



CAPÍTULO 3

FIEBRE TIFOIDEA

TYPHOID FEVER

Gonzáles M., Medina G., Miranda E., Medina W.
DOI: 10.55204/pmea.40.c97

Sonia María González Mora 0000-0002-6241-428X

Hospital General Babahoyo – IEISS, Av. Juan Agnoletto y By pass, Babahoyo, Los Ríos,
Ecuador

soniamariagonzalezmora@gmail.com

Galo Ismael Medina Acosta 0009-0009-3351-6162

Hospital General Babahoyo – IEISS, Av. Juan Agnoletto y By pass, Babahoyo, Los Ríos,
Ecuador

drgalomedina@gmail.com

Evelyn Yomilda Miranda Macías 0009-0006-7032-2306

Clínica Santa Rosa, Calle D no. 128 y Av. Enrique Ponce Luque, Babahoyo, Los Ríos, Ecuador

dra.mirandamaciasevelyn@gmail.com

William Josue Medina Montoya 0000-0001-5731-0390

Centro de Salud Cañas, Arenillas, El Oro, Ecuador

will_medina_14@hotmail.com

Resumen

La fiebre tifoidea es una infección humana sistémica poco común, causada por una bacteria del género de la *Salmonella*. Se transmite por vía fecal-oral. Clínicamente, se presenta mediante un espectro de severidad que abarca una variedad de síntomas y signos que incluyen fiebre, dolor abdominal, náuseas y vómitos, lo cual la diferencia de otras enfermedades febriles y gastrointestinales. El método de diagnóstico «estándar de oro» para la fiebre tifoidea es el cultivo de sangre, de médula ósea o de otro sitio normalmente estéril. La terapéutica médica con antibióticos constituye la primera y principal línea de tratamiento. Esta enfermedad puede dar lugar a complicaciones graves como son la perforación intestinal y la hemorragia gastrointestinal, las cuales a menudo son fatales, incluso si se manejan quirúrgicamente. La no detección precoz de esta afección se asocia con altos índices de morbilidad y mortalidad.

Palabras clave: fiebre tifoidea, terapéutica médica, perforación intestinal, morbilidad, mortalidad

Abstract

Typhoid fever is a rare systemic human infection caused by a bacterium of the *Salmonella* genus. It is transmitted by the fecal-oral route. Clinically, it presents through a spectrum of severity encompassing a variety of symptoms and signs including fever, abdominal pain, nausea and vomiting, which differentiates it from other febrile and gastrointestinal illnesses. The "gold standard" diagnostic method for typhoid fever is culture of blood, bone marrow or other normally sterile site. Medical therapy with antibiotics is the first and main line of treatment. This disease can lead to serious

complications such as intestinal perforation and gastrointestinal bleeding, which are often fatal, even if managed surgically. Failure to detect this condition early is associated with high morbidity and mortality rates.

Keywords: typhoid fever, medical therapy, intestinal perforation, morbidity, mortality

1. FIEBRE TIFOIDEA

La fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa sistémica poco común que se asocia con condiciones higiénico-sanitarias precarias, causada por una bacteria del género de la *Salmonella* cuyo sitio de invasión principal es el tracto gastrointestinal, donde se desarrollan complicaciones graves si no se trata oportunamente.

2. ETIOLOGÍA

Los principales agentes causales de esta enfermedad son la *Salmonella typhi* y la *Salmonella paratyphi*, ambas pertenecientes a la familia de las Enterobacterias.

La *Salmonella* es un género que tiene dos especies: la entérica serovar y la enteritidis, clasificadas mediante un análisis cuantitativo por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Tanto la *Salmonella typhi* como la *Salmonella paratyphi* (A, B, C) son serotipos de *Salmonella* entérica. La salmonella no tifoidea (NTS) es más típica en niños y se limita principalmente a la gastroenteritis.⁽¹⁾

La infección ocurre mediante la ingestión de aguas y alimentos contaminados por los desechos naturales de los individuos infectados. De modo que es más común en áreas con hacinamiento, caos social y saneamiento deficiente. Solo se transmite de una persona infectada a otra persona, ya que los humanos son su único huésped.^(1,2)

Las principales fuentes de salmonella son las aves de corral, los huevos y, en raras ocasiones, las tortugas. En un estudio realizado sobre la distribución de aislamientos de salmonella mediante secuenciación del genoma completo en mataderos de pollos en China, el 57 % de las muestras fueron positivas.⁽³⁾

La flora normal del intestino protege contra la infección. Sin embargo, el uso de antibióticos como la estreptomicina, por ejemplo, destruye la flora normal, lo que aumenta su invasión. Asimismo, la desnutrición disminuye la flora intestinal normal y, por lo tanto, también aumenta la susceptibilidad a esta infección. Por lo tanto, el uso de antibióticos de amplio espectro, así como la mala nutrición aumentan la incidencia de fiebre tifoidea.

3. EPIDEMIOLOGÍA

Mientras los Estados Unidos reporta solo alrededor de 350 casos confirmados por cultivo de fiebre tifoidea y menos de 100 casos de paratifoidea, desde 2008 la fiebre

entérica permanece como una causa importante de enfermedad a nivel mundial. Aproximadamente, se reportan 215 000 fallecimientos asociados a los más de 26 millones de casos de fiebre tifoidea y 5 millones de casos de infección paratifoidea, que ocurren anualmente a nivel global. ^(4,5)

Su incidencia es más común en los países con bajo nivel de desarrollo como los que se ubican en el centro-sur de Asia y el sur de África. A pesar de que la enfermedad prácticamente se ha erradicado en los países más desarrollados, la mayoría de los enfermos que se reportan tienen como antecedente principal haber visitado recientemente una región donde existe gran prevalencia de esta enfermedad infecciosa. ⁽⁶⁾

La fiebre tifoidea es más frecuente en climas templados y tropicales. Está directamente asociada con el sistema de saneamiento, alcantarillado y tratamiento de agua. Debe mencionarse que la *Salmonella typhi* es más común que la *Salmonella paratyphi*, y las infecciones por *Salmonella paratyphi* A son más frecuentes que aquellas por *Salmonella paratyphi* B. ⁽⁷⁾

El número de casos de fiebre tifoidea ha ido incrementándose en todo el mundo debido al rápido aumento de la población, la contaminación y la escasez de agua potable. No obstante, las tasas de mortalidad han disminuido debido a las investigaciones, a los cambios en las modalidades de tratamiento y a la invención de nuevos medicamentos para hacer frente a su creciente resistencia a múltiples fármacos. ⁽⁸⁾

En la era de los antibióticos de rutina, no siempre se ven las presentaciones clásicas de esta enfermedad. En los Estados Unidos, por ejemplo, la esplenomegalia y las manchas rosadas pueden verse en solo el 10 % y el 1,5 % de los casos, respectivamente. ⁽⁹⁾

Hasta el 4 % de los pacientes con fiebre tifoidea se convierte en portadores crónicos. Estos permanecen asintomáticos después de realizar tratamiento en la fase aguda, pero pueden excretar *Salmonella* hasta por 1 año en las heces e incluso en la orina. Afecta con mayor frecuencia a las mujeres y a personas con anomalías biliares como la colelitiasis. Los antígenos de los grupos sanguíneos también pueden estar relacionados con la susceptibilidad al estado de portador crónico. ⁽¹⁰⁾

La perforación intestinal es la complicación más grave de la fiebre tifoidea; se estima que solo ella es responsable del 25 % de las muertes. En la mayor parte del

mundo, la tasa de pacientes con esta complicación oscila entre 0,6 % y 4,9 % de los casos de fiebre entérica, mientras que en África occidental se han notificado tasas más altas, de 10 a 33 %. ⁽¹¹⁾

Dicha perforación ocurre generalmente entre los 5 y 30 años de edad, cuando el sistema inmunológico está completamente desarrollado; la gravedad de la enfermedad y la mortalidad aumenta abruptamente lejos de este grupo etario. En un 42-89 % de los pacientes la contaminación peritoneal es grave, la peritonitis está mal localizada y el epiplón está lejos del sitio de perforación. La peritonitis puede ocurrir sin perforación intestinal en aproximadamente el 5 % de los casos. ⁽¹²⁾

Se conoce que la perforación afecta a los 40 cm terminales del íleon en el 72-78 % de los casos; de igual manera, al yeyuno, al ciego, al colon y a la vesícula biliar en menor grado. Hay escasos informes de perforaciones duodenales y apendiculares. Pueden ocurrir perforaciones múltiples (3-40 % de las series), especialmente en niños más pequeños, con una tasa de perforación de más de dos por niños, en pacientes menores de 5 años. ^(13, 14, 15)

4. PATOGENIA

La fisiopatología de la fiebre tifoidea depende de una serie de factores que incluyen las especies infecciosas, la virulencia, la inmunidad del huésped y la dosis infecciosa. Cuanto mayor sea la dosis infecciosa, menor será el período de incubación y mayor la tasa de ataque.

En pacientes inmunocomprometidos, se comporta con mayor severidad, especialmente en los portadores de VIH (paratifoidea), aquellos que reciben tratamiento con glucocorticoides y los que tienen función fagocítica alterada —como los que padecen paludismo y sicklemia—. ^(16, 17)

La *Salmonella* es una bacteria sensible a los ácidos, con excepción de unas pocas cepas resistentes; por lo general, el ácido gástrico la destruye en el estómago, a menos que se haya ingerido una gran cantidad. En pacientes con aclorhidria, la ingesta de antiácidos y de antihistamínicos facilitan la colonización bacteriana incluso con dosis bajas. Además, los alimentos y las bebidas también actúan como amortiguadores contra el ácido gástrico, lo cual permite que las bacterias lleguen al intestino delgado. ⁽¹⁸⁾

En cuanto a la virulencia de la *Salmonella*, ella está determinada por la toxina tifoidea, el antígeno Vi (cápsula de polisacárido), el antígeno liposacárido O y el antígeno flagelar H. Las cepas positivas para el antígeno Vi tienen una tasa de ataque

dos veces mayor que las cepas negativas Vi, incluso para la misma dosis de microorganismos.⁽¹⁹⁾

Una de las principales diferencias entre *Salmonella* tifoidea y la no tifoidea (NTS) es la presencia del antígeno Vi en esta primera especie, a diferencia de la última en la cual no está presente.

El papel principal del antígeno Vi es actuar como agente antifagocítico, impidiendo la acción de los macrófagos, protegiendo así al antígeno O de los anticuerpos que confieren la resistencia sérica.

Por su parte, el antígeno flagelar H proporciona movilidad bacteriana y adherencia a la mucosa de la pared intestinal. La invasión de la pared intestinal es asistida por flagelos y el sistema de secreción de tipo III es capaz de transferir proteínas bacterianas a los enterocitos y células M (células epiteliales especializadas que sirven como células presentadoras de antígenos en la mucosa intestinal o tejido linfoide); dicha invasión ocurre también por penetración directa de mucosa.⁽²⁰⁾

Las bacterias adheridas a las células M son absorbidas por el citoplasma pellizcado que contiene bacterias y son expulsadas al espacio luminal. En este proceso, las células M se dañan y la lámina basal queda expuesta. Proporciona fácil acceso a los patógenos para la invasión, lo que empeora la condición.

El regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) es importante en la captación de *Salmonella*; esto condiciona que los pacientes con proteína CFTR anormal sean resistentes a esta infección.⁽²¹⁾

Las proteínas transferidas activan las Rho GTPasas de la célula huésped, lo cual desencadena el reordenamiento actínico que conlleva a que la absorción de las proteínas bacterianas se produzca en los fagosomas y ocurra el crecimiento bacteriano. Esta característica especial les ayuda a permanecer viables en un grupo de inmunidad del huésped. La *Salmonella* también produce una molécula que estimula la liberación epitelial de eicosanoide quimioatrayente, que secuestra neutrófilos en la luz y potencia el daño de la mucosa.⁽²²⁾

Es un hecho que las bacterias estimulan la proliferación de las placas de Peyer a través del reclutamiento de linfocitos y células mononucleares e inducen la necrosis y la consecuente ulceración que complica los síntomas. Los patógenos alcanzan al sistema reticuloendotelial a través del sistema linfático y del torrente sanguíneo y se incluyen

múltiples órganos, dentro de los que se destaca la vesícula biliar en la mayoría de los casos.

En el curso de esta enfermedad, la fase bacteriémica temprana —que oscila entre 24 y 72 horas— es asintomática y transitoria, ya que estas bacterias son fagocitadas por macrófagos y monocitos en el sistema reticuloendotelial; se conoce como bacteriemia primaria.

Resulta característica la capacidad de los patógenos para crecer en estas células inmunitarias. La multiplicación intracelular de bacterias en el sistema reticuloendotelial las obliga a volver al torrente sanguíneo, lo cual provoca una bacteriemia continua que puede durar varios días y/o semanas, denominada bacteriemia secundaria y en la que los síntomas de la enfermedad se hacen evidentes.

Como ocurre en otras bacterias gramnegativas, la endotoxina desempeña un papel importante en la patogénesis. El lipopolisacárido induce una reacción de tipo shock y la endotoxemia provoca hiperactividad vascular y liberación de catecolaminas, lo que provoca necrosis focal y hemorragia.

En los pacientes que ha ocurrido perforación, la contaminación peritoneal dependerá de la duración, el número, la ubicación y el tamaño de la perforación. Para agravar los problemas del paciente habrá efectos sistémicos y metabólicos de semanas de fiebre preexistente. El intestino enfermo se caracteriza por enterocolitis difusa inespecífica con hipertrofia, necrosis y ulceración del tejido linfático intestinal y mesentérico. Las células inflamatorias agudas y crónicas están involucradas con predominio de leucocitos CD68 + (macrófagos) y linfocitos T CD3 + en los sitios de perforación. ⁽²³⁾

5. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Es fundamental una exhaustiva anamnesis para la identificación de brotes. Debe investigarse sobre antecedentes de viajes a áreas endémicas, inmunización, estado socioeconómico, estilo de vida, inicio y duración de la enfermedad, así como medicaciones previas (quimioprofilaxis de la malaria, dosis e intervalo del medicamento). Otros aspectos de interés tienen que ver con el historial de exposición y actividades relacionadas con: agua potable impura, contacto con animales, picaduras de insectos, alojamiento e ingestión de alimentos poco cocidos; cuestiones estas que ayudan a excluir otras enfermedades infecciosas.

Las presentaciones clínicas de *Salmonella* tifoidea y paratifoidea son similares, aunque la artralgia es más común con la fiebre tifoidea. Ciertamente, la fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa que se presenta con síntomas inespecíficos.

Los pacientes con esta enfermedad refieren síntomas de enterocolitis después de 12 a 48 horas de la inoculación. Con frecuencia, en la fase inicial, presentan náuseas, vómitos que progresan a dolor abdominal difuso, distensión abdominal, anorexia y diarreas en aproximadamente el 66 % de los casos. ⁽²⁴⁾

Estas últimas puede transitar de estadios leves a severos y acompañarse o no de sangre. También pueden ocurrir deposiciones de heces acuosas de gran volumen, heces con sangre y síntomas de disentería. La temperatura puede caer falsamente a un nivel normal o subnormal debido a una hemorragia intestinal.

Posteriormente aparece una fase corta asintomática que cede a bacteriemia y fiebre en alrededor del 96 % de los casos con síntomas similares a los de la gripe.

El cuadro clínico de enterocolitis es más evidente en las infecciones por *Salmonella typhi*. Los síntomas generalmente son de poca duración y autolimitados, sin necesidad de intervención médica, excepto en los ancianos y en los pacientes en edad pediátrica. Los pacientes inmunocomprometidos con VIH, en particular aquellos con recuentos bajos de CD4, desarrollan cuadros diarreicos graves con tendencia a complicaciones debido a la diseminación infecciosa generalizada. ⁽²⁵⁾

La enfermedad infecciosa clásica comienza aproximadamente una semana después de la ingestión del germen. La fiebre sigue un patrón de «escalera de tijera», es decir, la temperatura sube un día, baja a la mañana siguiente y continúa formando picos y valles con un inicio insidioso. Con frecuencia se hace evidente la molestia a nivel del abdomen y en algunos casos el estreñimiento predomina sobre la diarrea debido a la hipertrofia de los parches de Peyer.

Durante la exploración física puede haber hallazgos inespecíficos. En la primera semana, la fiebre, acompañada de una disminución del ritmo cardíaco, constituye el signo clínico más referenciado. En la segunda semana, los hallazgos son más típicos y puede aparecer distensión abdominal. En aquellos pacientes complicados con perforación ileal se hacen notar signos de irritación peritoneal. Las máculas de color rosa visibles en el abdomen ocurren solo en raras ocasiones.

La palidez cutáneo-mucosa, la apariencia de angustia en el enfermo y signos de deshidratación como ojos hundidos, piel seca y letargo, son signos característicos de

estos pacientes. El íctero manifiesto en la piel y la esclerótica, acompañado de heces pálidas y orinas oscuras, aparece en algunos pacientes, en particular cuando el enfermo tiene asociado litiasis de la vía biliar u otra afección de este sistema. La esplenomegalia puede encontrarse también en algunos pacientes.

Cuando el paciente alcanza la tercera semana con la enfermedad sin diagnosticar comienzan a ser evidentes los signos de toxicidad, asociados a anorexia y pérdida de peso. En esta etapa existen grandes posibilidades de perforación intestinal manifiesta con empeoramiento de la distensión abdominal y aparición de peritonitis.⁽²⁶⁾

El diagnóstico de peritonitis en un paciente con fiebre preexistente se puede hacer fácilmente con un examen físico exhaustivo del abdomen. Sin embargo, la experticia del equipo médico tratante y el alto índice de sospecha pueden resultar de gran ayuda en un subconjunto de pacientes, particularmente en niños menores de 5 años, en quienes los signos peritoneales están enmascarados por sepsis abrumadora o inmunosupresión.^(27,28, 29)

A la auscultación, el enfermo se mantiene con dificultad respiratoria y estertores húmedos sobre la base pulmonar, como complicaciones de la diseminación infecciosa. Puede aparecer tos seca, secundario a una neumopatía inflamatoria, signos de irritación meníngea por meningitis y, en raras ocasiones, dolor torácico por miocarditis y pericarditis.

Los pacientes que habitan en áreas endémicas como la India y África manifiestan además signos neurológicos tales como delirio, psicosis, insomnio, confusión, apatía y, en casos extremadamente raros, parkinsonismo. Otras presentaciones inusuales son el dolor epigástrico intenso que se irradia a la espalda secundaria a pancreatitis, dolores óseos por osteomielitis y abscesos en cualquier región del cuerpo.^(30, 31)

6. DIAGNÓSTICO

El abordaje en los pacientes con fiebre tifoidea debe ser clínico. El propósito es establecer la confirmación de esta afección. Para esto es primordial tener en cuenta aspectos altamente sospechosos como son: residencia en áreas con saneamiento deficiente o agua potable impura, o antecedentes de viajes desde áreas endémicas con presencia de enfermedad febril durante más de tres días acompañada de manifestaciones gastrointestinales (dolor, estreñimiento o diarreas). El diagnóstico en la primera semana

es difícil, no obstante, se puede confirmar mediante los estudios de laboratorio pertinentes.

7. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE LABORATORIO

Hemocultivo: Constituye el principal estudio para la confirmación diagnóstica. Como es bastante disponible, resulta el examen que con mayor frecuencia se realiza, debido a que no es costoso ni técnicamente difícil de hacer. Su eficacia se eleva cuando se toman muestras de grandes volúmenes. La prueba es más confiable cuando se realiza durante la bacteriemia secundaria (periodo sintomático). A pesar de esto, según la técnica y la serie temporal, pueden resultar falsos negativos entre el 30 y el 50 % de los cultivos. ^(32,33)

Cultivo de las heces fecales: Es menos eficaz en la fase bacteriémica de la enfermedad, por lo que se considera para diagnóstico en la segunda y tercera semana. Su sensibilidad depende de la cantidad de muestra de heces tomada y de la duración de la infección. Los pacientes portadores crónicos excretan agentes infecciosos de forma intermitente en la materia fecal durante mucho tiempo, lo cual implica que deban tomarse varias muestras. Se estima que la positividad ocurre en solo el 37 % de los pacientes con terapia con antibióticos. Actualmente se investigan biomarcadores de metabolitos adicionales.

Médula ósea: El cultivo de médula ósea constituye el estudio microbiológico esencial para el diagnóstico de la fiebre tifoidea. La muestra de médula ósea aspirada se cultiva en medios de agar específicos. Su sensibilidad es variable; es efectivo en aproximadamente un 90% de los casos y resulta positivo en más del 50 % de los pacientes, incluso tras varios días de tratamiento con antibióticos. Ofrece una sensibilidad mayor que la que brinda el hemocultivo, condicionado por el elevado número de microorganismos presentes en la médula ósea. Debido a que la prueba es altamente invasiva y costosa, no se utiliza de forma rutinaria para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre tifoidea. ⁽³⁴⁾

Prueba de Widal: Es una prueba serológica para la fiebre entérica que detecta anticuerpos contra los antígenos O (superficie) y H (flagelar). Un título de anticuerpos superior a 1:160 para el antígeno anti-H y superior a 1:80 para el antígeno anti-O se consideran niveles predecibles de una infección reciente de fiebre tifoidea en un área endémica. Los límites de estos valores dependen del área geográfica, por lo que las áreas endémicas requerirán títulos más altos para hacer el diagnóstico, y todavía están

limitadas, en el sentido de que pueden representar una infección previa. Por eso, cuando el título convaleciente es cuatro veces mayor que el título agudo, el estudio se considera positivo. La confiabilidad de esta prueba dependerá de sus resultados comunes falsos negativos y falsos positivos, y de si es alta o baja su correlación con el hemocultivo.⁽³⁵⁾

Prueba de tijeretazo de piel: Se pueden realizar biopsias cutáneas con sacabocados de las manchas rosadas características, en las cuales el cultivo resulta positivo hasta en un 63 % de los casos, inclusive con tratamiento antibiótico terapéutico previo.

Ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR): Puede proporcionar una identificación genética basada en el ADN de varios serotipos, como el gen de los antígenos H y O. No obstante, su sensibilidad puede disminuir durante la bacteriemia debido a las bajas concentraciones de bacterias circulantes. En países con escasa disponibilidad de recursos generalmente no se utiliza por su alto costo.⁽³⁶⁾

Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA): Identifica anticuerpos contra los antígenos del polisacárido capsular Vi que pueden ser útiles para identificar pacientes portadores, pero rara vez son útiles en enfermedades agudas.

Misceláneos: Los cultivos de la orina y del contenido duodenal con la utilización de cápsulas, a pesar de que no se realizan con frecuencia, puede ayudar a identificar la *Salmonella typhi*.

Se pueden detectar en el 15-25% de los casos alteraciones hematológicas en el leucograma como: leucopenia, neutropenia y leucocitosis específicamente en los pacientes pediátricos.

Las pruebas de función hepática pueden mostrar un patrón de hepatitis viral, y la proteína C reactiva no específica puede estar elevada.

Aunque en los casos que se realizan estudios del líquido cefalorraquídeo los resultados generalmente son normales, estos pueden revelar pleocitosis leve (menos de 35 células).

Además, se puede realizar un grupo de evaluaciones complementarias en busca de complicaciones: electrocardiograma, ultrasonografía y radiografías para evaluar el aire debajo del diafragma.

8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a que la fiebre tifoidea tiene manifestaciones inespecíficas, debe hacerse un amplio diagnóstico diferencial con las enfermedades infecciosas que tienen formas clínicas de presentación similares.

Fiebre del dengue: Es una fiebre hemorrágica con síntomas inespecíficos como fiebre, cefalea, mialgias y shock. Debido a que presenta artralgias severas se le conoce como «fiebre rompe huesos».

Malaria: Presenta características clínicas inespecíficas como fiebre, dolor de cabeza, mialgia, diarreas, náuseas, vómitos y anemia. La afectación de múltiples órganos puede dificultar la diferenciación clínica con la fiebre tifoidea; pero, en la malaria la ictericia se observa con más frecuencia. Las pruebas de laboratorio deben descartar paludismo en los pacientes con fiebre durante o después de haber viajado a áreas endémicas.

Amebiasis: Infección causada por *Entamoeba histolítica* ingerida en agua no potable o alimentos crudos, asociados a la falta de saneamiento. La disentería y el absceso hepático son las manifestaciones abdominales más frecuentes. La diferenciación clínica puede ser difícil.

Leptospirosis: Es una de las enfermedades zoonóticas más comunes. Se presenta con fiebre e ictericia, así como con mialgias, dolores de cabeza y sufusión conjuntival. Los agentes biológicos se diseminan por todo el organismo luego de un periodo corto de bacteriemia. Los síntomas menos comunes incluyen tos, diarreas, meningitis, lesión renal aguda, hemorragias y erupción macular.

Fiebre Q: Es una enfermedad infecciosa causada por *Coxiella burnetii* que se presenta con síntomas inespecíficos de fiebre que pueden incluir dolor de cabeza, escalofríos, erupción maculopapular, neumonía y osteomielitis. Los enfermos que están en contacto directo con el ganado vacuno, ovino y caprino, como los ganaderos y los veterinarios, pueden correr un mayor riesgo de contraer esta infección.

Tularemia: Es principalmente una enfermedad zoonótica prevalente en el hemisferio norte causada por un bacilo gramnegativo altamente infeccioso, *Francisella tularensis*. Aunque los pacientes pueden presentar elementos clínicos como hepatoesplenomegalia, diarreas, vómitos y neumonía, se distingue por ulceración de la piel con linfadenopatía regional.

Melioidosis: También conocida como «enfermedad de Whitmore» es causada por el agente *Burkholderia pseudomallei*. Se observa con mayor frecuencia en el norte de Australia y el sudeste de Asia y se transmite a humanos y animales a través del contacto con agua y suelo contaminados. En los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad renal y hepática, talasemia, enfermedad pulmonar crónica y cáncer existe mayor probabilidad de ocurrencia. La neumonía es la característica más común, aunque pueden presentar hepatoesplenomegalia, diarreas, abscesos cutáneos y ulceraciones.

Giardiasis: Es una infección del intestino delgado por el parásito *Giardia lamblia*. Se caracteriza por diarrea, malestar general, calambres abdominales y pérdida de peso, pero la fiebre suele estar ausente o no ser significativa. Ocurre en todo el mundo, aunque es bastante común en los trópicos; se transmite por vía hídrica, alimentaria y fecal-oral.

Gastroenteritis bacteriana: Es causada por un grupo de bacterias que tienen manifestaciones clínicas comunes. Las más frecuentes son: *Staphylococcus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Vibrio cholerae* y disentería bacilar (shigelosis).

Infección por rickettsias: Es causada por rickettsias, una bacteria gramnegativa. Se caracteriza por fiebre con una erupción. Se presenta con lesión cutánea que persiste durante un largo periodo de tiempo y se asocia con manifestaciones multisistémicas.

Toxoplasmosis: Infección causada por un parásito intracelular llamado *Toxoplasma gondii*. Los elementos clínicos más comunes son: esplenomegalia, linfadenopatía, fiebre, malestar general, dolor de garganta y dolor de cabeza. Estas manifestaciones pueden ser autolimitadas e incluso pasar desapercibidas en individuos inmunocompetentes.

Tuberculosis: Es una enfermedad común en los países en vías de desarrollo. Se caracteriza por fiebre asociada con sudores nocturnos y pérdida de peso, aspecto que con frecuencia sugiere el diagnóstico. La osteomielitis presente en la fiebre tifoidea semeja la enfermedad de Pott de la columna vertebral que se manifiesta en la tuberculosis.

Brucelosis: Es una infección enzoótica causada por un organismo intracelular semejante a la salmonela y que también invade el sistema reticuloendotelial. Se

transmite a los humanos por lo general al comer productos lácteos crudos y sin pasteurizar o por contacto con animales infectados. Se presenta con fiebres ondulantes, fatiga y artralgias.

Prevención a través del saneamiento: La fiebre tifoidea es más frecuente en los países de bajo nivel de desarrollo con predominio de hacinamiento, sobre todo en áreas con poca accesibilidad al agua potable y con falta de saneamiento. De ahí que la reducción del número de casos estará condicionada por el mejoramiento de los aspectos antes mencionados.

9. TRATAMIENTO MÉDICO

La modalidad de tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad, así como de su duración, su diseminación y sus complicaciones.

El pilar fundamental del tratamiento es la antibioticoterapia. Actualmente, en muchas áreas endémicas, especialmente en la India y el sudeste asiático, la eficacia antimicrobiana ha disminuido debido a la aparición de cepas con multirresistencia farmacológica.

Terapia con antibióticos: Su administración rápida previene complicaciones graves. El tratamiento farmacológico inicial de elección depende de la susceptibilidad de las cepas. En la mayoría de las áreas, las fluoroquinolonas constituyen el fármaco de elección más eficaz. Pueden administrarse empíricamente ante la sospecha clínica, aun cuando no se disponga del resultado positivo del cultivo, especialmente en condiciones graves que requieran un tratamiento inmediato. Este grupo farmacológico reporta una efectividad curativa de un 98 %, con índices de recaídas y tasas de transporte fecal de menos del 2 %. (37, 38, 39, 40)

El antibiótico más utilizado y eficaz es la ciprofloxacina, en dosis de 500 mg por vía oral dos veces al día durante 5-7 días. Los fármacos alternativos en adultos susceptibles reportan resistencia antimicrobiana con mayor frecuencia. Aquellos pacientes que no presenten complicaciones pueden ser tratados con antibióticos orales y antipiréticos.

Los pacientes complicados graves, con vómitos, diarreas y distensión abdominal, deben ser hospitalizados. Las medidas terapéuticas adicionales y la administración de antibióticos como las cefalosporinas de tercera generación por vía parenteral, basada en la sensibilidad del cultivo, deben continuarse hasta cinco días después de la recuperación. (41, 42, 43)

En áreas endémicas se han desarrollado cepas multirresistentes ante los fármacos. La naturaleza intracelular de las bacterias protege contra los antibióticos extracelulares. En los casos multirresistentes la antibioticoterapia se basa en la utilización de cefalosporinas de tercera generación: ceftriaxona, cefotaxima y cefixima oral (2 g una vez al día durante 2 semanas) y azitromicina; además, se mantiene la ciprofloxacina como tratamiento alternativo. (44, 45, 46, 47,48)

Debe mencionarse que estas terapias fracasan en un 5-10 % y tienen una tasa de recaída del 3-6 %. Luego de transcurrido una semana se evidencia la respuesta terapéutica pues la fiebre desaparece y la tasa de transporte fecal es menor a un 3 %. La adición de azitromicina y cefixima reduce la tasa de fracaso y la duración del internamiento. (49,50,51)

Profilaxis de vacunación: La vacunación contra *Salmonella typhi* ha reducido la carga de esta enfermedad infecciosa. La vacuna se recomienda para aquellos individuos que viajan a áreas con riesgo de exposición. En los Estados Unidos, por ejemplo, existen dos tipos de vacunas no conjugadas autorizadas. La vacuna de polisacárido capsular Vi intramuscular es apropiada para mayores de dos años. Se debe administrar 2 semanas o más antes del viaje y se debe proporcionar un refuerzo cada dos años. (52,53,54)

Una vacuna oral viva atenuada (cepa Ty21a del serotipo *typhi*) mejora la inmunidad al estimular la producción de anticuerpos endógenos. Está indicado para mayores de 6 años que viajen a zonas endémicas o entren en estrecho contacto con portadores crónicos o pacientes infectados. Se realiza con un régimen de 4 cápsulas tomadas en días alternos, con pautas estrictas en cuanto a la temperatura de los líquidos utilizados para ingerir la cápsula y la ingestión en ayunas. Debe completarse al menos 1 semana antes de la exposición y está indicado un refuerzo cada 5 años. Al tratarse de una vacuna viva, la vacuna oral no es apropiada para pacientes embarazadas o inmunocomprometidas. Aunque no está autorizada para esta indicación, la vacuna oral Ty21a puede ofrecer cierta protección contra *Salmonella paratyphi* B. Ambas vacunas tienen una eficacia similar del 50-80 %; además de vacunarse, los viajeros deben tomar medidas para evitar contraer la enfermedad. (55,56,57)

En 2017, el Grupo de Asesoramiento Estratégico de Expertos en Inmunización de la Organización Mundial de la Salud recomendó por primera vez el uso de vacunas conjugadas contra la fiebre tifoidea en países donde es endémica.

Las vacunas conjugadas intramusculares de dosis única para personas mayores de seis meses ahora están registradas en Nepal, India, Nigeria y Camboya y están bajo investigación para su uso adicional en áreas endémicas y en momentos de brote. ⁽⁵⁸⁾

En 2018, en Pakistán, se usó la vacuna conjugada durante un brote de fiebre tifoidea extremadamente resistente a los medicamentos y se descubrió que era segura en los niños entre 6 meses y 10 años. Este tipo de vacuna ha probado mayor potencial en cuanto a tiempo de inmunidad, seguridad en los niños más pequeños y perfil de inmunogenicidad, en comparación con la vacuna no conjugada de polisacárido Vi. ^(59,60)

Tratamiento sintomático: La atención sintomática y de apoyo vital es esencial. Se debe mantener una hidratación adecuada durante las diarreas, así como una ventilación y oxigenación apropiadas en las complicaciones pulmonares.

También se utilizan analgésicos y antipiréticos como terapéutica de apoyo para las complicaciones metastásicas. Se han sugerido corticosteroides para casos graves de encefalitis. ⁽⁶¹⁾

10. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En los pacientes portadores y con litiasis biliar asociada, la colecistectomía puede ser curativa. La intervención quirúrgica de urgencia está indicada cuando ocurren complicaciones como la peritonitis y la perforación ileal. ^(62, 63)

La perforación intestinal es la complicación más grave de la fiebre tifoidea. El objetivo fundamental de esta cirugía es controlar la infección abdominal mediante un lavado peritoneal completo y la reparación del sitio de perforación. La estrategia para controlar la perforación debe tener en cuenta los riesgos de reperfusión y alteración anastomótica, cuyo desarrollo conlleva a graves consecuencias para el paciente. ^(64, 65)

Se describen múltiples procedimientos quirúrgicos con el fin de disminuir los altos índices de mortalidad asociados a esta complicación fatal. Dentro de este grupo de técnicas referenciadas se destacan: el cierre simple de la perforación única, la resección en cuña o segmentaria con anastomosis, la realización de una ostomía ileal o colónica con o sin resección segmentaria, la exteriorización intestinal a través de un tubo, la derivación ileotransverso temporal o definitiva con o sin resección intestinal y la hemicolectomía derecha en los casos más avanzados. ^(66, 67,68)

Aunque las estrategias quirúrgicas han ido evolucionando y se reportan resultados satisfactorios en los diferentes informes de estudios prospectivos de control aleatorio y de experiencias de cirujanos, se necesita investigaciones que incluyan la

estratificación de riesgo de los pacientes independiente de los métodos ya disponibles, dígase evaluación fisiológica aguda y crónica de la salud II (APACHHE II) e índice de peritonitis de Mannheim (IPM). ^(69, 70, 71)

Por lo tanto, todavía existen argumentos válidos en cuanto a la superioridad de la resección intestinal segmentaria sobre el cierre simple de la perforación única, los beneficios de la ileostomía sobre la reparación primaria en presencia de contaminación peritoneal grave y las ventajas de la ileostomía con tubo sobre el método convencional. ^(72,73)

El principio de la resección segmentaria es la erradicación del intestino inflamado y poco viable alrededor de una o múltiples perforaciones y la construcción de una sola anastomosis utilizando un intestino sano con mejores posibilidades de curación y menor riesgo de reperforación o alteración anastomótica. ^(74,75)

La resección del intestino delgado reduce la necesidad de desviar el flujo fecal en pacientes con peritonitis grave, pero también se pueden combinar ambos procedimientos en casos seleccionados. ^(76,77)

Los cirujanos que prefieren el cierre simple de la perforación única en lugar de la resección segmentaria alegan que su elección se debe a la velocidad y facilidad de la intervención en un paciente que puede estar gravemente enfermo. También hay que destacar las mejoras que se han llevado a cabo en la atención de apoyo, especialmente la utilización de la nutrición parenteral; gracias a ellas se han reducido los efectos de complicaciones postoperatorias como consecuencia de la utilización de este tipo de cirugía. ⁽⁷⁸⁾

Por su parte, la ileostomía como modalidad quirúrgica de primera línea sigue siendo controversial. Se recomienda específicamente en aquellos pacientes con contaminación peritoneal grave, con el objetivo de mejorar la descompresión intestinal con una mejor cicatrización y de favorecer la desaparición rápida del íleo y el inicio precoz de la alimentación enteral. ^(79,80)

Se ha podido constatar una disminución de la morbilidad y de la estancia hospitalaria en los pacientes a los que se les ha realizado ileostomía. La asociación de la ileostomía con la resección tiene como objetivo reducir aún más el riesgo de reperforación. El principal inconveniente de este procedimiento es la necesidad de una posterior intervención con el objetivo del restablecimiento de la continuidad intestinal, la atención especializada antes del cierre y el costo. Con frecuencia los cirujanos

recurren a la realización de una ileostomía por su importancia para salvar la vida de pacientes con contaminación peritoneal continua por reperforación o fuga anastomótica. (81, 82)

La ileostomía con la utilización de una sonda en T ha reportado ventajas significativas en relación con la realización de la técnica convencional, sin necesidad de una segunda operación.

Se ha vuelto obvio a lo largo de los años que una sola operación puede ser inadecuada para el control de la fuente en algunos pacientes con peritonitis secundaria.

En los niños, el íleon terminal anatómicamente estrecho se agrava por el edema inflamatorio de la enteritis tifoidea, de modo que pueden aparecer desafíos adicionales que interfieren en la preservación de la anastomosis cuando existe contaminación peritoneal grave. Una de las opciones recomendadas para minimizar el riesgo de dehiscencia de la sutura ileal, por estar localizada en las proximidades de la válvula ileocecal (zona de mayor presión intraabdominal), es realizar una cecostomía por sonda. (83,84,85,86)

No obstante, lo más común en los pacientes pediátricos son intervenciones por etapas, ya sea ileostomía para desviar el flujo fecal, o relaparotomía planificada con el objetivo de combatir la peritonitis persistente. Se requiere un estudio de control adecuado para determinar los criterios que permitan identificar a dichos pacientes al principio del tratamiento. (87, 88, 89, 90)

Por otro lado, la cirugía laparoscópica constituye una modalidad quirúrgica relativamente nueva para el tratamiento de la perforación tifoidea que pudiera tener resultados prometedores. Sin embargo, las investigaciones realizadas reportan casuísticas pequeñas, por lo que es demasiado pronto para definir su idoneidad ya que la particularidad de estos pacientes complicados puede interferir en su eficacia.

11. PRONÓSTICO

La fiebre tifoidea es responsable de tasas importantes de mortalidad y morbilidad en todo el mundo; aunque, sin duda, el problema es más frecuente en el sur de Asia y los países africanos. La tasa de mortalidad general actual se ha reducido a menos del 1 % debido a los avances en las modalidades de tratamiento y al uso de antibióticos, en comparación con el 12,75 % en la década de 1940, cuando el tratamiento era principalmente sintomático y de apoyo. Ahora, la mortalidad es baja a pesar de la alta frecuencia de episodios con complicaciones. El diagnóstico y

tratamiento precoces evitan complicaciones. En pacientes no tratados, aproximadamente el 10% recaerá y el 4% se convertirá en portador crónico. ⁽⁹¹⁾

La perforación intestinal continúa siendo la principal causa de fallecimiento de 1/4 de los pacientes que padecen esta enfermedad infecciosa. Su mortalidad ha ido disminuyendo gradualmente, pero es variable a nivel internacional. Los centros con capacidad de una mejor calidad de atención ahora informan tasas de mortalidad por perforación intestinal inferiores al 5 %. Estos resultados están asociados a una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad y al progreso en áreas de atención de apoyo y quirúrgica. ⁽⁹²⁾

12. COMPLICACIONES

Las complicaciones intestinales no son inesperadas debido a que el principal sitio de invasión de Salmonella es el tracto gastrointestinal. La irritación gastrointestinal produce diarrea y la hipertrofia de las placas de Peyer provoca obstrucción de la luz y estreñimiento.

En casos severos, la necrosis de las placas de Peyer provoca ulceración y sangrado. Las secuelas de la ulceración son finalmente la perforación del íleon terminal.

Aunque puede ocurrir diseminación de la infección en casi todos los sistemas de órganos, es poco común ver complicaciones fuera del tracto gastrointestinal. La diseminación generalizada de bacterias causa insuficiencia multiorgánica debido a la septicemia.

La hepatitis y la encefalopatía pueden ocurrir en un 5-7 % de los pacientes. Por otra parte, las infecciones intraabdominales conducen a abscesos hepáticos y esplénicos. La neumonía es menos común. Otras complicaciones pulmonares incluyen abscesos pulmonares, empiemas y formación de fistulas broncopleurales, aunque la mayoría de los casos ocurren en pacientes con cáncer de pulmón, uso de glucocorticoides y otras enfermedades pulmonares estructurales. ⁽⁹³⁾

La encefalopatía tifoidea puede ocurrir en aproximadamente un 17 % de los pacientes, con una mortalidad de hasta un 55 %. Es común la cefalea, pero también pueden aparecer otros síntomas neurológicos tales como irregularidades del sueño, psicosis aguda, mielitis, meningitis, rigidez muscular y déficits neurológicos focales. La miocarditis y la nefritis aparecen como consecuencia de los fenómenos tóxicos. ⁽⁹⁴⁾

También pueden ocurrir infecciones óseas y articulares, sobre todo en niños que padecen anemia de células falciformes, hemoglobinopatías y enfermedades óseas

preexistentes. Se afectan con mayor frecuencia los huesos largos, especialmente el fémur, la tibia y el húmero. La afectación articular conduce a la artritis séptica.

Los pacientes con antígenos HLA-B27 tienen una mayor probabilidad de artritis reactiva. En cuanto a los abscesos metastásicos, estos tienen lugar con mayor frecuencia en órganos previamente dañados, a partir de infartos y aneurismas aórticos, por ejemplo.

Las complicaciones aumentan debido a la duración prolongada de la enfermedad antes de hospitalizar al paciente, a la hospitalización prolongada, así como a la aplicación de técnicas de terapia con antibióticos y al compromiso inmunitario consecuente en pacientes debilitados con enfermedades crónicas como cáncer, tuberculosis y VIH. Casi el 3 % de los pacientes tratados inadecuadamente se convierten en portadores crónicos. ⁽⁹⁵⁾

Los pacientes que reciben un tratamiento inadecuado para la fiebre tifoidea continúan excretando bacterias y se consideran portadores crónicos. La bacteria en la etapa crónica de la fiebre tifoidea coloniza la vesícula biliar y, si no se trata a tiempo, se puede vincular con el cáncer de vesícula biliar.

La principal complicación reportada es la perforación intestinal, afección que puede evolucionar a una serie de procesos letales en caso de que su manejo médico-quirúrgico no sea oportuno y eficaz. Las principales consecuencias de esta índole son: peritonitis, abscesos o colecciones intraabdominales, síndrome compartimental, shock séptico, síndrome de disfunción múltiple de órganos y muerte.

13. CONCLUSIONES

La fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa sistémica que demanda una evaluación clínica eficaz, complementada por métodos de cultivos microbiológicos fundamentales para el diagnóstico y seguimiento. La terapéutica médica con antibiótico constituye la primera y principal línea de tratamiento en muchos casos; sin embargo, los pacientes que evolucionan con hemorragia masiva, perforación o peritonitis, requieren de intervención quirúrgica emergente. En la perforación intestinal como complicación más grave, la resección segmentaria con anastomosis constituye el procedimiento ideal para evitar la reperforación o alteración anastomótica postoperatoria. La no detección precoz de esta afección se asocia a índices altos de morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nüesch-Inderbinen M, Abgottspon H, Sägeser G, Cernela N, Stephan R. Antimicrobial susceptibility of travel-related *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates detected in Switzerland (2002–2013) and molecular characterization of quinolone resistant isolates. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 212. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0948-2>
2. Klemm EJ, Shakoor S, Page AJ, Qamar FN, Judge K, Saeed DK, et al. Emergence of an extensively drug-resistant *Salmonella enteric* serovar Typhi clone harboring a promiscuous plasmid encoding resistance to fluoroquinolones and third generation cephalosporins. *mBio* 2018; 9: e00105–e00118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29463654>
3. Brockett S, Wolfe MK, Hamot A, Appiah GD, Mintz ED, Lantagne D. Associations among Water, Sanitation, and Hygiene, and Food Exposures and Typhoid Fever in Case-Control Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Sep;103(3):1020-1031. doi: 10.4269/ajtmh.19-0479. PMID: 32700668; PMCID: PMC7470526.
4. Hughes MJ, Birhane MG, Dorough L, Reynolds JL, Caidi H, Tagg KA, et al. Extensively Drug-Resistant Typhoid Fever in the United States. *Open Forum Infect Dis.* 2021 Nov 16; 8(12): ofab572. doi: 10.1093/ofid/ofab572. PMID: 34917695; PMCID: PMC8669042.
5. Marchello CS, Hong CY, Crump JA. Global Typhoid Fever Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: S105–S116. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1094>
6. Forster DP, Leder K. Typhoid fever in travellers: estimating the risk of acquisition by country. *J Travel Med.* 2021 Dec 29; 28(8): taab150. doi: 10.1093/jtm/taab150. PMID: 34619766; PMCID: PMC8715417.
7. World Health Organization. The role of public health improvements in health advances: the twentieth-century United States. *Demography* 2018; 42:1–22. <https://doi.org/10.1353/dem.2005.0002>
8. GBD (2019) Typhoid and Paratyphoid Collaborators (2019) The global burden of typhoid and paratyphoid fevers: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:369–381. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30685-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30685-6)
9. Lynch MF, Blanton EM, Bulens S. Typhoid fever in the United States. *J Am Med Assoc* 2009; 302: 859–865. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1229>
10. Coulibaly Y, Togo A, Keita M. Peritonites Typhiques chez L'enfant: Evaluation de la morbi-mortalité au CHU Gabriel Toure', Bamako. *Mali Med* 2013; 28:24–27 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30049164>
11. Njarekkattuvalappil SK, Thomas M, Kapil A, Saigal K, Ray P, Anandan P, et al. Ileal Perforation and Enteric Fever: Implications for Burden of Disease Estimation. *The Journal of Infectious Diseases.* 2021; 224(Supplement): S522 <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab258>

12. Contini S. Typhoid intestinal perforation in developing countries: Still unavoidable deaths? *World J Gastroenterol* 2017; 23:1925–1931. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i11.1925>
13. Ekenze SO, Ikefuna AN. Typhoid intestinal perforation under 5 years of age. *Ann Trop Paediatr* 2008; 28:53–58. <https://doi.org/10.1179/146532808x270680>
14. Adegoke SA, Ige JT, Mohammed LO, Oluwasuyi Ige E. Predictors of intestinal perforation in children with typhoid fever. *J Pediatr Infect Dis* 2011; 6:247–251. <https://doi.org/10.3233/JPI-2012-0332>
15. Nasir AA, Abdur-Rahman LO, Adeniran JO. Predictor of mortality in children with typhoid intestinal perforation in a Tertiary Hospital in Nigeria. *Pediatr Surg Int* 2011; 27:1317–1321. <https://doi.org/10.1007/s00383-011-2924-2>
16. Michalopoulos N, Triantafillopoulou K, Beretouli E. Small bowel perforation due to CMV enteritis infection in an HIV-positive patient. *BMC Res Notes* 2013; 6:45–49. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-45>
17. Formica M, Furione M, Zavattoni M. Lack of seasonality of primary human cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2012; 53:370–371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.12.032>
18. Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, Agastra E, Abu-Zidan FM, Abbas AS, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*. 2021; 16(1) <https://dx.doi.org/10.1186/s13017-021-00387-8>
19. Mahajan G, Kotru M, Sharma R, Sharma S. Usefulness of histopathological examination in nontraumatic perforation of small intestine. *J Gastrointest Surg* 2011; 15:1837–1841. <https://doi.org/10.1007/s11605-011-1646-z>
20. Crump, J.A.; Luby, S.P.; Mintz, E.D. The global burden of typhoid fever. *Bull. World Health Organ.* 2004; 82: 346–353. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298225>
21. Gordon, M.A. Salmonella infections in immunocompromised adults. *J. Infect.* 2008; 56: 413–422. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18474400>
22. Ingle DJ, Nair S, Hartman H, Ashton PM, Dyson ZA, Day M, et al. Informal genomic surveillance of regional distribution of Salmonella Typhi genotypes and antimicrobial resistance via returning travellers. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2019; 13: e0007620. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0007620>
23. Booth JS, Goldberg E, Patil SA, Greenwald BD, Sztein MB. Association between S. Typhi-specific memory CD4+ and CD8+ T responses in the terminal ileum mucosa and in peripheral blood elicited by the live oral typhoid vaccine Ty21a in humans. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019; 15(6): 1409 <https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1564570>
24. Wu HM. Evaluation of the sick returned traveler. *Semin. Diagn. Pathol.* 2019; 36: 197–202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31072653>
25. Booth JS, Goldberg E, Barnes RS, Greenwald BD, Sztein MB. Oral typhoid vaccine Ty21a elicits antigen-specific resident memory CD4+ T cells in the human terminal

- ileum lamina propria and epithelial compartments. *Journal of Translational Medicine*. 2020; 18(1) <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-020-02263-6>
26. Tobome SR, Hodonou AM, Wahide A, Boukari KA, Kponou M, Bankole CHE, et al. Acute Generalized Peritonitis in a Peripheral Hospital Centre in Benin: Can It Be Managed by a Local General Practitioner? *Surgery Research and Practice*. 2021; 1. <https://dx.doi.org/10.1155/2021/5543869>
27. Zhou K, Sauve LJ, Richardson SE, Ford-Jones EL, Morris SK. Enteric Fever in a Multicultural Canadian Tertiary Care Pediatric Setting: A 28-Year Review. *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* 2017; 6; 98–101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26952095>
28. Khatami A, Khan F, Macartney KK. Enteric Fever in Children in Western Sydney, Australia, 2003–2015. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017; 36: 1124–1128. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001606>
29. Halbert J, Shingadia D, Zuckerman JN. Fever in the returning child traveller: Approach to diagnosis and management. *Arch. Dis. Child.* 2014; 99: 938–943. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2012-303196>
30. Matono T, Kutsuna S, Kato Y, Katanami Y, Yamamoto K, Takeshita N, et al. Role of classic signs as diagnostic predictors for enteric fever among returned travellers: Relative bradycardia and eosinopenia. *PLoS ONE* 2017; 12: e0179814. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0179814>
31. Kumar P, Kumar R. Enteric Fever. *Indian J. Pediatr.* 2017; 84: 227–230. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-016-2246-4>
32. Kutsuna S, Hayakawa K, Kato Y, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, et al. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings of malaria, dengue, and enteric fever in returning travelers: 8-year experience at a referral center in Tokyo, Japan. *J. Infect. Chemother.* 2015; 21: 272–276. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25592811>
33. Cooper EC, Ratnam I, Mohebbi M, Leder K. Laboratory features of common causes of fever in returned travelers. *J. Travel Med.* 2014; 21: 235–239. <http://dx.doi.org/10.1111/jtm.12122>
34. Wagner KS, Lawrence J, Anderson L, Yin Z, Delpech V, Chiodini PL, et al. Migrant health and infectious diseases in the UK: Findings from the last 10 years of surveillance. *J. Public Health (Oxf.)* 2014; 36; 28–35. <http://dx.doi.org/10.1093/pubmed/fdt021>
35. González-López JJ, Piedra-Carrasco N, Salvador F, Rodríguez V, Sánchez-Montalvá A, Planes AM, et al. ESBL-producing *Salmonella enterica* serovar Typhi in traveler returning from Guatemala to Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 1918–1920. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25340972>
36. Stoney RJ, Jentes ES, Sotir MJ, Kozarsky P, Rao SR, Larocque RC, et al. Pre-travel preparation of US travelers going abroad to provide humanitarian service, Global TravEpiNet 2009–2011. *Global TravEpiNet Consortium. Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2014; 90: 553–559. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.13-0479>

37. Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50:241–246. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20014951>
38. Atlas Surveillance Infection Diseases 2012–2022 ECDC. Available online: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx> (accessed on 21 October 2022).
39. Pollard AJ, Marfin AA, Neuzil KM. The Time is now to Control Typhoid. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: S47–S49. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy1115>
40. Karkey A, Thwaites GE, Baker S. The evolution of antimicrobial resistance in *Salmonella* Typhi. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2018; 34: 25–30. <http://dx.doi.org/10.1097/MOG.0000000000000406>
41. Trojánek M, Dědičová D, Žemličková H, Jakub V, Malíková E, Reisingerová M, et al. Enteric fever imported to the Czech Republic: Epidemiology, clinical characteristics and antimicrobial susceptibility. *Folia Microbiol. (Praha)* 2015; 60: 217–224. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394534>
42. Chatham-Stephens K, Medalla F, Hughes M, Appiah, GD, Aubert RD, Caidi H, et al. Emergence of Extensively Drug-Resistant *Salmonella* Typhi Infections Among Travelers to or from Pakistan—United States, 2016–2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2019; 68: 11–13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30629573>
43. Dyson ZA, Klemm EJ, Palmer S, Dougan G. Antibiotic Resistance and Typhoid. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: (Suppl. S2), S165–S170 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30845331>
44. Akhtar S, Sarker MR, Jabeen K, Sattar A, Qamar A, Fasih N. Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar typhi and paratyphi in South Asia-current status, issues and prospects. *Crit. Rev. Microbiol.* 2015; 41: 536–545. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645636>
45. García-Fernández, A.; Gallina, S.; Owczarek, S.; Dionisi, A.M.; Benedetti, I.; Decastelli, L.; Luzzi, I. Emergence of Ciprofloxacin-Resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi in Italy. *PLoS ONE* 2015; 10: e0132065. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26121266>
46. Requena-Méndez A, Berrocal M, Almela M, Soriano A, Gascón J, Muñoz J. Enteric fever in Barcelona: Changing patterns of importation and antibiotic resistance. *Travel Med. Infect. Dis.* 2016; 14: 577–582. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.11.009>
47. CDC. National Antimicrobial Resistance Monitoring System for Enteric Bacteria (NARMS): Human Isolates Surveillance; U.S. Department of Health and Human Services; CDC: Atlanta, GA, USA, 2018. <https://www.cdc.gov/narms/index.html>
48. Britto CD, Wong VK, Dougan G, Pollard AJ. A systematic review of antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhi, the etiological agent of typhoid. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018; 12: e0006779. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30307935>
49. Date KA, Newton AE, Medalla F, Blackstock A, Richardson L, McCullough A, et al. Changing Patterns in Enteric Fever Incidence and Increasing Antibiotic Resistance of Enteric Fever Isolates in the United States, 2008–2012. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 63: 322–329. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw232>

50. Tatavarthy A, Luna VA, Amuso PT. How multidrug resistance in typhoid fever affects treatment options. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2014; 1323: 76–90. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25069595>
51. Hassing RJ, Goessens WH, van Pelt W, Mevius DJ, Stricker BH, Molhoek N, et al. Salmonella subtypes with increased MICs for azithromycin in travelers returned to The Netherlands. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20: 705–708. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655478>
52. Britto C, Jin C, Theiss-Nyland K, Pollard AJ. Prevention of enteric fever in travellers with typhoid conjugate vaccines. *J. Travel Med.* 2018; 25 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30476199>
53. Thwaites GE, Day NP. Approach to Fever in the Returning Traveler. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376: 548–560. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28177860>
54. Slesak G, Fleck R, Scherbaum H, Blumenstock G, Schäfer J. Adverse events in vaccinations for travelers—A 1-year prospective survey in a travel clinic in Germany. *J. Travel Med.* 2018; 25. <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/tay026>
55. Porter CK, Sorrell T, Mitra I, Riddle MS. Vaccination of active component US military personnel against Salmonella Typhi. *Vaccine* 2017; 35: 1742–1748. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.050>
56. Mahon BE, Newton AE, Mintz ED. Effectiveness of typhoid vaccination in US travelers. *Vaccine* 2014; 32: 3577–3579. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.055>
57. Milligan R, Paul M, Richardson M, Neuberger A. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018; 5: CD001261. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29851031>
58. Anwar E, Goldberg E, Fraser A, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, 1: CD001261. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24385413>
59. Alberer M, Burchard G, Jelinek T, Reisinger E, Beran J, Hlavata LC, et al. Safety and immunogenicity of typhoid fever and yellow fever vaccines when administered concomitantly with quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate vaccine in healthy adults. *J. Travel Med.* 2015; 22; 48–56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308927>
60. Rebaza A, Lee PJ. One more shot for the road: A review and update of vaccinations for pediatric international travelers. *Pediatr. Ann.* 2015; 44: e89–e96. <http://dx.doi.org/10.3928/00904481-20150410-10>
61. World Health Organization-Guidelines for the Management of Typhoid Fever; WHO: Geneva, Switzerland, 2011; Available online: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s20994en/s20994en.pdf>
62. Global Surg Collaborative (2018) Management and outcomes following surgery for gastrointestinal typhoid: an international, prospective, multicentre cohort study. *World J Surg* 2018; 42:3179–3188. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4624-8>
63. Ansari AG, Qaiser S, Naqvi H. Management of typhoid ileal perforation: a surgical experience of 44 cases. *Gomal J Med Sci* 2009; 7:27–30

<https://doaj.org/article/6c537db4d94c413a83fb0cfc08fa4032>

64. Ukwanya A, Ahmed A, Garba E. Progress in management of typhoid perforation. *Ann Afr Med* 2011; 10:259–265. <https://doi.org/10.4103/1596-3519.87040>
65. Kouame BD, Ouattara O, Dick RK. Aspects diagnostiques, thérapeutiques et pronostiques des perforations typhiques du grêle de l'enfant à Abidjan, Côte d'Ivoire. *Bull la Soc Pathol Exot* 2001; 94:379–382. <https://europepmc.org/article/MED/11889935>
66. Ibrahim M, Getso KI, Yashuwa AH. Single-layer closure of typhoid enteric perforation: our experience. *Afr J Paediatr Surg* 2013; 10:167–171. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.115046>
67. Caronna R, Boukari A, Zaongo D, Hessou T, Gayito R, Ahononga C, et al. Comparative analysis of primary repair vs resection and anastomosis, with laparostomy, in management of typhoid intestinal perforation: results of a rural hospital in northwestern Benin. *BMC Gastroenterology*. 2013; 13(1): 102 <https://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-13-102>
68. Nuhu A, Dahwa S, Hamza A. Operative management of typhoid intestinal perforation in children. *Afr J Paediatr Surg* 2010; 7: 9-13. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=20098001&dopt=Abstract
69. Magomedov G M, Zemlyanoy V P, Nakhumov M M, Namazov B B. Problems of diagnostics and treatment of gastrointestinal perforations in patients with acute intestinal infections *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2018; 20(1): 145 <https://dx.doi.org/10.17816/brmma12271>
70. Global Surg Collaborative (2018) Management and outcomes following surgery for gastrointestinal typhoid: an international, prospective, multicentre cohort study. *World J Surg* 2018; 42:3179–3188. <https://doi.org/10.1007/s00268-018-4624-8>
71. Baaj AAL, Handoz AAH, Al-Salih ARH. Surgical management of perforated bowel due to typhoid infection. What are the predictive factors for pre-operative diagnosis in the endemic area. *Int J Res Pharm Sci* 2020; 11:676–683. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i1.1875>
72. Talabi AO, Etonyeaku AC, Sowande OA. Predictors of mortality in children with typhoid ileal perforation in a Nigerian tertiary hospital. *Pediatr Surg Int* 2014; 30:1121–1127. <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3592-9>
73. Onen A, Dokucu AI, Igdem MK. Factors effecting morbidity in typhoid intestinal perforation in children. *Pediatr Surg Int* 2002; 18:696–700. <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0794-3>
74. Qazi SH, Yousafzai MT, Saddal NS, Dehraj IF, Thobani RS, Akhtar A, et al. Burden of Ileal Perforations Among Surgical Patients Admitted in Tertiary Care Hospitals of Three Asian countries: Surveillance of Enteric Fever in Asia Project (SEAP), September 2016–September 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; 71(Supplement): S232 <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1309>
75. Chalya PL, Mabula JB, Koy M, Kataraihya JB, Jaka H, Mshana SE, et al. Typhoid intestinal perforations at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: A

- surgical experience of 104 cases in a resource-limited setting. *World Journal of Emergency Surgery*. 2012; 7(1): 4. <https://dx.doi.org/10.1186/1749-7922-7-4>
76. Karmacharya B, Sharma VK. Results of typhoid perforation management: our experience in Bir Hospital. *Nepal Kathmandu Univ Med J* 2006; 4:22–24 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603862>
77. Malik M, Iqbal M, Magsi AM. Causes of acute peritonitis and its outcome in tertiary medical centre. *J Liaquat Univ Med Heal Sci* 2019; 18:193–196. <https://doi.org/10.22442/jlumhs.191830626>
78. Adamou H, Habou O, Amadou-Magagi I. Non-traumatic acute peritonitis in children: causes and prognosis in 226 patients at the National Hospital of Zinder. *Niger Med Sante Trop* 2017; 27:264–269. <https://doi.org/10.1684/mst.2017.0692>
79. Bobossi G, Gaudeville A, Soumouk A. Les douleurs abdominales aiguës chez l'enfant au complexe pédiatrique de Bangui (Centrafrique) aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs. *Arch Pediatr* 2002; 9:136–141. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(01\)00721-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(01)00721-7)
80. Birkhold M, Coulibaly Y, Coulibaly O, Dembélé P, Kim DS, Sow S, Neuzil KM. Morbidity and Mortality of Typhoid Intestinal Perforation Among Children in Sub-Saharan Africa 1995–2019: A Scoping Review. *World Journal of Surgery*. 2020; 44(9): 2892 <https://dx.doi.org/10.1007/s00268-020-05567-2>
81. Usang UE, Inyang AW, Nwachukwu IE, Emehute JDC. Typhoid perforation in children: an unrelenting plague in developing countries. *J Infect Dev Ctries* 2017; 11:747–752. <https://doi.org/10.3855/jidc.9304>
82. Abantanga FA, Nimako B, Amoah M. Perforations of the gut in children as a result of enteric fever: a 5-years single institutional review. *Ann Pediatr Surg* 2009; 5:1–10 Corpus ID: 59570005
83. Irabor D. Fifteen years of typhoid perforation in children in Ibadan: still a millstone around the surgeon's neck. *Niger J Surg Res* 2003; 5:92–99. <https://doi.org/10.4314/njsr.v5i3.12248>
84. Uba AF, Chirdan LB, Ituen AM, Mohammed AM. Typhoid intestinal perforation in children: a continuing scourge in a developing country. *Pediatr Surg Int* 2007; 23:33–39. <https://doi.org/10.1007/s00383-006-1796-3>
85. Anyanwu LJ, Mohammad A, Abdullahi L. Determinants of postoperative morbidity and mortality in children managed for typhoid intestinal perforation in Kano Nigeria. *J Pediatr Surg* 2018; 53:847–852. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.11.058>
86. Ekpemo SC, Eleweke N. Childhood typhoid intestinal perforation in Aba, Nigeria. *Am J Pediatr* 2018; 4:110–113. <https://doi.org/10.11648/j.ajp.20180404.17>
87. Ajao A, Lawal T, Olulana D, Ogundoyin O. Bowel resection in children in Ibadan, Nigeria. *J West Afr Coll Surg* 2018; 8:50–61 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30899704>
88. Rahman GA, Abubakar AM, Johnson AWBR, Adeniran JO. Typhoid ileal perforation in Nigerian children: an analysis of 106 operative cases. *Pediatr Surg Int* 2001 17:628–630. <https://doi.org/10.1007/s003830100008>

89. Osifo OD, Ogiemwonyi SO. Typhoid ileal perforation in children in Benin city. *Afr J Paediatr Surg* 2010; 7:96–100. <https://doi.org/10.4103/0189-6725.62857>
90. Ekenze SO, Anyanwu PA, Ezomike UO, Oguonu T. Profile of pediatric abdominal surgical emergencies in a developing country. *Int Surg* 2010; 95:319–324 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309414>
91. Talabi AO, Etonyeaku AC, Sowande OA, Olowookere SA, Adejuyigbe O. Predictors of mortality in children with typhoid ileal perforation in a Nigerian tertiary hospital. *Pediatric Surgery International*. 2014. <https://dx.doi.org/10.1007/s00383-014-3592-9>
92. Pujar A, Ashok K, Rudresh AC, Girish HK, Suhas, KS. Mortality in typhoid intestinal perforation-A declining trend. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2013. <https://www.annalsafirmed.org/medlineresult.asp?search=Journal%20of%20Clinical%20and%20Diagnostic%20Research%20AND%202013%5bdp%5d%20AND%20%5bpg%5d&journal=X&entries=10&pg=0>
93. Fusheini A, Gyawu SK. Prevalence of Typhoid and Paratyphoid Fever in the Hohoe Municipality of the Volta Region, Ghana: A Five-Year Retrospective Trend Analysis. *Ann Glob Health*. 2020 Sep 3;86(1):111. doi: 10.5334/aogh.2833. PMID: 32944508; PMCID: PMC7473205.
94. Appiah GD, Hughes MJ, Chatham-Stephens K (2019) Typhoid & paratyphoid fever. In: *CDC Yellow Book 2020: health information for international travel*. Oxford University Press, New York
95. Abantanga FA, Nimako B, Amoah M. Perforations of the gut in children as a result of enteric fever: a 5-years single institutional review. *Ann Pediatr Surg* 2009; 5:1–10 Corpus ID: 59570005