. (19)

En esta misma revisión, se encontró en dos ensayos de 90 participantes realizados hace casi dos décadas, que las Fluoroquinolonas tenían menos fracasos terapéuticos que la ampicilina y la amoxicilina (dos ensayos, 90 participantes, RR 0,11, IC 95% 0,02 a 0,57). En un ensayo con 139 participantes realizado en Pakistán, en 2003 y 2004, no se observaron fallas terapéuticas con ciprofloxacina, ofloxacina o cefixima. En 1998 a 2002, en Vietnam se realizaron dos ensayos con 213 participantes, comparando Azitromicina con ofloxacina, demostrando una mayor tasa de falla terapéutica al utilizar esta última en poblaciones con multidrogorresistencia y resistencia al ácido nalidíxico (RR 2,20, IC del 95%: 1,23 a 3,94). Posteriormente en otro ensayo con 287 participantes realizado en el mismo país en los años 2004-2005, se observó buenos resultados con el uso de gatifloxacina y azitromicina. En Nepal en 2005, en un ensayo con 158 participantes, se describe una mayor reducción de la falla terapéutica y las recaídas al utilizar gatifloxacina en comparación de la cefixima (RR 0,04, IC del 95%: 0,01 a 0,31), concluyendo que la gatifloxacina es una Fluoroquinolonas que se puede usar en localidades en donde hay resistencia a otras fluoroquinolonas de antiguo uso. En general en este estudio se concluye que las fluoroquinolonas dieron buenos resultados en el tratamiento de la fiebre tifoidea y en ocasiones, dependiendo del contexto y localidad, pueden incluso ser mejores alternativas de manejo. Sin embargo, debido a que la resistencia bacteriana puede cambiar de un momento a otro y de una localidad a otra, no se pueden emitir conclusiones generalizadas sobre el mejor antimicrobiano a ser utilizado para el tratamiento de la fiebre tifoidea, ya que dependerá de los estudios de resistencia bacteriana de cada localidad. (24)

Las fluoroquinolonas de cuarta generación, como la gatifloxacina, se pueden utilizar como último recurso ya que han demostrado tener buena actividad contra *S. Typhi*. Sin embargo, su amplia utilización se ve limitada, entre otros, por sus efectos tóxicos y por la posibilidad de resistencia cruzada con otras Fluoroquinolonas. (25)

Cefalosporinas.

Las cefalosporinas son antibióticos β -lactámicos, los cuales se unen a las proteínas de unión a la penicilina en las bacterias e inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana, lo que provoca la lisis y la muerte de las células. Estos antibióticos pasaron a ser los preferidos para el tratamiento de las cepas de *S. typhi* multidrogorresistentes y resistentes al ácido nalidíxico, para evitar los fracasos clínicos. Sin embargo, al aumentar su uso, han aparecido también casos de

resistencia bacteriana a estas. Se ha demostrado en estudios en Asia, que la tasa de curación con ceftriaxona es del 72 al 97% al utilizarla por 3 a 14 días de tratamiento, sin embargo, se observaron recaídas hasta de un 17% en pacientes tratados por 7 días o menos, mientras que no se observó ninguna recaída en pacientes tratados por 8 a 14 días. La desventaja de la ceftriaxona es que su administración es parenteral y generalmente requiere hospitalización con el respectivo incremento en los costos sanitarios. Debido a esto, en muchos países en desarrollo, la cefixime, cuya vía de administración es oral, es la opción preferida de tratamiento para la fiebre tifoidea no complicada. En varios ensayos se reportó una defervescencia de la fiebre en 7 días, en el tratamiento con dichas cefalosporinas, así como una falla terapéutica del 5 a 10% y una proporción de portadores crónicos de menos del 3%. (18)

Azitromicina.

La azitromicina, un antibiótico de la familia de los macrólidos, es eficaz para el tratamiento de la fiebre tifoidea leve a moderada y la tasa de no susceptibilidad reportada, es menor que la de otros antimicrobianos. En 20 ensayos clínicos prospectivos realizados en Asia, se demostró una tasa de recaída del 0% con el tratamiento con azitromicina, además, una tasa de curación del 81 al 100% con 5 a 7 días de tratamiento. Posteriormente se informó sobre resistencia a azitromicina en un 34% para *S. typhi* y un 38% para *S. Paratyphi A*; además, un caso de fracaso clínico y microbiológico de azitromicina en un paciente con *S. typhi* en India y un caso de fracaso clínico en un paciente con *S. Paratyphi* en Australia. La azitromicina es una muy buena alternativa debido a sus mayores concentraciones intracelulares, logra una defervescencia temprana de la fiebre en 4 a 5 días, menos de 3% en recaídas y en proporción de portadores asintomáticos, menores tasas de reinfección, y requiere sólo 5 a 7 días de tratamiento para lograr una curación completa. Sin embargo, no se prefiere como monoterapia para el tratamiento de fiebre tifoidea grave ya que puede conllevar a una mala respuesta clínica. (18)

En un meta-análisis (año 2012) de 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con 773 pacientes, en los cuales se analizó el uso de Azitromicina comparado con otros antibióticos utilizados en el tratamiento de fiebre tifoidea no complicada, se utilizó una dosis de azitromicina de 500 mg y 1 gr. por día (10-20 mg/kg/día) por 5 a 7 días. Sin embargo, es de aclarar que la mayoría de pacientes de este estudio, en un 70% fueron niños y adolescentes. Algunos de los hallazgos fue que se encontró menor fracaso terapéutico en los pacientes manejados con azitromicina, comparado con cloranfenicol, con un RR de 0.83 (IC del 95%: 0.26 a 2.65), sin embargo, este dato no fue estadísticamente significativo. Ningún paciente en ambos grupos presentó recaídas. Las Fluoroquinolonas utilizadas en los estudios del meta-análisis fueron gatifloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina, a dosis y duración de tratamiento variables; presentando la azitromicina un RR a falla terapéutica de 0.54 (95% CI

0.32 to 0.91), respecto a dichas Fluoroquinolonas, no existiendo significancia estadística en cuanto a la falla microbiológica o recaídas entre los dos grupos, con RR 1.0 (95% IC 0.32 a 3.2) y 0.14 (95% IC 0.01 a 1.21) respectivamente. Comparado con ofloxacina, la azitromicina redujo la falla terapéutica con un RR de 0.45 (IC del 95%: 0.25 a 0.810), por el contrario, no presentó significancia estadística al comparar azitromicina con gatifloxacina con un RR de 1.02(95% IC 0.34 to 3.09), al igual que la comparación de azitromicina con ceftriaxona, que no difirió significativamente, con un RR de 2.4 (IC del 95%: 0.49 a 12.2). Sin embargo, la azitromicina redujo significativamente el riesgo de recaída respecto a ceftriaxona, con un RR de 0.1 (IC del 95%: 0.01 a 0.76). El análisis de este meta-análisis sugiere que la azitromicina parece ser igual de efectiva que los demás antibióticos alternativos utilizados para fiebre tifoidea en la mayoría de los resultados de los ECA incluidos. La azitromicina muestra mejores resultados que las Fluoroquinolonas más antiguas, sin embargo, sus resultados fueron similares con las Fluoroquinolonas más nuevas como la gatifloxacina. Además, demostró mejores resultados que la ceftriaxona en cuanto a la reducción de recaídas. (26)

Así mismo, en la revisión sistemática de Effa y Bukirwa, del año 2019, que evaluó la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la azitromicina como fármaco alternativo en el tratamiento de la fiebre tifoidea no complicada, comparada con otros fármacos: cloranfenicol, fluoroquinolonas (ofloxacina, ciprofloxacina, gatifloxacina) y ceftriaxona; se obtuvieron los siguientes resultados: (27)

Azitromicina frente a cloranfenicol:

- Fracaso clínico y microbiológico: se observó una tendencia al fracaso clínico, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos, Odds Ratio (OR) IC 95% 0.16 (0.01, 3.40). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a fracaso microbiológico en ambos grupos, OR IC 95% 0.27 (0.01-6.85).
- Recaída: no se informó de ninguna recaída.
- Tiempo de eliminación de la fiebre: más corto en el grupo de azitromicina (media de 98,4 horas) en comparación con el grupo de cloranfenicol (media de 103,2 horas), sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos, OR IC 95 % -4.80 (-34.98, 25.38).
- No se informaron datos sobre la duración de la estancia hospitalaria, si sobre efectos adversos graves. En el grupo de azitromicina se notificaron efectos adversos gastrointestinales, OR IC 95 % 10.41 (0.56, 195.25), no notificándose en el grupo de cloranfenicol.

Azitromicina versus fluoroquinolonas:

- Fracasos clínicos y microbiológicos: se reportaron menos fracasos clínicos con azitromicina, OR 0.48, IC del 95%: (0.26 a 0.89). No se observaron

diferencias estadísticamente significativas en el fracaso microbiológico, OR IC 95% 1.01 [0.32, 3.19].

- Recaída: No hubo diferencias estadísticamente significativas, OR IC 95% 0.13 (0.01, 1.08).
- Tiempo de desaparición de la fiebre: presentó una marcada heterogeneidad y ninguna diferencia significativa, OR IC 95 % -9.8 (-34.15, 14.54).
- Duración de la estancia hospitalaria: fue significativamente más corta en el grupo de azitromicina, Diferencia de Medias (DM) -1.04 días, IC del 95%: -1.73 a -0.34 días.
- Efectos adversos: solo en 5 participantes se suspendió la terapia antimicrobiana por efectos secundarios por azitromicina, presentando hemorragia gastrointestinal en cuatro participantes y uno con erupción maculopapular; OR IC 95% 5.25 [0.25, 111.56].

Azitromicina versus ceftriaxona:

- Fracaso clínico y microbiológico: no se presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto al fracaso clínico, OR IC 95% 2.58 (0.48, 13.87) y fracaso microbiológico, OR IC 95% 0.58 (0.07, 4.62).
- Recaída: las probabilidades de recaída se redujeron en un 91% en el grupo de la azitromicina, siendo estadísticamente significativo, OR 0.09, IC 95% 0.01 a 0.70.
- Tiempo de desaparición de la fiebre: este fue menor en el brazo de la ceftriaxona, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa, OR IC 95% 9.12 (-1.11, 19.36).
- Duración de la estancia hospitalaria: no se reportó en ninguno de los ensayos.
- Efectos adversos: no se notificaron efectos adversos graves. Ambos ensayos informaron de síntomas gastrointestinales comunes, siendo los vómitos más comunes en el grupo de azitromicina. Hubo dolor en el sitio de inyección en seis participantes del grupo de la ceftriaxona. Otros efectos adversos incluyeron aumentos leves de TGO y TGP, y trombocitosis en ambos grupos.

En conclusión, la azitromicina parece ser igual de efectiva que los demás antibióticos de comparación para la mayoría de los resultados e incluso, parece ser mejor que las fluoroquinolonas, en términos de reducción del fracaso clínico y la duración de la estancia hospitalaria; así como también presenta mayor reducción de recaídas comparada con la ceftriaxona. La azitromicina es un antibiótico efectivo para ser utilizada en casos de cepas resistentes. (27)

Varios estudios describen que el principal tratamiento a prescribir en fiebre tifoidea son las fluoroquinolonas, azitromicina y cefalosporinas de tercera generación, mientras que el cloranfenicol se utiliza en regiones en donde existen cepas aún susceptibles. La Azitromicina se está utilizando cada vez más en localidades en donde existe multidrogoresistencia y como tratamiento de fiebre tifoidea en niños,

por ser un antibiótico eficaz para tratar fiebre tifoidea no complicada, sin embargo, su uso se ve restringido por su elevado costo. (28) (19) Aun así, en cuanto a las cefalosporinas de tercera generación y la Azitromicina, aún no está bien definida su dosificación y duración de tratamiento. (18) En Asia del sur, así como en otros países subdesarrollados, las cefalosporinas como ceftriaxona y cefixime constituyen el pilar de tratamiento para la fiebre tifoidea y son iniciadas con frecuencia, de manera empírica, pudiendo caer en el riesgo de crear resistencia bacteriana en la salmonella y otras bacterias Gram-negativas. (24)

En una revisión que describe las diferentes opciones de tratamiento para fiebre tifoidea en países en desarrollo, se sugieren los siguientes abordajes: (18)

En pacientes con fiebre tifoidea grave, se sugiere administrar ceftriaxona IV, 2 gr. al día, durante 10 a 14 días.

- En países endémicos en desarrollo, se sugiere evitar en pacientes con fiebre tifoidea leve (no complicada), el tratamiento con fluoroquinolonas, sin embargo, de no existir otra alternativa, se sugiere administrar dosis máxima de ciprofloxacina, teniendo en cuenta que puede tardar más la defervescencia de la fiebre, se puede esperar una recaída y mayor riesgo de portador crónico fecal.
- En base a lo anterior, se sugiere como la mejor alternativa, la azitromicina, durante 7 días; para tratar los casos de fiebre tifoidea no complicados.

En países en desarrollo, es un problema importante la existencia de cepas de *S. Typhi* resistente a cefalosporinas, así como el fracaso clínico y microbiológico asociado con azitromicina. Se considera, debido a esto que, en zonas endémicas, se pueda prescribir terapia combinada de cefalosporina – azitromicina para el tratamiento de fiebre tifoidea no complicada, lo cual es utilizado con frecuencia, en estos países, para tratar a pacientes que no responden tempranamente al tratamiento de primera línea. Los objetivos de esta combinación terapéutica son para ampliar el espectro de actividad antimicrobiana, aprovechar la sinergia entre estos dos fármacos y para reducir la probabilidad de desarrollo de resistencia bacteriana durante el tratamiento. Sin embargo, aún no se dispone con suficiente evidencia que demuestren la superioridad de la terapia combinada en comparación con la monoterapia. (18)

Así mismo, medicamentos de la familia de los carbapenem y la tigecycline muestran buena actividad in vitro como para ser utilizadas como un último recurso potencial. Con el descubrimiento de nuevas cepas sensibles a cloranfenicol y a cotrimoxazol, ha sido posible su reincorporación como primera línea de tratamiento de la fiebre tifoidea en varias localidades, sin embargo, existe preocupación que *S. Typhi* desarrolle resistencia rápidamente a estos. (25)

La *Salmonella typhi* ocasiona una infección intracelular que afecta al sistema retículoendotelial, en particular la médula ósea, el hígado y el bazo. Por lo tanto, el tratamiento eficaz depende de la capacidad de los agentes antimicrobianos para penetrar dentro de las células del sistema retículoendotelial y de la vesícula biliar. Existen antibióticos, como la gentamicina y las cefalosporinas de primera y segunda generación, como la cefuroxima, que parecen ser eficaces in vitro, más no in vivo, por lo que no deben utilizarse para tratamiento de fiebre tifoidea. (19)

En conclusión, se reitera que, en el contexto de la reducida susceptibilidad a las fluoroquinolonas, las cefalosporinas de tercera generación, como la ceftriaxona/cefixima o macrólidos como la azitromicina, son el tratamiento de elección para tratar a *S. Typhi* en los países en desarrollo. (18)

Farmacorresistencia.

El adecuado diagnóstico y el tratamiento oportuno de la fiebre tifoidea son vitales para evitar complicaciones fatales y hospitalización. Siempre al investigar una enfermedad febril infecciosa, se debe tener en cuenta que existe una gran heterogeneidad entre los agentes microbianos que las ocasionan, como la ubicación geográfica, el grupo de edad más susceptible, las pruebas de diagnóstico disponibles y la estacionalidad. (29)

Existen más de 14 millones de casos de fiebre tifoidea y más de 135 000 muertes a nivel mundial. Previo a la creación de los primeros antibióticos, la tasa de letalidad por fiebre tifoidea era de aproximadamente 30%, lo cual se ha reducido a menos del 1%, dependiendo del inicio oportuno del tratamiento antibiótico adecuado. (29)

La evolución natural de la enfermedad, sin recibir tratamiento, dura de 3 a 4 semanas con fiebre y septicemia, con un 10 a 30% de mortalidad. (24)

La salmonella *typhi* y *paratyphi* puede ser excretada en las heces tanto en la enfermedad aguda y convalecencia, como en períodos prolongados en portadores crónicos, incluso hasta por periodos de un año, siendo un foco de contagio de riesgo para muchas personas, sobre todo en países de ingresos bajos en donde la fiebre tifoidea es endémica y las condiciones sanitarias pueden ser precarias. En esto radica la importancia de un diagnóstico temprano y tratamiento certero de esta enfermedad, la cual lleva muchas veces a gastos sanitarios elevados (de bolsillo y para el sistema nacional de salud), incapacidades prolongadas, complicaciones que pueden ser graves e incluso fatales y muchas veces, a resistencia bacteriana múltiple lo cual dificulta aún más su abordaje terapéutico. (24)

El control de la fiebre tifoidea se realiza por medio del uso de tratamiento antimicrobiano, sin embargo, existe un aumento acelerado de casos de resistencia bacteriana a los antimicrobianos, la cual no es uniforme a nivel mundial y,

especialmente ocurre en países de ingresos bajos o medianos, lo que vuelve muy difícil su control. (30)

La aparición de la resistencia a múltiples fármacos es muy preocupante debido a las limitadas opciones terapéuticas, las elevadas implicaciones financieras y su carga continua en los países empobrecidos de bajos ingresos. (17)

Las pruebas de susceptibilidad a los antimicrobianos y la vigilancia son fundamentales en la identificación de la susceptibilidad local para orientar el tratamiento empírico, sin embargo, en muchos países de ingresos bajos y medios no se cuenta con instalaciones microbiológicas ni la capacitación pertinente. (30)

Multidrogorresistencia (MDR) frente a cepas sensibles en niños.

La resistencia y multidrogorresistencia que el agente causal presenta, es motivo de preocupación a nivel mundial. Los programas de optimización de antibióticos (PROA) se perfilan como una estrategia importante de cara a brindar un mejor manejo y control de las infecciones, además de prevenir la resistencia bacteriana, mejoran los resultados clínicos de los pacientes con infecciones, minimizan los efectos adversos asociados a la utilización de antimicrobianos, y garantizan la utilización de tratamientos coste-eficaces. (31)

En una revisión sistemática (RS) y metaanálisis (MA) de estudios experimentales, se observó que los niños infectados con fiebre tifoidea y casos aislados de MDR presentaron diagnósticos tardíos de la enfermedad (duración de la enfermedad > 1 semana) (OR 2,7; IC del 95%: 2,1–3,4) con tratamiento previo con antibióticos. Los niños infectados con cepas MDR presentaron un cuadro más severo (OR 2,1, IC 1,6-2,6) y tuvieron una mayor frecuencia de complicaciones y resultados adversos. Complicaciones como hemorragia de íleon (OR 2,6; IC del 95%: 1,7 a 4,1), hemorragia digestiva (OR 2,3; IC del 95%: 1,1 a 4,5), shock / hipotensión (OR 2,9; IC del 95%: 1,2 a 7,3); la miocarditis (OR 4,2; IC del 95%: 1,4 a 12,5) y la neumonía (OR 2,2; IC del 95%: 1,3 a 3,7) fueron más altas en los casos de cultivos de cepas MDR en comparación con los casos de cultivos de cepas sensibles. La fiebre alta (OR 0,6; IC del 95%: 0,5 a 0,8), recaída (OR 0,3; IC del 95%: 0,1 a 0,7); leucopenia (OR 0,5; IC del 95%: 0,3 a 0,8); trombocitopenia (OR 0,1; IC del 95%: 0,03 a 0,4) y artritis o artralgia / mialgia (OR 0,05; IC del 95%: 0,01 a 0,4) fueron más frecuentes en niños con cepas sensibles. La letalidad fue del 1,0% en los casos de resistencia frente al 1,3% en los casos de fiebre tifoidea sensibles. (17)

A pesar de los avances en salud pública e higiene que han llevado a la desaparición de la fiebre tifoidea en gran parte del mundo desarrollado, sigue siendo la enfermedad bacterémica más común en los países del sur de Asia, incluyendo en los niños. Estos hallazgos indican variabilidad en la presentación de la enfermedad

en adultos en comparación con niños, en diferentes regiones y en casos de cepas resistentes frente a cepas sensibles. (17)

Evolución de la resistencia bacteriana.

En los años 1970, la resistencia al cloranfenicol (altamente eficaz en esa época) se asoció con resistencia simultánea a sulfonamidas, tetraciclinas y estreptomina, lo que obligó a utilizar medicamentos alternativos como el cotrimoxazol y amoxicilina. (24)

Posteriormente, en la década de 1980, surgieron cepas multidrogorresistentes: resistentes al cloranfenicol, ampicilina, cotrimoxazol, y estreptomina, las cuales se volvieron muy frecuentes. (20).

En Estados Unidos, la proporción de cultivos resistentes al ácido nalidíxico aumentó de un 19% a 42%, entre los años 1999 a 2004; y en Canadá este mismo medicamento, aumentó su resistencia del 40% al 80% durante el año 2000 a 2006. (19) Lo anterior obligó a utilizar otros antimicrobianos (exponiéndolos al desarrollo de cepas resistentes a estos, de ser utilizados de manera inadecuada), como las fluoroquinolonas, cefalosporinas y, últimamente la azitromicina. (20)

En el Reino Unido, se observó una proporción de cultivos con susceptibilidad reducida a ciprofloxacina de un 35% en el año 2001 que incrementó a un 70% en el año 2006. (19) Así mismo, se ha observado un creciente, aunque pausado incremento en la resistencia a cefalosporinas, por ejemplo, en Alemania, Filipinas, Bangladesh e India; lo cual genera la preocupación de que, si se generaliza la transmisión de *S. typhi* productora de β -lactamasa de espectro extendido, podrán llegar a ser muy escasas las opciones de tratamiento antimicrobiano para esta patología. (29)

De igual manera, un estudio realizado en India, desde 2010 a 2012, demostró un incremento de la prevalencia de cultivos con *Salmonella* resistente a azitromicina, cepas de *S. typhi* y *S. Paratyphi A*, reportando resistencia a este medicamento en un 7.3% de cultivos del estudio. (19)

En una revisión sistemática realizada de Britto, C. et al, se analizaron las tendencias de la resistencia antimicrobiana en India, encontradas en 40 publicaciones que reportaron patrones de resistencia entre 4,611 cultivos individuales de *S. Typhi* y 800 cultivos de *S. Paratyphi*, desde 1992 a 2017. La tendencia de la multidrogorresistencia bacteriana de *S. Typhi* mostró un descenso a través de los años, hasta representar menos del 20% de los cultivos obtenidos entre 2011 y 2015; por el contrario, la resistencia al ácido nalidíxico y a las fluoroquinolonas, presentó un incremento desde un 20% entre los años 2001 a 2005, hasta un 66% entre el 2011 al 2015, lo que ocasionó la necesidad de utilizar cefalosporinas de tercera generación y Azitromicina (macrólido) en el tratamiento de la fiebre tifoidea. Debido

a este cambio en el manejo antimicrobiano, se empezó a presenciar casos de resistencia bacteriana también a cefalosporinas de tercera generación, de 1.5% entre 2006 a 2010, hasta un 4% entre 2011 a 2015. Hasta la actualidad, se han presentado escasos reportes de resistencia fenotípica a Azitromicina. Con la restricción del uso de antibióticos de primera línea utilizados en los años 1990 (cloranfenicol, cotrimoxazole y ampicilina), por multidrogorresistencia, se ha observado una disminución de este efecto en los últimos años, por lo que se espera que se puedan volver a utilizar nuevamente como tratamiento de primera línea para combatir dicha enfermedad. (20)

El tratamiento empírico con un antibiótico en particular, cuando existe presunción de fiebre tifoidea, confiere una gran presión antimicrobiana, no sólo sobre Salmonela sino sobre toda la población bacteriana Gram-negativa, lo cual puede ocasionar que dichas bacterias desarrollen resistencia a dicho antibiótico, ya que los determinantes moleculares de resistencia bacteriana son fácilmente transferibles entre microorganismos Gram-negativos. Así como S. Typhi rápidamente puede desarrollar resistencia a los antimicrobianos, así mismo puede perder dicha resistencia, media vez se retiran estos medicamentos por un período de tiempo. (20)

Se destaca por lo anterior, la gran importancia que conlleva el conocer la resistencia bacteriana local para poder alertar al personal médico sobre la necesidad de prescribir otros tratamientos antimicrobianos con sensibilidad conocida, que ejerzan un manejo efectivo de la fiebre tifoidea y que, al utilizarlos de manera adecuada, puedan prevenir a su vez, una futura resistencia a los mismos. Así también, el estar conscientes del tipo de antibióticos utilizados en la actualidad, permitirá estar alerta (fármaco vigilancia) del comportamiento bacteriano a la presión ejercida por dichos medicamentos y así poder identificar y manejar prudente y oportunamente la fiebre tifoidea, previniendo resistencias antimicrobianas futuras. (20)

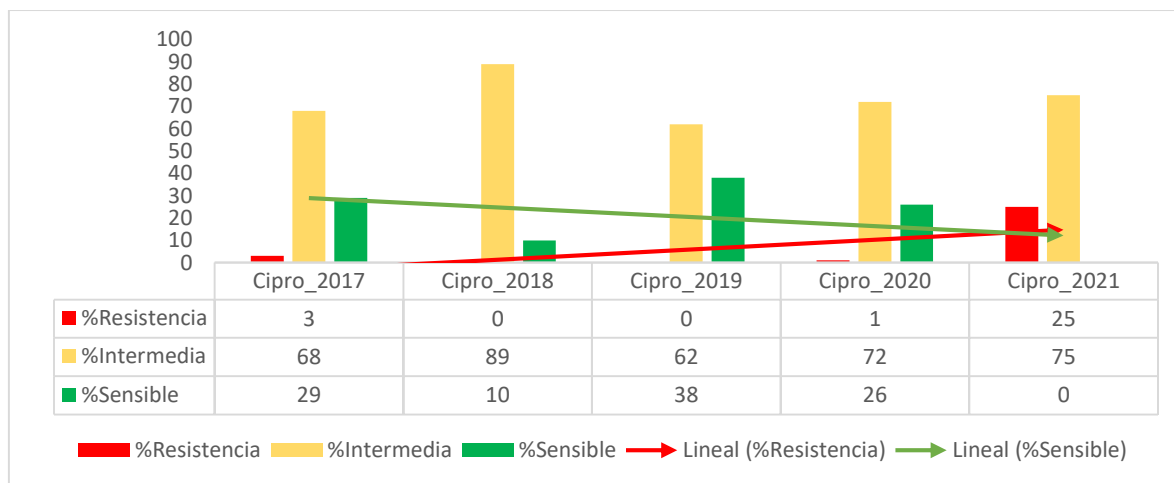
Últimamente, se ha observado, sobretodo en Asia, que las infecciones por Salmonella entérica serovar Typhi multi-resistente están siendo desplazadas, en frecuencia, por Salmonella entérica serovar Paratyphi A resistente a medicamentos antimicrobianos, lo que alerta a reforzar las medidas de vigilancia epidemiológica de dicho agente infeccioso. (25)

Sensibilidad y resistencia de Salmonella typhi en el ISSS.

Desde el año 2016, en el que se fortaleció la vigilancia de la resistencia bacteriana en el ISSS, mediante la implementación del cubo bacteriológico, se ha mantenido una continua observación del avance de la resistencia antimicrobiana de S. typhi, especialmente a fluoroquinolonas, como por ejemplo ciprofloxacina y levofloxacina. Se realizó una revisión de los datos del sistema del cubo bacteriológico, desde

enero de 2017 hasta mayo de 2021, reportándose un incremento de la resistencia bacteriana de estos antibióticos. (32)

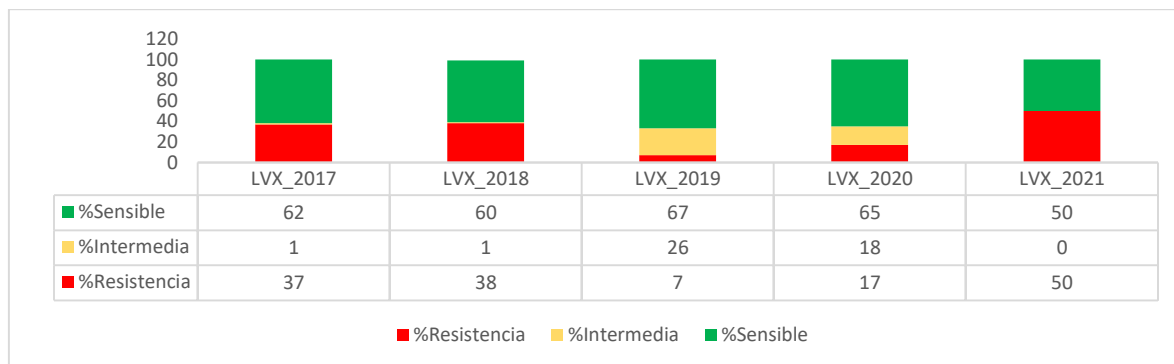
Gráfica 2. Análisis de la resistencia de *S. typhi* a Ciprofloxacina. Enero 2017 a mayo 2021.



Fuente: Tomado de Cubo bacteriológico, ISSS (18).

Para 2021, la *S. typhi* no muestra sensibilidad a ciprofloxacina, en cambio, la resistencia aumentó de 3% en 2017 a 25% en 2021. La sensibilidad intermedia aumentó de 68% en 2017 a 75% en 2021. (32)

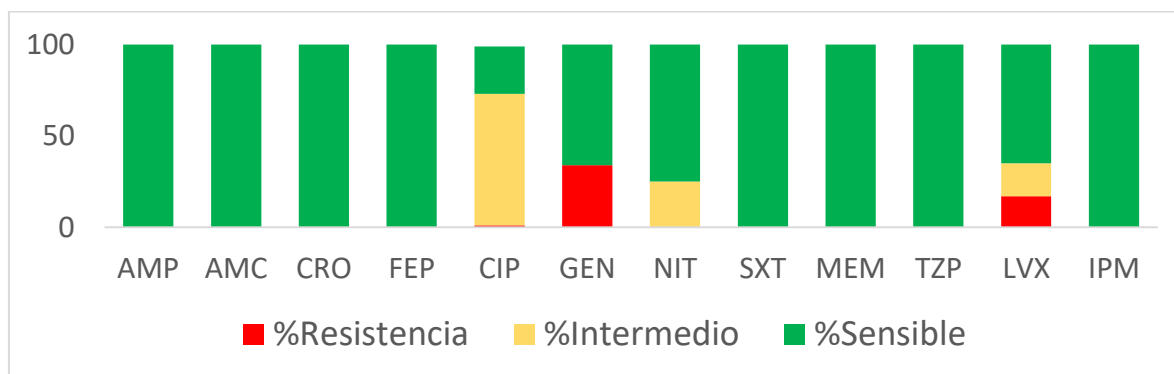
Gráfica 3. Perfil de la resistencia de *S. typhi* a levofloxacina. Enero 2017 a mayo 2021.



Fuente: Tomado de Cubo bacteriológico, ISSS (18).

La *S. typhi* presentó un incremento no despreciable de la resistencia antimicrobiana a levofloxacina, el cual pasó de 37% en 2017 a 50% en 2021. El promedio de la sensibilidad antimicrobiana se mantuvo en un 60.8% desde el año 2017. (32)

Gráfico 4. Perfil de sensibilidad y resistencia de *S. typhi* a los antibióticos en el ISSS, 2020.



Fuente: Tomado de Cubo bacteriológico, ISSS (18).

AMP - ampicilina; AMC - amoxicilina con ácido clavulánico; CRO - ceftriaxona; FEP - cefepime; CIP - Ciprofloxacina; GEN - Gentamicina; NIT - Nitrofurantoína; SXT – Trimetoprim-sulfametoxazol; MEM - meropenem; TZP - piperacilina con tazobactam; LVX - levofloxacina; IPM - imipenem.

El gráfico muestra que las opciones terapéuticas a las que *S. typhi* mantiene niveles óptimos de sensibilidad son: ampicilina, amoxicilina con ácido clavulánico, ceftriaxona, trimetoprim-sulfametoxazol, meropenem, piperacilina/tazobactam e imipenem.

Por lo anterior, se prefiere que las pautas terapéuticas empíricas vayan orientadas a instaurar esquemas que incluyan las opciones antimicrobianas altamente sensibles mencionadas en este análisis.

Puntos de buena práctica para el tratamiento de fiebre tifoidea:

1. En los casos de sospecha de fiebre tifoidea que lleguen de tercer o cuarta semana de la enfermedad y sin recibir tratamiento, pueden alcanzar una mortalidad entre el 10 a 30 %.
2. En pacientes con sospecha de fiebre tifoidea, se sugiere el inicio temprano de tratamiento antimicrobiano, para acortar la duración de la enfermedad, reducir las complicaciones y disminuir la mortalidad.
3. Se sugiere inicio de tratamiento antimicrobiano empírico de forma temprana ante la sospecha de fiebre tifoidea, y que se tenga en cuenta la epidemiología y resistencia antimicrobiana local.

4. En países endémicos y con sospecha de fiebre tifoidea no complicada, se sugiere evitar las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina y ofloxacina) ya que presentan resistencia, lo que provoca falla terapéutica y microbiológica.
5. Internacionalmente existen reportes de resistencia antimicrobiana de *S. Typhi* a cefalosporinas de tercera generación hasta de un 4 % y la resistencia a azitromicina es del 7.3 % según reportes de cultivos. Por lo anterior mencionado es conveniente tener en cuenta a los informes de resistencia bacteriana local antes de inicio de terapia.
6. En los casos de sospecha de fiebre tifoidea sin complicaciones, el tratamiento de primera línea sugerido es trimetoprim-sulfametoxazol a dosis de (160 mg/800 mg por tableta) 1 tableta VO cada 12 h por 14 días y amoxicilina a dosis de 1 gr VO cada 12 h por 14 días.
7. En los casos de sospecha de fiebre tifoidea resistente a fluoroquinolonas los antibióticos a tener en cuenta son ceftriaxona, cefixima y azitromicina.
8. En los casos de fiebre tifoidea grave, se sugiere la administración de ceftriaxona a dosis de 2 g EV c/día por 10 a 14 días.
9. Otras opciones terapéuticas ante casos de cepas *S. Typhi* multidrogorresistente, se sugiere gatifloxacina (fluoroquinolonas de cuarta generación), se pueden utilizar como último recurso ya que han demostrado tener buena actividad contra *S. Typhi*.
10. Los carbapenémicos, no se sugieren como tratamiento de fiebre tifoidea.

Bibliografía.

1. OMS. Fiebre Tifoidea. 2018. Disponible en : <https://www.who.int/features/qa/typhoid-fever/es/>.
2. Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS), 2018. Sistema de Vigilancia de Fiebre Tifoidea. Revisado 18 de mayo de 2021.
3. Global Typhoid Fever Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis doi: 10.1093/cid/ciy1094.
4. Incubation period of typhoidal salmonellosis: a systematic review and meta-analysis of outbreaks and experimental studies occurring over the last century. doi: 10.1186/s12879-018-3391-3.
5. Incubation period of typhoidal salmonellosis: a systematic review and meta-analysis of outbreaks and experimental studies occurring over the last century. doi: 10.1186/s12879-018-3391-3.
6. The New England Journal of Medicine. TYPHOID FEVER. NEngl J Med, Vol. 347, No. 22 ·November 28, 2002 ·www.nejm.org.
7. A Meta-Analysis of Typhoid Diagnostic Accuracy Studies: A Recommendation to Adopt a Standardized Composite Reference. DOI: 10.1371/journal.pone.0142364.
8. Blood culture-PCR to optimize typhoid fever diagnosis after controlled human infection identifies frequent asymptomatic cases and evidence of primary bacteraemia. 10.1016/j.jinf.2017.01.006.
9. What proportion of *Salmonella* Typhi cases are detected by blood culture? A systematic literature review. doi: 10.1186/s12941-016-0147-z.
10. Achieving accurate laboratory diagnosis of typhoid fever: a review and meta-analysis of TUBEX® TF clinical performance. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1695081>.
11. Rapid diagnostic tests for typhoid and paratyphoid (enteric) fever. DOI: 10.1002/14651858.CD008892.pub2.
12. Marchello CS, Birkhold M, Crump JA. Complications and mortality of typhoid fever: A global systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Dec;81(6):902-910. doi: 10.1016/j.jinf.2020.10.030. Epub 2020 Nov.
13. Brooks WA, Hossain A, Goswami D, Nahar K, Alam K, Ahmed N. Fiebre tifoidea bacterémica en niños en un tugurio urbano, Bangladesh. Enfermedad infecciosa emergente. 2005; 11 (2): 326–329.
14. Khan M, Coovadia YM, Connolly C, Sturm AW. Influencia del sexo en las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y las complicaciones de la fiebre tifoidea. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61 (1): 41–46.
15. Palacios Malmaceda PG, Vela Acosta JJ, Gutiérrez Arrasco W. [Fiebre tifoidea en menores de 2 años] Bol Med Hosp Infant Mex. 1981; 38 (3): 473–483.

16. Ligia María Cruz Espinoza, Ellen McCreedy, Marianne Holm, Justin Im, Ondari D Mogeni, Prerana Parajulee, Ursula Panzner, Se Eun Park, Trevor Toy, Andrea Haselbeck, Hye Jin Seo, Hyon Jin Jeon, Jong-Hoon Kim, Soo Young Kwon, Jerome H Kim, Christopher M Parry, Florian Marks, Occurrence of Typhoid Fever Complications and Their Relation to Duration of Illness Preceding Hospitalization: A Systematic Literature Review and Meta-analysis, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue Supplement_6, 15 November 2019, Pages S435–S448, Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz477>.
17. Incubation period of typhoidal salmonellosis: a systematic review and meta-analysis of outbreaks and experimental studies occurring over the last century. DOI: 10.1186/s12879-018-3391-3.
18. Veeraraghavan B, Pragasam AK, Bakthavatchalam YD, Ralph R. Typhoid fever: issues in laboratory detection, treatment options & concerns in management in developing countries. *Future Sci OA*. 2018 Jun 26;4(6): FSO312. doi: 10.4155/fsoa-2018-0003. PMID: 30057789; PMCID: PMC6060388. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30057789/>.
19. Crump JA, Sjölund-Karlsson M, Gordon MA, Parry CM. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Oct;28(4):901-37. doi: 10.1128/CMR.00002-15. PMID: 26180063; PMCID: PMC4503790. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26180063/>.
20. Britto CD, Wong VK, Dougan G, Pollard AJ (2018) A systematic review of antimicrobial resistance in Salmonella enterica serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl Trop Dis* 12 (10): e0006779. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006779>.
21. Buddha Basnyat, Ashish P. Maskey, Mark D. Zimmerman, and David R. Murdoch. Enteric (Typhoid) Fever in Travelers. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1467–72.
22. Organización Panamericana de la Salud. Tratamiento de las enfermedades infecciosas 2020-2022. Octava edición. Washington, D.C.: OPS; 2019. Disponible en <http://iris.paho.org>.
23. Trimethoprim-sulfamethoxazole Versus Azithromycin for the Treatment of Undifferentiated Febrile Illness in Nepal: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1489>.
24. Cochrane Database of Systematic Reviews Review - Intervention. Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). Emmanuel E EffaZohra S LassiJulia A CritchleyPaul GarnerDavid SinclairPiero L OlliaroZulfiqar A Bhutta. Version published: 05 October 2011. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004530.pub4>.
25. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7.

Epub 2014 Oct 21. PMID: 25458731. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2813%2962708-7yhttps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25458731/>.

26. Trivedi N A, Shah P C. A meta-analysis comparing the safety and efficacy of azithromycin over the alternate drugs used for treatment of uncomplicated enteric fever. *J Postgrad Med* 2012; 58:112-8. Disponible en: Available from: <https://www.jpgmonline.com/text.asp?2012/58/2/112/97172> DOI: 10.4103/0022-3859.97172.

27. Effa EE, Bukirwa H. Azithromycin for treating uncomplicated typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 10. Art. No.: CD006083. DOI: 10.1002/14651858.CD006083.pub3.

28. Wain J, Hendriksen RS, Mikoleit ML, Keddy KH, Ochiai RL. Typhoid fever. *Lancet*. 2015 Mar 21;385(9973):1136-45. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62708-7. Epub 2014 Oct 21. PMID: 25458731.

29. Browne, A.J., Kashef Hamadani, B.H., Kumaran, E. et al. Drug-resistant enteric fever worldwide, 1990 to 2018: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 18, 1 (2020). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1443-1>.

30. *Indian J Med Res* 149, February 2019, pp 151-163. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_830_18. A systematic review of antimicrobial resistance of typhoidal *Salmonella* in India. Carl D. Britto.

31. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Alvarez-Rocha L, Asensio A, Calbo E, Cercenado E, Cisneros JM, Cobo J, Delgado O, Garnacho-Montero J, Grau S, Horcajada JP, Hornero A, Murillas-Angoiti J, Oliver A, Padilla B, Pasquau J, Pujol M, Ruiz-Garbajosa P, San Juan R, Sierra R; Grupo de Estudio de la Infección Hospitalaria-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) en hospitales españoles: documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH [Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012 Jan;30(1):22.e1-22.e23. Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2011.09.018. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22178010.

32) Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) 2021. Cubo bacteriológico ISSS. Revisado 17/05/2021.