

**CORRELACIÓN ENTRE MIELOCULTIVOS Y HEMOCULTIVOS PARA EL
DIAGNÓSTICO DE SALMONELOSIS EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL
2008 - 2010**

PROYECTO

AUTORES

Manuel Alberto Pérez Mazorra.

Residente Medicina Interna

Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central.

María Nilse González.

Bacterióloga, Área microbiología, Laboratorio Clínico Hospital Militar Central

TUTOR

Dr Jairo Alfredo Guevara Guzmán

Especialista Medicina Interna Hospital Militar Central.

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA - ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA
BOGOTÁ, D.C.

2010

TABLA DE CONTENIDO

1. Resumen estructurado.
2. Introducción.
3. Justificación.
4. Aspectos éticos.
5. Marco Teórico.
 - a. Definición.
 - b. Epidemiología.
 - c. Fisiopatología.
 - d. Hallazgos clínicos
 - e. Diagnóstico.
 - f. Manejo y tratamiento.
 - g. Pronóstico y predictores de mortalidad.
6. Formulación del problema.
7. Hipótesis
8. Objetivos
 - a. Objetivo General.
 - b. Objetivos específicos.
9. Materiales y métodos
10. Presupuesto
11. Resultados
12. Discusión
13. Conflicto de intereses
14. Bibliografía
15. Anexos.

1. RESUMEN

Antecedentes: La salmonelosis es una enfermedad infectocontagiosa, invasiva, generalizada, del sistema retículo-endotelial producida por enterobacterias del género *Salmonella*. Comprende un conjunto de cuadros clínicos cuya principal manifestación es la gastroenteritis aguda, una de las intoxicaciones alimentarias más comunes causadas por agua y alimentos contaminados, especialmente carnes. Esta es una causa importante de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo, se estima que esta entidad causa más de 16 millones de casos nuevos y 600.000 muertes por año.

Dadas las variadas manifestaciones clínicas de la salmonelosis, la confirmación del diagnóstico de estas infecciones, requiere de métodos microbiológicos que permitan el aislamiento o identificación del agente causal o de pruebas serológicas que facilitan reconocer anticuerpos específicos presentes en el suero de los pacientes.

El cultivo del aspirado de médula ósea se considera como el mejor método para el aislamiento de salmonella en los pacientes con fiebre tifoidea y paratifoidea. Aunque el procedimiento produce una molestia transitoria, en general es bien tolerado y los cultivos son más rápidamente positivos. Pueden ser positivos aún cuando los hemocultivos sean negativos

La identificación del germen causal de cualquier enfermedad infecciosa permite realizar un tratamiento dirigido al obtener el perfil de susceptibilidad contra los antimicrobianos, lo que disminuye la aparición de cepas resistentes

El mielocultivo es considerado el estándar de oro para el diagnóstico de la salmonelosis. El objetivo de este estudio es comparar la utilidad de mielocultivos con hemocultivos para el diagnóstico de salmonelosis en el Hospital Militar Central.

Objetivos: Determinar la correlación existente entre mielocultivos y hemocultivos para el diagnóstico de salmonelosis. Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes atendidos en el Hospital Militar Central con diagnóstico de salmonelosis. Describir la frecuencia y tipo de complicaciones que desarrollan los pacientes con salmonelosis atendidos en el hospital. Identificar las variables clínicas y paraclínicas predictoras de severidad en salmonelosis. Obtener tiempo de medición en días desde el momento de evaluación inicial hasta el desarrollo de la complicación. Evaluar el perfil de sensibilidad de los aislamientos microbiológicos de salmonella spp. En el Hospital Militar central

Métodos: Estudio observacional analítico retrospectivo con el fin de determinar la utilidad del cultivo de médula ósea y del hemocultivo en el diagnóstico de la salmonelosis. Se revisaron los resultados de los cultivos positivos para *Salmonella spp* en el Hospital Militar Central comparando el medio en el cual se realizó el diagnóstico y evaluando el grado de correlación existente, de la misma forma se evaluaron los perfiles de sensibilidad antimicrobiana de los aislamientos microbiológicos, comparando los resultados de mielocultivos y hemocultivos. Adicionalmente se realizó una revisión de las historias clínicas con el fin de evaluar las características clínicas y datos estadísticos de los pacientes con salmonelosis.

Resultados: Del total de cultivos registrados en el laboratorio durante el periodo descrito se encontraron 18 muestras positivas para Salmonella. Todas las muestras corresponden a hemocultivos, de estos 10 pacientes presentaban mielocultivos. El germen hallado tanto en hemocultivos como en mielocultivos fue concordante. De los aislamientos obtenidos 11 corresponden a *Salmonella spp* y 7 corresponden a *Salmonella typhi*. 12 casos fueron hombres, 6 casos fueron mujeres con una relación hombre:mujer 2:1. Promedio de edad 38 años. 8 casos (44.4%) se encontraban entre 15-44 años y 6 casos (33.3%) fueron mayores de 65 años. El tiempo de evolución de la enfermedad varió entre 1 y 35 días, con una media de 12,8 días. En 6 de los 18 pacientes se encontró uso de antibiótico empírico previo a la consulta inicial a la institución.

En ninguno de los aislamientos de *Salmonella typhi* se identificó resistencia antimicrobiana. En los aislamientos de *Salmonella spp* se encontró resistencia completa a nitrofurantoina en 1/11 (9%), resistencia parcial a ampicilina,

ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam en 1/11 (9%). Y resistencia parcial a aztreonam y ceftazadime en 1/11 (9%) respectivamente.

Conclusiones: Aunque el mielocultivo se considera el método estándar de diagnóstico de salmonelosis, en el presente estudio se encontró una correlación del 100% con hemocultivos. Aunque más invasivo que el cultivo de otros sitios, los hallazgos soportan la realización de aspirado de médula ósea para el diagnóstico

2. INTRODUCCIÓN

La salmonelosis es una enfermedad infectocontagiosa, invasiva, generalizada, del sistema retículo-endotelial producida por enterobacterias del género *Salmonella*. Comprende un conjunto de cuadros clínicos cuya principal manifestación es la gastroenteritis aguda, una de las intoxicaciones alimentarias más comunes causadas por agua y alimentos contaminados, especialmente carnes. Éste patógeno específico del hombre, muy bien adaptado, ha desarrollado mecanismos que contribuyen a garantizar su supervivencia en el huésped y la transmisión.

En el presente trabajo, se describen los aislamientos de *Salmonella spp.* registrados en la base de datos del laboratorio clínico del Hospital Militar Central, con el fin de comparar el grado de correlación existente entre mielocultivos y hemocultivos para el diagnóstico etiológico de la salmonelosis. Se describen las características clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de salmonelosis. Adicionalmente se pretende evaluar el perfil de sensibilidad de los aislamientos microbiológicos.

Los resultados esperados de la investigación es generar conocimiento que beneficiará la atención de gran cantidad de pacientes en los diferentes dispensarios de atención y ha sido propuesta por el investigador como Trabajo de Grado de la Especialización en Medicina Interna de la Universidad Militar Nueva Granada para ser desarrollado como Estudio Observacional Analítico Retrospectivo

3. JUSTIFICACIÓN

La salmonelosis constituye un grupo de infecciones producidas por microorganismos del género *Salmonella*, adquiridas por la ingestión de alimentos o bebidas contaminadas y caracterizadas por presentar síndromes febriles asociados a manifestaciones gastrointestinales o sistémicas, con frecuencia severas. Estas enfermedades tienen un alto impacto en salud pública dada la alta prevalencia en países en vías de desarrollo. (1)

Dadas las variadas manifestaciones clínicas de las salmonelosis, la confirmación del diagnóstico de estas infecciones, requiere de métodos microbiológicos que permitan el aislamiento o identificación del agente causal o de pruebas serológicas que facilitan reconocer anticuerpos específicos presentes en el suero de los pacientes. (2)

El cultivo del aspirado de médula ósea se considera como el mejor método para el aislamiento de salmonella en los pacientes con fiebre tifoidea y paratifoidea. Aunque el procedimiento produce una molestia transitoria, en general es bien tolerado y los cultivos son más rápidamente positivos. Pueden ser positivos aún cuando los hemocultivos sean negativos. (3)

La identificación del germen causal de cualquier enfermedad infecciosa permite realizar un tratamiento dirigido al obtener el perfil de susceptibilidad contra los antimicrobianos, lo que disminuye la aparición de cepas resistentes (3)

Por las razones anteriormente expuestas, queremos evaluar de manera específica la correlación existente entre hemocultivos y mielocultivos para el diagnóstico de salmonelosis así como los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas.

4. ASPECTOS ÉTICOS

La presente investigación se realizará, en su totalidad, con datos tomados del laboratorio clínico del Hospital Militar central y de las historias clínicas de los pacientes. En ningún momento se efectuará intervenciones ni mediciones sobre seres humanos vivos ni sobre partes de ellos.

Según la resolución 008430 de Octubre 4 de 1993, artículo 11, esta es una investigación sin riesgo, ya que no se realizara ninguna intervención ni modificación intencionada de variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales en seres humanos. No requiere consentimiento informado de acuerdo al diseño del estudio.

El acceso a los datos del laboratorio y las historias clínicas se obtendrá en el archivo del Hospital Militar Central previa autorización por las instancias pertinentes y sus resultados serán presentados como datos globales y nunca como datos individuales; serán publicados en revistas de índole académica, siempre garantizando el respeto y la privacidad.

Los investigadores son personas competentes desde el punto de vista técnico y ético para adelantar la presente investigación.

5. MARCO TEÓRICO

Definición:

La *Salmonella* es un patógeno transmitido por alimentos y animales; su diseminación se puede presentar también a partir de reservorios humanos, quienes luego de haber tenido la enfermedad pueden permanecer por más de un año excretando la bacteria por la materia fecal, pues *Salmonella* tiene la capacidad de resistir la acción de la bilis y permanecer en la vesícula biliar. Estos reservorios mantienen constante la circulación del microorganismo en una zona geográfica y contribuyen a la presentación de casos esporádicos y brotes (1).

Debido a estas características de transmisión, la salmonelosis se presenta como un problema de salud pública en países en desarrollo donde las condiciones de salubridad, de disposición de excretas, acueducto y alcantarillado son precarias. En Latinoamérica, Asia y África se encuentran rangos de prevalencia de 200 a 500 casos por 100.000 habitantes (1,2). La población militar es considerada un grupo de alto riesgo para la aparición de diversas enfermedades infecciosas.

Entre las salmonelosis descritas en países en desarrollo se encuentran la fiebre tifoidea y la fiebre paratifoidea producida por *S. enterica* serovariedades Typhi y Paratyphi, respectivamente; estas infecciones son graves y pueden producir complicaciones y muerte, y en forma exclusiva afectan al ser humano, el único reservorio y fuente de contaminación (2).

Epidemiología:

De acuerdo con el Boletín de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de mayo de 2004 (1), se puede estimar que anualmente ocurren más de 21 millones de casos de fiebre tifoidea con más de 200.000 muertes por año y más de 5 millones de casos de fiebre paratifoidea. Latinoamérica está catalogada como una región de incidencia media de fiebre tifoidea (10-100/ 100.000 casos anuales) (1,3). En Colombia, de los 2.330 casos reportados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) entre 2002 y 2004, sólo 3,7% fueron confirmados por el laboratorio (5).

En Colombia, la prevalencia de fiebre tifoidea y paratifoidea no está definida; hay ausencia de datos reales debido al subregistro. El Programa de Vigilancia por el laboratorio de los serotipos y de la susceptibilidad a antibióticos de enteropatógenos y la vigilancia centinela de *S. typhi* del Instituto Nacional de Salud (INS) en red con los laboratorios de salud pública departamentales, confirma los aislamientos clínicos enviados de las diferentes zonas. Entre el periodo comprendido entre enero de 1997 y marzo de 2010 reportan 4045 casos de

Salmonella de los cuales el 34.2% corresponden al serotipo *Typhimurium*, 28% al serotipo *entérica*, 8,7% al serotipo *typhi* y 28.9% a otros serotipos. (5) Sin embargo, estos aislamientos no corresponden al número real de casos de salmonelosis y fiebre tifoidea que ocurren en Colombia. La clasificación de Colombia como país de endemicidad media para fiebre tifoidea que hace la OMS, se basa en datos aportados por estudios realizados en otros países y que han sido extrapolados a nuestro medio (1,4). Una de las herramientas que utiliza la vigilancia epidemiológica y el control de brotes, es la identificación de los agentes infecciosos responsables, los métodos bacteriológicos de cultivo en el caso de la salmonelosis son los utilizados para obtener el agente causal de las muestras clínicas de pacientes. Para el estudio de brotes, estos aislamientos bacteriológicos se analizan utilizando métodos de tipificación tradicionales, tales como las pruebas bioquímicas, antibiograma, serotipificación y tipificación por fagos, los cuales son útiles para describir la epidemiología de estas enfermedades. Sin embargo, estos métodos no son lo suficientemente sensibles para diferenciar los aislamientos del mismo serotipo, además, son dispendiosos y consumen mucho tiempo (7).

Fisiopatogenia:

Las salmonellas son bacterias invasoras y enterotoxigénicas. La infección se localiza principalmente en el íleon terminal y en el intestino grueso. Las salmonellas tíficas y paratíficas normalmente invaden la circulación, mientras que las otras están limitadas a la mucosa intestinal. Algunas como la *S.dublin* y *S.panamá* invaden la circulación. El mecanismo de producción de la diarrea, está relacionado más directamente con el de las diarreas de tipo secretorio, en el que la respuesta inflamatoria debida a la penetración de la salmonella produce liberación de prostaglandinas, que a su vez estimulan la producción de AMP cíclico y como consecuencia, secreción activa de líquidos. El papel de las enterotoxinas es aún discutible. (4)

La fiebre tifoidea producida por la *S.typhi* es una enfermedad exclusiva del hombre, el no ser posible reproducirla en ninguna otra especie animal, hace difíciles los estudios experimentales sobre su patogenia; los datos conocidos corresponden a estudios realizados en voluntarios humanos.

La puerta de entrada es la vía digestiva. El bacilo debe sobrepasar la barrera defensiva representada por la acidez gástrica. Son más susceptibles los individuos con aclorhidria y aquellos que ingieren antiácidos. El agente que consigue sobrevivir las primeras 24 a 72 horas en el intestino, penetra el epitelio donde se multiplica y produce alteraciones histopatológicas. En el caso de la fiebre tifoidea los bacilos buscan un hábitat intracelular, lo que corresponde a la llamada fase mesentérica en la cual los gérmenes penetran a los ganglios y continúan multiplicándose para posteriormente pasar a la circulación sanguínea y a las placas de Peyer, órganos linfoides del intestino. (7)

Muchas de las manifestaciones de la fiebre tifoidea son causadas por los metabolitos del ácido araquidónico, los radicales libres de oxígeno y otros mediadores liberados por las células mononucleares y los macrófagos

Hallazgos clínicos:

Las manifestaciones clínicas y la gravedad de la fiebre tifoidea varían de acuerdo con la población de pacientes estudiados. La mayoría de los pacientes atendidos en un hospital con fiebre tifoidea son niños o adultos jóvenes de 5 a 25 años de edad. Sin embargo, los estudios basados en la comunidad en las zonas endémicas de la enfermedad indican que muchos pacientes con fiebre tifoidea, especialmente los niños menores de cinco años de edad, puede tener una enfermedad no específica 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 o se tratan ambulatoriamente. (4)

Después de que la persona ingiere la Salmonella, sigue un período asintomático que suele durar 7 a 14 días (rango 3-60). El comienzo de la bacteriemia es caracterizada por fiebre y malestar general. Los pacientes típicamente se presentan en el hospital hacia el final de la primera semana después de la aparición de los síntomas con fiebre, síntomas similares a la influenza con escalofríos, cefalea, malestar general, anorexia, náuseas, dolor abdominal mal localizado, tos seca y mialgias, pero con pocos signos clínicos, dentro los que se encuentran una lengua saburral, aumento de sensibilidad en el abdomen, hepatomegalia y esplenomegalia. La bradicardia relativa se considera común en la fiebre tifoidea. Los adultos a menudo sufren de estreñimiento, pero en niños pequeños y en adultos con infección por el VIH, la diarrea es más común. Es raro que un paciente hospitalizado con fiebre tifoidea no tenga síntomas abdominales. Inicialmente, la fiebre es de bajo grado, pero se eleva progresivamente, y en la segunda semana suele ser alta y sostenida (39 ° a 40 ° C). Algunas manchas rosadas, lesiones maculopapulares eritematosas escaldadas, de aproximadamente de 2 a 4 mm de diámetro, se presentan en 5 a 30 por ciento de los casos. Por lo general, ocurren en el abdomen y el pecho y más raramente en la espalda, los brazos y las piernas. Estas lesiones son fáciles de perder en pacientes de piel oscura. Puede haber una historia de confusión intermitente, y muchos pacientes tienen un efecto apatía característica. Pueden aparecer convulsiones en los niños menores de cinco años de edad.

Hallazgos paraclínicos:

El nivel de hemoglobina, recuento de glóbulos blancos y recuento de plaquetas suele ser normal o reducido. La coagulación intravascular diseminada puede ser detectada por pruebas de laboratorio, pero muy rara vez es de importancia clínica. Los niveles de enzimas del hígado son generalmente de dos a tres veces el límite superior de la normalidad.

Diagnóstico:

La ausencia de síntomas o signos específicos hace que el diagnóstico clínico de la fiebre tifoidea sea difícil. En las zonas endémicas de la enfermedad, un cuadro de fiebre sin causa evidente que dura más de una semana debe considerarse a la fiebre tifoidea como una opción diagnóstica hasta probar lo contrario. Los hemocultivos son un método de diagnóstico, con la condición de realizar el mismo con un gran volumen de sangre (10 ml en adultos), los cuales son positivos en 60 a 80 por ciento de los pacientes con fiebre tifoidea. En la literatura se describe que el cultivo de la médula ósea es más sensible, dando un resultado positivo en 80 a 95 por ciento de los pacientes con fiebre tifoidea, incluyendo los pacientes que han estado tomando antibióticos durante varios días, independientemente de la duración de la enfermedad. Los cultivos de sangre son menos sensibles que los cultivos de médula ósea debido a la disminución del número de microorganismos en la sangre, en comparación con la médula ósea. La sensibilidad del cultivo de sangre es mayor en la primera semana de la enfermedad, se reduce con el uso previo de antibióticos, y se aumenta con el volumen de sangre cultivada, así como la relación de sangre medio de cultivo. También se han evaluado cultivos de la capa de leucocitos de la sangre, coágulos sanguíneos tratados con estreptoquinasa, 68 secreciones intestinales (con el uso de una cápsula cadena duodenal), 67 y muestras de piel de manchas rosa.⁶⁶ 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 coprocultivos son positivos en un 30 por ciento de los pacientes con fiebre tifoidea aguda. Para la detección de portadores, varias muestras deben ser examinadas por el carácter irregular de desprendimiento

El papel de la prueba de Widal es controvertido, porque la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de esta prueba ampliamente utilizada varía considerablemente entre las zonas geográficas. La prueba detecta anticuerpos aglutinantes de los antígenos O y H de *S. enterica* serotipo typhi.

En *Salmonella*, el método de PCR se ha aplicado para la detección de genes involucrados en virulencia como *invA* y *hilA* y las secuencias de inserción IS200, específicos de este género (8,9). Dentro de los ensayos realizados por PCR para lograr una rápida identificación de los aislamientos de *Salmonella spp* recuperados de muestras clínicas, de alimentos o ambientales, se ha empleado la amplificación del gen *invA* y del gen *hilA*, los cuales están involucrados en el proceso de invasión de células epiteliales y son característicos del género (9-15).

La técnica de PFGE para determinar el perfil genómico es considerada en el estudio de *Salmonella* como la prueba de oro para estudios epidemiológicos. Este procedimiento ha sido estandarizado por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de Atlanta para los patógenos transmitidos por alimentos; es una herramienta valiosa para la subtipificación de patógenos bacterianos debido a que permite agrupar en una forma segura aislamientos epidemiológicamente no relacionados al generar patrones electroforéticos indistinguibles, así como también

hace discriminación entre los aislamientos posiblemente relacionados. El poder discriminatorio y la reproducibilidad son atributos importantes de esta metodología (17).

Los métodos aún no están difundidos y son poco prácticos en muchas áreas donde la fiebre tifoidea es común. La fiebre tifoidea se debe distinguir de otras enfermedades endémicas febril aguda y subaguda. La malaria, abscesos profundos, la tuberculosis, el absceso hepático amebiano, encefalitis, influenza, dengue, leptospirosis, mononucleosis infecciosa, endocarditis, brucelosis, el tifus, la leishmaniasis visceral, la toxoplasmosis, enfermedad linfoproliferativa y las enfermedades del tejido conectivo se debe considerar. Para los pacientes en los países donde la fiebre tifoidea no es endémica, una historia de viaje es crucial. Algoritmos clínicos han sido desarrollados, pero en general no han sido validados.

Complicaciones:

Se dan durante la tercera y cuarta semana, sobre todo si no se trata la enfermedad. Las más frecuentes son las perforaciones intestinales y las enterorragias. Otras menos habituales que también pueden aparecer son abscesos, endocarditis, osteomielitis, meningitis o hepatitis.

Aproximadamente el 1,5 por ciento serán portadores crónicos; el cultivo en orina o en heces será positivo más de un año después. Esto es más frecuente en mujeres, y se asocia también a otras patologías como la neoplasia gastrointestinal y la colelitiasis

Tratamiento:

En áreas endémicas, más de 60 a 90 por ciento de los casos de fiebre tifoidea se pueden tratar de manera ambulatoria con antibióticos y reposo en cama. Para los pacientes hospitalizados, antibióticos eficaces, cuidados de enfermería, nutrición adecuada, atención al equilibrio de líquidos y electrolitos y el reconocimiento precoz y el tratamiento de las complicaciones son necesarias para evitar la muerte. Hay fuertes indicios de que las fluoroquinolonas son los fármacos más eficaces para el tratamiento de la fiebre tifoidea. En ensayos controlados aleatorios con pacientes infectados por *Salmonella* susceptibles a quinolonas, estos fármacos han demostrado ser seguros en todos los grupos de edad y son rápidamente eficaces incluso con cursos de corta duración del tratamiento (de tres a siete días). El tiempo promedio de resolución de la fiebre es de menos de cuatro días, y la tasa de curación superior a 96 por ciento. Menos del 2 por ciento de los pacientes tratados persisten como portadores o presentan recidiva. Los datos

publicados también sugieren que las fluoroquinolonas son efectivas más rápidamente y se asocian con menores tasas de transporte de las heces de los medicamentos tradicionales de primera línea (cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol) Se ha expresado preocupación acerca de tres cuestiones principales sobre el uso de fluoroquinolonas en el tratamiento de la fiebre tifoidea: el potencial de efectos tóxicos en los niños, el costo y la posible aparición de resistencia. La producción de genéricos fluoroquinolonas en Asia ha reducido el precio considerablemente. Sin embargo, la aparición de resistencia a quinolonas en las zonas donde estos medicamentos son baratos y fácilmente disponible es probable que la mayor limitación en su uso. Afortunadamente, la resistencia a fluoroquinolonas completa es todavía escasa. En las zonas donde las cepas resistentes a las quinolonas son poco comunes, las fluoroquinolonas son el tratamiento actual de elección para todos los grupos de edad. Cursos de corta duración del tratamiento (de tres a cinco días) son particularmente útiles para contener las epidemias. Entre los pacientes con infección por Salmonella resistentes a quinolonas, la tasa de fracaso del tratamiento es mayor para los pacientes tratados durante menos de siete días que en aquellos tratados durante un largo periodo con la dosis máxima recomendada (por ejemplo, 20 mg de ofloxacina por kilogramo de peso corporal por día) durante 7 a 10 días ha tenido éxito en el 90 al 95 por ciento de los pacientes con infecciones resistentes. Sin embargo, los tiempos de desaparición de la fiebre son prolongados (siete días, en promedio), y la tasa de portadores fecal durante la convalecencia puede ser tan alta como 20 por ciento. Las fluoroquinolonas se utilizan a la dosis máxima posible para un mínimo de 10 a 14 días, y los pacientes deben ser seguidos cuidadosamente para determinar si están excretando Salmonella en sus heces. Por desgracia, las cepas resistentes a las quinolonas son a menudo también Multidrogoresistente, y por lo tanto la elección de las drogas se limita a la azitromicina o las cefalosporinas, que son caros.

Las cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefixima, cefotaxima y cefoperazona) y la azitromicina son también medicamentos eficaces para la fiebre tifoidea. En ensayos controlados de cefalosporinas de tercera generación, principalmente ceftriaxona y cefixima, los tiempos de desaparición de la fiebre- un promedio de una semana y las tasas de fracaso del tratamiento fueron 5-10 por ciento. Las tasas de recaída fueron de 3 a 6 por ciento, y las tasas de portadores fecales eran menos del 3 por ciento. Las tasas de curación del 95 por ciento se lograron con cinco a siete días de tratamiento con azitromicina. La fiebre resolvió en cuatro a seis días, y las tasas de recaída y de trasportadores crónicos tenían menos de 3 por ciento. Aztreonam e imipenem son posibles medicamentos de tercera línea. Cloranfenicol, amoxicilina y trimetoprim-sulfametoxazol siguen siendo adecuados para el tratamiento de fiebre tifoidea en las zonas del mundo

donde la bacteria sigue siendo totalmente susceptible a estos fármacos y las fluoroquinolonas no están disponibles o accesibles. Estos medicamentos son baratos, fáciles de conseguir, y rara vez se asocian con efectos secundarios. Producen alivio de los síntomas, con desaparición de la fiebre por lo general se producen en un plazo de cinco a siete días, sin embargo se requiere de dos a tres semanas de tratamiento, y la adhesión a un régimen de cuatro veces al día durante este período puede ser baja. Un adulto con frecuencia tiene que tomar más de 250 cápsulas de cloranfenicol en un curso de tratamiento. Aunque la tasa de curación es de aproximadamente 95 por ciento, la tasa de recaída es de 1 a 7 por ciento, y la tasa de portador crónico es de 2 a 10 por ciento. Hay pocos datos sobre el tratamiento de mujeres embarazadas con fiebre tifoidea. Los antibióticos beta-lactámicos se consideran seguros, además, ha habido varios informes de casos de la utilización con éxito de fluoroquinolonas. Aunque estos medicamentos generalmente se han evitado debido a la preocupación sobre la seguridad, el consenso general es que también son seguros. La mayor parte de los datos de los ensayos aleatorios, controlados provienen de pacientes tratados en las regiones donde la enfermedad es endémica. El conocimiento de la susceptibilidad antimicrobiana de la cepa infectante es crucial para determinar qué medicamento utilizar. Si no se dispone de cultivo, el conocimiento de la posible sensibilidad de los datos globales disponibles pueden ser útiles.

Existen algunas indicaciones ante complicaciones concretas. Si hay sepsis, se debe usar dexametasona. En pacientes crónicos, el tratamiento con ciprofloxacino se debe ampliar a 4-6 semanas. En ocasiones está indicada también una colecistectomía.

Pronóstico y predictores de mortalidad

Las complicaciones ocurren en un 10 a 15 por ciento de los pacientes y son más frecuentes en pacientes que han estado enfermos por más de dos semanas. Muchas complicaciones se han descrito de las cuales la hemorragia gastrointestinal, la perforación intestinal y la encefalopatía son las más importantes. La hemorragia digestiva es la más común, ocurriendo en hasta 10 por ciento de los pacientes. Es el resultado de la erosión de una necrosis de las placas de Peyer a través de la pared de los vasos entéricos. En la mayoría de los casos, el sangrado es leve y se resuelve sin la necesidad de transfusión de sangre, pero en un 2 por ciento de los casos, el sangrado es clínicamente significativo y puede ser rápidamente fatal si no recibe tratamiento. La perforación intestinal (ileal por lo general) es la complicación más grave, ocurre en 1 a 3 por ciento de los pacientes hospitalizados, la perforación se puede manifestar por un abdomen agudo o más

discretamente, por el simple deterioro de dolor abdominal, aumento del pulso y la caída de la presión arterial en un paciente ya está enfermo. Una reducción del nivel de conciencia o encefalopatía, a menudo acompañadas de crisis convulsivas, se asocia con alta mortalidad. El paciente suele estar somnoliento aunque alertable. Los pacientes pueden ser severamente agitados, delirantes, o completamente consciente, pero la presencia de estupor o coma es poco frecuente.

En la era preantibiótica, la mortalidad era del 15 por ciento. Posterior al inicio de uso de antibioticoterapia cloranfenicol, descendió al 1 por ciento. En general se considera que la salmonelosis cursa con un pronóstico favorable

6. FORMULACION DEL PROBLEMA – PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Es el hemocultivo un método diagnóstico eficaz que permite diagnosticar salmonelosis comparado con el mielocultivo?.

7. HIPOTESIS

El diagnóstico de certeza de la salmonelosis lo dan los cultivos positivos. En el 90 por ciento serán positivos durante la primera semana, mientras que sólo el 50 por ciento lo serán ya durante la segunda semana. Teniendo en cuenta el no haber administrado antibióticos antes de la toma para realizar el cultivo, pues bajan su rendimiento. El estándar de oro será el cultivo de médula ósea. Entonces, ¿Son comparables los hemocultivos con los mielocultivos para el diagnóstico de salmonelosis?

Prueba de Hipótesis:

Ho: Los hemocultivos no muestran correlación con el mielocultivo el cual es considerado el patrón de oro para el diagnóstico de salmonelosis.

H1: Los hemocultivos son una herramienta útil para el diagnóstico de la salmonelosis.

8. OBJETIVOS.

8.1. OBJETIVO PRINCIPAL: Determinar la correlación existente entre mielocultivos y hemocultivos para el diagnóstico de salmonelosis.

8.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Describir las características clínicas y demográficas de los pacientes atendidos en el Hospital Militar Central con diagnóstico de salmonelosis.
- Describir la frecuencia y tipo de complicaciones que desarrollan los pacientes con salmonelosis atendidos en el hospital.
- Identificar las variables clínicas y paraclínicas predictores de severidad en salmonelosis.
- Obtener tiempo de medición en días desde el momento de evaluación inicial hasta el desarrollo de la complicación.
- Evaluar el perfil de sensibilidad de los aislamientos microbiológicos de salmonella spp. En el Hospital Militar central.

9. MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio Observacional Analítico Retrospectivo con un población universo que incluye todos los pacientes con cultivos positivos para *Salmonella spp.*

Se realizó una búsqueda sistemática de todos los cultivos positivos para *Salmonella spp* de muestras recibidas en el laboratorio clínico del Hospital Militar Central entre el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2008 y 31 de julio de 2010, Se realizó una revisión de las historias clínicas para determinar el tipo de muestra que fue enviada al laboratorio y evaluar el grado de correlación existente entre mielo y hemocultivos.

La técnica utilizada por el laboratorio clínico del Hospital Militar Central se basa en la toma de muestras de sangre para dos hemocultivos seriados en caldo tripticosa soya, los cuales se incuban a 37 °C y se subcultivan en agar sangre y agar MacConkey (Becton Dickinson - Bactek). Los recuentos bacterianos se registran como unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de sangre. Hasta 5 colonias son recogidas desde la superficie del agar para confirmar la identificación como *Salmonella spp*. Para la comparación de cultivo de sangre con el cultivo de la médula ósea, por lo menos 1 ml del aspirado es llevado a cultivo. (10)

Antibiograma: la determinación del antibiograma se realizó según el método de difusión Kirby-Bauer en agar Mueller Hinton (BD), de acuerdo con el protocolo del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI). Los 10 antibióticos se seleccionaron teniendo en cuenta el uso frecuente en el tratamiento de los diferentes cuadros clínicos producidos por *Salmonella Enteritidis*, *Typhimurium* y *Typhi*: enteritis, infección sistémica y fiebre tifoidea. Los antibióticos empleados y sus concentraciones fueron: ácido nalidíxico, 30 µg; ampicilina, 10 µg; cefotaxima, 30 µg; ciprofloxacina, 5 µg; cloranfenicol, 30 µg; estreptomina, 10 µg; gentamicina, 10 µg; kanamicina, 30 µg; trimetoprim-sulfametoxazol, 25 µg, y tetraciclina, 30 µg (Oxoid Limited, Basingstoke, Hampshire, England). La interpretación se realizó según los criterios del CLSI (19)

Análisis estadísticos:

Se analizará como variable dependiente la presencia de hemocultivos y mielocultivos positivos para *Salmonella spp*.

9.1. Variable Dependiente

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable.
Hemocultivo	Aislamiento microbiológico en hemocultivo	Microorganismo aislado en hemocultivo.	1= Salmonella spp 2= Salmonella typhi	Nominal.
Mielocultivo	Aislamiento microbiológico en mielocultivo	Microorganismo aislado en mielocultivo	1= Salmonella spp 2= Salmonella typhi	Nominal.

9.2. Variable Independiente.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operatividad	Tipo de variable.
Edad	Tiempo cronológico medido en años de una persona	Fecha de nacimiento hasta la fecha de ingreso del Hospital Militar Central.	Número de Años	Cuantitativa
Profesión	Actividad laboral de las personas.	Grado militar o profesión reportada en la historia clínica de los pacientes con salmonelosis.	Nombre del grado o profesión. Posteriormente se dividirá la profesión en soldado = 0, suboficial = 1, oficial = 2 y civil = 4.	Nominal.
Lugar de Nacimiento.	Lugar geográfico donde nace una personas.	Nombre del departamento de nacimiento de una persona.	Nombre del departamento de nacimiento.	Nominal.
Procedencia	Lugar geográfico de donde proviene el paciente hasta 6 meses atrás	Nombre del lugar geográfico, vereda, municipio, ciudad de procedencia	Nombre del lugar de procedencia	Nominal.

Tiempo de evolución de la sintomatología	Tiempo cronológico medido en días del inicio de los síntomas	Número de días reportado en la historia de inicio de enfermedad actual	Número de días.	Cuantitativa
Días de estancia hospitalaria	Días hospitalizado	Fecha de egreso hospitalario menos fecha de ingreso al hospital medida en días.	Número de días.	Continua
Presión arterial sistólica	Fuerza ejercida por la sangre sobre las paredes arteriales.	Número de presión arterial sistólica consignada en historia clínica o hoja de signos vitales medida en milímetros de mercurio.	Cifra de presión arterial sistólica.	Continua
Presión arterial diastólica	Fuerza ejercida por la sangre sobre las paredes arteriales.	Número de presión arterial sistólica consignada en historia clínica o hoja de signos vitales medida en milímetros de mercurio.	Cifra de presión arterial diastólica.	Continua
Frecuencia cardiaca	Numero de latidos cardíacos por minuto.	Frecuencia cardiaca consignada en la historia o hoja de signos vitales.	Número de frecuencia cardiaca.	Continua
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto	Frecuencia respiratoria consignada en la historia clínica o hoja de signos vitales.	Número de frecuencia respiratoria	Continua
Temperatura de ingreso	Producción de calor por parte del cuerpo.	Temperatura consignada en la historia clínica de ingreso o hoja de signos vitales medida en grados centígrados.	Número de temperatura.	Continua
Glasgow al ingreso	Escala que evalúa el compromiso del estado de conciencia	Valor de la escala de glasgow realizada al ingreso consignado en la historia clínica en	Número de puntos de escala de glasgow.	Ordinal

		puntos.		
Malestar general	Presencia de malestar general	Presencia de malestar general al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Cefalea	Presencia de cefalea	Presencia de cefalea al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Anorexia	Presencia de Anorexia	Presencia de anorexia al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Escalofrío	Presencia de escalofrío	Presencia de escalofrío al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Diarrea	Presencia de diarrea	Presencia de diarrea al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Vómito	Presencia de Vómito general	Presencia de Vómito al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Lengua saburral	Evidencia de lengua saburral	Presencia de lengua saburral en la valoración inicial	1= Si 2= No	Dicotómica

Adenomegalias	Presencia de adenomegalias	Evidencia de adenomegalias al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Hepatomegalia	Presencia de Hepatomegalia	Hallazgo de hepatomegalia al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Melenas	Presencia de melenas	Presencia de melenas al momento de la consulta	1= Si 2= No	Dicotómica
Tratamiento Antibiótico instaurado	Tipo de medicamento destinado para tratamiento de salmonelosis.	Tipo de medicamento registrado en la historia clínica u hoja de medicamentos de manera sistémica oral o endovenosa	0=Ciprofloxacina 1=Ceftriaxona 3=Otros	Nominal

Se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2007 ® para la creación de la base de datos y a partir de ella se obtuvieron datos de frecuencia de las variables cualitativas y cuantitativas en el grupo de estudio.

10. PRESUPUESTO

Los presupuestos calculados para la generación del proyecto se encuentran desglosados en las siguientes tablas:

TABLAS DE PRESUPUESTO

Presupuesto global de la propuesta por fuente de financiación

RUBROS	TOTAL
Personal	6'000.000
Equipos	4'500.000
Materiales	80.000
Salidas de campo	0
Material bibliográfico	930.000
Publicaciones	0
Servicios técnicos	600.000
Viajes	0
Construcciones	0
Mantenimiento	0
Administración	0
TOTAL	12'110.000

Descripción de los gastos de personal

INVESTIGADOR PRINCIPAL	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	TOTAL
Manuel Alberto Pérez Mazorra	Médico residente Medicina Interna	Propuesta, presentación propuesta, recolección información, análisis y conclusión del proyecto	360 horas	6'000.000

Descripción y cuantificación de los equipos de su uso propio

EQUIPO	VALOR
Computador	3.000.000
Impresora	1.500.000
TOTAL	4.500.000

Materiales, suministros y bibliografía

MATERIALES	JUSTIFICACION	VALOR
Hojas (1 resma)	Apuntes salida de campo. Impresión proyecto.	10.000
Esferos	Escribir datos obtenidos en salida de campo. Apuntes.	10.000
Tablas apoyo (3 unidades)	Apuntes	15.000
Tinta de Impresión (1 cartucho)	Impresión Proyecto	35.000

Fotocopias	Instrumento	10.000
Libros	Bibliografía	800.000
Revistas	Bibliografía	100.000
Internet (20 horas)	Bibliografía. Actualización	30.000
	TOTAL	1`010.000

Servicios Técnicos

TIPO DE SERVICIO	JUSTIFICACION	VALOR
Personal archivo	Proporcionar Historia Clínicas	100.000
Estadístico	Asesoría	500.000
	TOTAL	600.000

Todos los gastos generados por el trabajo relacionados anteriormente serán cubiertos por el investigador principal a cargo del mismo.

11. RESULTADOS

Del total de cultivos registrados en el laboratorio durante el periodo descrito se encontraron 18 muestras positivas para *Salmonella*. A la totalidad de los pacientes se les realizó hemocultivo pero solo a 10 se les realizó mielocultivos. Todos los mielocultivos positivos tuvieron un hemocultivo con el mismo germen. De los aislamientos obtenidos 11 corresponden a *Salmonella spp* y 7 corresponden a *Salmonella typhi*. 12 casos fueron hombres, 6 casos fueron mujeres con una relación hombre:mujer 2:1. El paciente más joven tenía 5 días y el mayor 81 años, Promedio de edad 38 años. 8 casos (44.4%) se encontraban entre 15-44 años y 6 casos (33.3%) fueron mayores de 65 años. La tabla 1 muestra la distribución por edad de los 18 pacientes. La tabla 2 muestra los aislamientos tanto en hemo como en mielocultivos.

El tiempo de evolución de la enfermedad varió entre 1 y 35 días, con una media de 12,8 días. En 6 de los 18 pacientes se encontró uso de antibiótico empírico previo a la consulta inicial a la institución. Todos los 18 pacientes estuvieron hospitalizados, fueron dados de alta después de un promedio de siete días de hospitalización y sólo uno presentó una complicación por hemorragia gastrointestinal franca. Los pacientes adultos hospitalizados fueron tratados con ciprofloxacina intravenosa, 10 de ellos en conjunto con metronidazol. Los pacientes pediátricos recibieron ceftriaxona ajustada al peso. En 16 pacientes el diagnóstico inicial fue clínico, todos fueron confirmados por laboratorio. Los signos y síntomas de los pacientes se encuentran descritos en la tabla 3.

En ninguno de los aislamientos de *Salmonella typhi* se identificó resistencia antimicrobiana. En los aislamientos de *Salmonella spp* se encontró resistencia completa a nitrofurantoína en 1/11 (9%), resistencia parcial a ampicilina, ampicilina/sulbactam y piperacilina/tazobactam en 1/11 (9%). Y resistencia parcial a aztreonam y ceftazadime en 1/11 (9%) respectivamente.

12. DISCUSIÓN:

El cultivo del microorganismo causal sigue siendo el procedimiento de diagnóstico más eficaz ante la sospecha de salmonelosis debido a la poca especificidad de los hallazgos clínicos, muchos autores han considerado la realización de aspirado de médula ósea para cultivo como un procedimiento muy invasivo, aunque se sigue considerando el método estándar de oro para el diagnóstico de salmonelosis y se reporta como más sensible que el cultivo de sangre por la mayoría, [9,10], pero no todos, los autores [11]. Previamente se ha cuantificado el número de bacterias en la sangre y la médula ósea y se encontró que el mayor número de aislamientos de *S. typhi* de la médula ósea puede ser explicado por el mayor número de bacterias que se encuentran, que es diez veces más por el volumen de la médula ósea que por el volumen de la sangre [12]. Sin embargo, si se cultiva la suficiente cantidad de sangre puede ser posible aumentar la sensibilidad del cultivo de sangre a la de cultivo de médula ósea, evitando así la necesidad de aspiración de médula ósea.

En los resultados obtenidos en la presente revisión encontramos una concordancia de 100% en los aislamientos tanto de hemocultivos como de mielocultivos, aunque dado el número de muestra estos datos no son significativos, adicionalmente se deben tener en cuenta otros factores como el uso previo de antibióticos, lo cual puede influir en la negativización principalmente de los hemocultivos. Un dato que también hay que recalcar es que a una parte de los pacientes no se les realizó mielocultivo, lo cual no permite hacer una comparación entre los medios de cultivo que se evaluaron que permita realizar alguna recomendación, sin embargo vale la pena resaltar que todos los mielocultivos realizados fueron concordantes con los hallazgos de los hemocultivos.

Otra limitante es que no existen datos de pacientes remitidos desde otras instituciones con diagnóstico microbiológico debido a que el punto de partida para la obtención de la información fueron los aislamientos positivos para salmonella del laboratorio de la institución.

Los 7 aislamientos de *Salmonella typhi* caracterizados en este trabajo, fueron sensibles a los 10 antibióticos probados, lo cual coincide con lo reportado por el INS y confirma que los aislamientos colombianos de *S. Typhi* son sensibles a los antibióticos de uso clínico, en contraste con los reportes hechos en Asia, África y Estados Unidos. En los aislamientos de *Salmonella spp* se encontró resistencia parcial en 3 de 11 aislamientos.

Con fines de investigación se han utilizado otras pruebas dentro de las cuales están la reacción de polimerasa en cadena (PCR), las pruebas de fagotipificación y la investigación del perfil plasmídico de algunas cepas. En los estudios

epidemiológicos se usan las pruebas de fagotipificación, de susceptibilidad contra los antimicrobianos y el perfil plasmídico, las cuales han demostrado ser útiles y complementarias para el estudio de cepas aisladas de alimentos, o de aguas contaminadas, y en brotes de salmonelosis en los cuales se requiere establecer una fuente común de infección pero debido a complejidad técnica de su realización su utilidad es limitada por costos especialmente en centros de atención en nuestro medio.

El diagnóstico de la salmonelosis requiere el aislamiento del microorganismo causal en el escenario de un cuadro clínico compatible, los hemocultivos son positivos entre 40 – 80 por ciento de los pacientes dependiendo de las series y las técnicas de cultivo usadas. Los hemocultivos requieren varios días de incubación. Cultivo de heces, orina, manchas rosadas y contenido duodenal también pueden ser útiles. El coprocultivo es una prueba simple y rápida, la cual es positiva entre un 30 – 40 por ciento de los pacientes, pero es frecuentemente negativo al tiempo que la presentación clínica amerita atención médica (18).

Cuando los cultivos anteriormente citados son negativos, una importante fuente de material diagnóstico para cultivo es la médula ósea. (34) Aunque más invasivo que el cultivo de otros sitios, los datos publicados claramente soportan la realización de aspirado de médula ósea para el diagnóstico. Este test es particularmente útil en casos complicados o cuando el diagnóstico no se ha aclarado. En una serie de 44 pacientes con fiebre tifoidea, *S. typhi* fue aislado en 43 (98%) mielocultivos comparado con solo 31 (70%) de hemocultivos. 35 Los mielocultivos pueden ser positivos incluso en un 50% de pacientes posterior a uso de antibióticos hasta por 5 días. 36

El presente estudio puede servir de base para el planteamiento de estudios prospectivos en los que se evalúe a los pacientes con sospecha clínica de salmonelosis para evaluar los diferentes tipos de métodos diagnósticos existentes.

13. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores manifestamos expresamente que durante la realización del presente trabajo no existió conflicto de interés alguno que pudiera haber afectado los resultados obtenidos.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. *Bull World Health Organ.* 2004; 82:346-53.
2. Lesser CF, Miller SI. Salmonellosis. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jamenson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. Chapter 146 p.970-3.
3. Andrews WH, Hammack TS, Amaguana RM. Salmonella. In: Merker RL, editor. *Food and Drug Administration. Bacteriological Analytical Manual.* 8th ed. Gaithersburg: AOAC International; 1998.
4. Parry C. M., Hien T. T., Dougan G., White N. J., Farrar J. J. Typhoid fever. *N Engl J Med.* 2002 Nov;347:1770-82
5. Instituto Nacional de Salud. Estadísticas de la vigilancia en Salud Pública, Serotipos y Patrones de Susceptibilidad Antimicrobiana de Patógenos de Importancia en Salud Pública. *Salmonella spp*, [Consultado: agosto de 2010]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=6138>
6. Wain J, Diep TS, Van Be Bay P, Walsh AL, et al. Specimens and culture media for the laboratory diagnosis of typhoid fever. *J Infect Developing Countries* 2008; 2(6):469-474
6. Muñoz N, Agudelo CI, Realpe ME, Ovalle M, Laboratorios de Salud Pública. Vigilancia en red de la susceptibilidad antimicrobiana y de los serotipos de *Salmonella spp*, *Shigella sp* y *Vibrio cholerae*: informe de 2000-2001. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2002;7:177- 92.
7. Olive DM, Bean P. Principles and applications of methods for ADN-based typing of microbial organisms. *J Clin Microbiol.* 1999;37:1661-9.
8. House D, Bishop A, Parry CM, Dougan G, Wain J. Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14: 573-8.
9. Marcus SI, Brumell JH, Pfeifer CG, Finlay BB. Salmonella pathogenicity islands: big virulence in small packages. *Microbes Infect.* 2000 ;2:145-56.
10. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing fifteenth informational supplement, M100-S15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
11. Salve A, Pichel M, Wiesner M, Hidalgo M, Terragano R, Alvarez A, et al.

Molecular subtyping of *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from Colombia and Argentina. *Foodborne Pathog Dis.* 2006; 3:142-52.

11. Shakespeare WA, Davie D, Tonnerre C, Rubin MA, Strong M, Petti CA. Nalidixic acid-resistant *Salmonella enterica* serotype Typhi presenting as a primary psoas abscess: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol.* 2005; 43:996-8.

12. Hidalgo M, Gracia M, Ovalle MV, Wiesner M, Chávez J, Realpe ME, et al. Caracterización de los aislamientos de *Salmonella typhimurium*, asociado con un brote de intoxicación alimentaria en una localidad de Pasto, Nariño. *Inf Quinc Epidemiol Nac.* 2004; 9:81-96.

13. Farooqui BJ, Khursid M, Ashfaq MK, Khan MA. Comparative yield of *Salmonella typhi* from blood and bone marrow cultures in patients with Fever of Unknown origin. *J Clin Pathol.* 1991; 44:258-9.

14. Wain J, Bay PVB, Vinh H, et al. Quantization of bacteria in bone marrow from patients with typhoid fever: Relationship between counts and clinical features. *J Clin Microbiology.* 2001; 39:1571-6.

15. Ochiai RL *et al.* A study of typhoid fever in five Asian countries: disease burden and implications for controls. *Bull World Health Organ.* 2008 86 (4): 260-8.

16. Parry CM. Typhoid Fever. *Curr Infect Dis Rep* 6. 2004 (1):27-33.

17. Gilman, RH, Terminel, M, Levine, MM, et al. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow and rose spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet* 1975; 1:1211.

18. Hoffman, SL, Punjabi, NH, Rockhill, RC, et al. Duodenal string-capsule culture compared with bone-marrow, blood, and rectal-swab cultures for diagnosing typhoid and paratyphoid fever. *J Infect Dis* 1984; 149:157

19. Edelman R, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis.* 1986; 8 (3): 329-349.

21. Dutta S *et al.* Evaluation of new-generation serologic tests for the diagnosis of typhoid fever: data from a community-based surveillance in Calcutta, India. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; 56 (4): 359-65.

22. Gasem, M, Dolmans, WM, Isbandrio, B, et al. Culture of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* from blood and bone marrow in suspected typhoid fever. 1995: *Trop Geogr Med* 47 (4): 164-167.

23. Soewandojo E *et al.* Comparative result between bone marrow culture and blood culture in the diagnosis of typhoid fever. 1997. Third Asia-Pacific symposium on typhoid fever and other salmonellosis Abstract No. D2-3: 83.
24. Wain J *et al.* Quantitation of Bacteria in Bone Marrow from Patients with Typhoid Fever: Relationship between Counts and Clinical Features. 2001. J Clin Microbiol 39(4): 1571-6.
26. Morinigo MA *et al.* Laboratory study of several enrichment broths for the detection of *Salmonella spp.* particularly in relation to water samples. 1993. J Appl Bacteriol 74 (3): 330-335.
29. Gaviria-Ruiz MM and Cardona-Castro NM. Evaluation and comparison of different blood culture techniques for bacteriological isolation of *Salmonella typhi* and *Brucella abortus*. J Clin Microbiol. 1995. 33 (4): 868-71.
30. Saha SK, Khan WA, Saha S. Blood cultures from Bangladeshi children with septicaemia: an evaluation of conventional, lysis-direct plating and lysis-centrifugation methods. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1992. 86 (5): 554-6.
31. Wain J *et al.* Quantitation of bacteria in blood of typhoid fever patients and relationship between counts and clinical features, transmissibility, and antibiotic resistance. J Clin Microbiol. 1998. 36 (6): 1683-7.
32. Murray, P., A. Spizzo, and A. Niles, Clinical comparison of the recoveries of bloodstream pathogens in septi-check, brain heart infusion broth with saponin, septi-check tryptic soy broth, and the isolator lysis-centrifugation system. J.Clin.Microbiol., 1991. 29 (5): p. 901-905

15. ANEXOS

Tabla 1. Distribución por edad de pacientes con cultivo positivo para Salmonella.

Grupo edad (años)	Número	%
0-14	3	16.6
15-44	8	44.4
45-64	1	5.5
> 65	6	33.3
Total	18	100

Tabla 2. Resultados de hemocultivos y mielocultivos.

Edad (Años)	Género	Microorganismo aislado Hemocultivo	Microorganismo aislado mielocultivo
75	M	Salmonella spp	Salmonella spp
77	F	Salmonella spp	No realizado
1	M	Salmonella spp	No realizado
3	M	Salmonella spp	No realizado
22	F	Salmonella spp	Salmonella spp
70	M	Salmonella spp	Salmonella spp
74	M	Salmonella spp	No realizado
81	F	Salmonella spp	No realizado
42	M	Salmonella spp	Salmonella spp
67	F	Salmonella spp	Salmonella spp
53	F	Salmonella spp	Salmonella spp
19	M	Salmonella typhi	Salmonella typhi
21	M	Salmonella typhi	Salmonella typhi
18	M	Salmonella typhi	Salmonella typhi
18	F	Salmonella typhi	Salmonella typhi
26	M	Salmonella typhi	Salmonella typhi
31	M	Salmonella typhi	Salmonella typhi
5 d	M	Salmonella typhi	No realizado

Tabla 3 principales características clínicas de los pacientes con salmonelosis

Síntomas y signos	Casos: N	%
Fiebre	17	94
Malestar general	16	88
Cefalea	15	83
Anorexia	14	77
Escalofrío	12	66
Diarrea	12	66
Vómito	11	61
Lengua saburral	6	33
Adenomegalias	4	22
Hepatomegalia	4	22
Melenas	4	22
Disociación frecuencia y temperatura	1	5