



El saber de mis hijos
hará mi grandeza

UNIVERSIDAD DE SONORA

UNIDAD REGIONAL SUR

DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

**INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE *Salmonella typhi* O
MEDIANTE REACCIONES FEBRILES EN PACIENTES
PROVENIENTES DEL HOSPITAL GENERAL DEL
BAJO RÍO MAYO DE HUATABAMPO, SONORA
DURANTE EL AÑO 2012.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO**

**PRESENTAN
ADÁN XAVIER ARMENTA MENDÍVIL
JUAN ANTONIO ESCALANTE NAVARRO**

NAVOJOA, SONORA

FEBRERO DEL 2014

Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



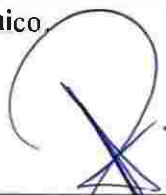
**"El saber de mis hijos
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

CARTA DE APROBACIÓN

Los miembros del jurado asignado para revisar la tesis profesional de **Adán Xavier Armenta Mendivil** y **Juan Antonio Escalante Navarro**, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el título de **Químico Biólogo Clínico**.



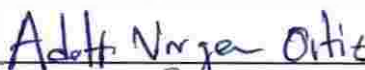
Dra. Norma Patricia Adan Bante

Directora



Q.B. Micaela Verdugo Pacheco

Asesor



Dr. Adolfo Virgen Ortiz

Asesor

M.C. Ramona Icedo García

Asesor

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

Se permite y agradece las citas breves del material contenido en este trabajo de Tesis sin permiso especial de los autores, siempre y cuando se de crédito correspondiente al autor y a la Universidad de Sonora, Unidad Regional Sur.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en este trabajo de tesis, deberá dar créditos a la Universidad de Sonora, previa aprobación escrito del manuscrito en cuestión del Director de tesis.

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke, positioned above a solid black horizontal line.

M.C. Ramona Icedo García

Jefe de Departamento de Ciencias Químico Biológicas y Agropecuarias

Dedicatorias y agradecimientos

Esta tesis que realicé con la ayuda de Juan, está dedicada para Dios por haberme dado la salud en mi vida, por haberme dado el discernimiento en las premisas y conceptos filosóficos para así comprender la ciencia, las leyes físicas y las leyes químicas que constituyen el universo, junto con los mecanismos de la vida.

También está dedicada a mis padres, Adán Armenta Chiu y María Elena Mendivil Valdez, les doy las gracias por haberme dado la vida, por siempre querer lo mejor de mí, por darme los buenos valores y guiarme en las sendas del bien. Les agradezco todo lo que me han dado y también por lo que no me han dado para así poder luchar por esos sueños y metas que tengo en la vida.

A mi abuela Oralia Valdez, a mi tía Teresa, tío Gustavo Armenta, a mi tío Socorro Armenta, a mi tía Concepción y a todos los familiares que también formaron parte fundamental en mi educación, por apoyarme en mis estudios porque ellos participaron en darme una vida mejor con mis estudios.

A mis amigos Mario, Reynaldo, Luis Ángel, Miguel Ángel, Emmanuel, Miguel Eduardo, Julio, Mario Alberto, Nayeli, Alicia y Mariana por estar siempre en los buenos y malos momentos, doy gracias a Dios por haberlos conocido. Por fin podre convivir con ustedes ahora que he terminado esta mela.

MC. Ximena, le doy mi gratitud por haber sido mi primera tutora, por siempre haberme la mejor orientación durante la universidad y aconsejarme en las materias, fue para mi una excelente tutora pero por razones muy comprensibles a su estado de salud ya no pudo continuar, aprecio y valoro lo que usted me ayudo académicamente. Dios la apremie.

Dra. Paty, estoy muy agradecido por habernos prestado su tiempo y dedicación en realizar este trabajo, gracias por el apoyo que me brindo como nueva tutora cuando era estudiante, gracias por su apoyo, muchas gracias por preocuparse de mí al no tener un tutor en la universidad, usted abrió las puertas de su corazón dándome una nueva ayuda y orientación. Gracias por su ayuda tan valiosa.

Muchas gracias a todos los profesores que han conformado desde mis inicios escolares hasta llegar aquí, porque ellos también participaron en mi formación académica, por creer en mí.

Gracias Q. Echeverria, Dr. Danilo, Dr. Virgen, Q. Imay, profesora Rosa Amelia, profesora Alma Elda, Dr. Moran, MC. Grela, Q. Micaela, MC. Ramoncita y a todos aquellos maestros que marcaron cada etapa de mi camino universitario, gracias por haber compartido sus conocimientos hacia mí y todos los alumnos, ustedes fueron los mejores que pude tener. Profesor Martín Leo, muchísimas gracias por haber hecho que me encantara la Biología, aquellos temas sobre la hipótesis de la Generación Espontánea y como Louis Pasteur refutó esa hipótesis, también cuando nos hablo del microscopio de Anton van Leeuwenhoek, y sobre todo por haber hecho interesante la Teoría de la Selección Natural de Charles Darwin, las Leyes de la Herencia de Gregor Mendel y la estructura de la molécula del DNA de Watsony Crick. Sus clases hicieron que me fascinara la ciencia, la Biología.

Un agradecimiento a Q. Adelina Mexia por poder realizar las prácticas profesionales en el hospital y poder analizar los resultados de ésta investigación. También un agradecimiento a Q. Martín Rocha, y al Epidemiólogo Dr. Juan Aguilar García por las asesorías y recomendaciones en investigación.

Gracias a Juan mi compañero de tesis, aunque muchas veces pasábamos malos momentos en la tesis pero al final podíamos coincidir en las ideas y salir adelante en la tesis. Muchísimas gracias por tu ayuda, tuve al mejor compañero para realizar éste trabajo.

Dedicatoria y agradecimientos de Adán.

Dedicatorias y agradecimientos

Dedico ésta tesis primeramente a dios por haberme permitido llegar a este punto de mi vida y haberme brindado salud para conseguir mis objetivos.

A mi padre Antonio Escalante y mi madre Trinidad Navarro que tanto amo por ser la parte fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo mantenido a través del tiempo.

A mi hermano Manuel que he compartido buenos y malos momentos, pero siempre juntos, gracias a dios.

Gracias a mi compañero de trabajo (Adán Armenia), junto a él adquirí nuevos conocimientos en la realización de ésta tesis y durante el transcurso de mi carrera.

Un agradecimiento muy especial a la Dra. Paty por haberme brindado la oportunidad de trabajar con usted, gracias también por ayudarme en la redacción de ésta tesis. Así mismo le agradezco por el apoyo emocional y profesional que me brindo; también agradezco su enorme paciencia hacia las bromas que día tras día hacía.

Dr. Danilo gracias por su motivación y ayuda en el aspecto personal y profesional, por los consejos, conocimiento y experiencias propias que me brindo antes y durante la presente tesis.

Dr. Virgen gracias por su ayuda en la elaboración del presente trabajo así como el conocimiento que compartió y los consejos que me daba antes de presentar cada seminario.

Químico Echeverría gracias por sus enseñanzas y su conocimiento brindado tanto en la tesis como en mi formación profesional.

Dr. Jesús Rosas gracias por sus asesorías y conocimientos brindados en el área de estadística, ya sabe que a mí no se me da muy bien.

Gracias a la profesora Rosa Amelia por sus experiencias personales y profesionales brindadas, así como también los consejos que me dio para animarme a presentar el examen profesional.

Gracias QB. Imay, MC. Ximena, Q. Rosas, Q. Álica Román y a todos aquellos maestros que marcaron cada etapa de mi camino universitario, y que me ayudaron en asesorías y dudas presentadas en la elaboración de la tesis.

Gracias a Ramoncita Encinas por aguantarme todos los días en el departamento y por aguantar todas las bromas que le hacía.

Gracias a mis amigos, que en ocasiones los deje plantados por encontrarme trabajando en mi tesis, finalmente termine ahora si no habrá pretextos. Por ultimo gracias a todas aquellas personas que de una u otra forma contribuyeron a la elaboración de este proyecto.

Dedicatoria y agradecimientos de Juan.

ÍNDICE

APROBACIÓN	II
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL	III
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	IV
ÍNDICE	VIII
LISTA DE TABLAS	XII
LISTA DE FIGURAS	XIII
JUSTIFICACIÓN	XV
OBJETIVOS	XVI
RESUMEN	XVII
CAPÍTULO I <i>SALMONELLA</i>	1
1.1 Clasificación Taxonómica	1
1.2 Morfología e Identificación	5
1.3 Estructura Antigénica de <i>Salmonella</i>	7
1.3.1 Antígeno O	7
1.3.2 Antígeno H	13

1.3.3 Antígeno Capsular Vi	14
1.4 Patogenia	15
1.5 Patología	22
1.5.1 Fiebre tifoidea.....	22
1.5.2 Salmonelosis gastroentéricas.....	23
1.5.3 Septicemia	26
1.5.4 Colonización asintomática.....	26
CAPÍTULO II EPIDEMIOLOGÍA.....	27
2.1 <i>Salmonella</i>	27
CAPÍTULO III DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO.....	36
3.1 Métodos Directos	36
3.1.1 Cultivo microbiológico.....	36
3.1.2 Reacción en Cadena de la Polimerasa.....	37
3.2 Métodos de Indirectos.....	38
3.2.1 Inmunofluorescencia Indirecta (IFA).....	38
3.2.2 Respuesta Antígeno-Anticuerpo (ELISA).....	38
3.2.3 Anticuerpo Aglutinantes (Reacciones Febriles).....	39
3.2.3.1 Reacción de Widal.....	39

CAPÍTULO IV MATERIAL Y MÉTODOS	42
Área de Estudio y Población de la Muestra.....	42
Preparación Previa de la Muestra Sanguínea.....	42
Extracción de muestra sanguínea.....	46
Separación de la Muestra.....	48
Reacciones Febriles.....	48
Interpretación de Controles.....	48
Interpretación de Resultados.....	49
CAPÍTULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
CONCLUSIONES	56
BIBLIOGRAFÍA	57

LISTA DE TABLAS

No	TABLAS	PÁGINA
1	Subespecies de <i>Salmonella enterica</i> .	4
2	Propiedades bioquímicas diferenciales de las subespecies de <i>Salmonella</i> .	6
3	Sintomatología más frecuente de la fiebre tifoidea.	25
4	Causas que alteran los resultados en la Reacción de Widal	41

LISTA DE FIGURAS

No	FIGURAS	PÁGINA
1	Estructuras antigénicas de las enterobacterias.	8
2	Corte transversal de placa de peyer.	18
3	Distribución geográfica mundial de la fiebre tifoidea.	29
4	Distribución de fiebre tifoidea por grupos de edades.	30
5	Incidencia de fiebre tifoidea en la República Mexicana por edades	32
6	Distribución de casos de salmonelosis del 2000 al 2008.	34
7	Hospital General del Bajo Río Mayo.	44
8	Municipios que atiende el Hospital General del Bajo Río Mayo.	45
9	Toma de muestra.	47
10	Diagrama general del método de aglutinación en placa.	50
11	Porcentaje de casos positivos en el año 2012.	54
12	Frecuencia de casos positivos de <i>Salmonella typhi</i> O.	55

JUSTIFICACIÓN

En el Estado de Sonora y en toda la república Mexicana la información estadística sobre las infecciones producidas por *Salmonella typhi* es insuficiente. A menudo el médico de primer nivel hace un diagnóstico presuntivo basándose en el cuadro clínico del paciente y los resultados del análisis clínico del laboratorio mediante las reacciones febriles y el estudio microbiológico. Diversos investigadores han sugerido la utilización de métodos específicos para la detección de *Salmonella* tales como: estudios microbiológicos, inmunofluorescencia indirecta, reacciones antígeno-anticuerpo de IgG e IgM, sin embargo, todos ellos presentan la desventaja de ser métodos de alto costo que restringen su empleo, por tal motivo, el empleo de pruebas como las reacciones febriles representan un método rápido, práctico y económico siendo una herramienta para la toma de decisión en el tratamiento profiláctico del paciente.

Objetivo General

Evaluar la incidencia y prevalencia de *Salmonella typhi* O mediante reacciones febriles en pacientes provenientes del Hospital General del Bajo Río Mayo de Huatabampo, Sonora.

Objetivos Específicos

- Determinar la presencia de *Salmonella typhi* O mediante la prueba de reacciones febriles utilizando la reacción de Widal.
- Identificar la mayor incidencia y prevalencia por sexo de enero a diciembre del 2012.
- Identificar la mayor incidencia y prevalencia por mes de enero a diciembre del 2012.

RESUMEN

La especie de *Salmonella* es una bacteria gram negativas que contienen un lipopolisacárido anclado en la pared celular llamado antígeno O. Éste lipopolisacárido es una molécula inmunodominante que es utilizada para la clasificación de serotipos y el diagnóstico de salmonelosis.

Las bacterias de la familia *Salmonella* (*enterica*, *bongori* y *subterranea*) son responsables de enfermedades febriles de origen entérico, de los que presentan síntomas y signos como fiebre, cefalea, dolores musculares, vómito, diarrea, exantema y hepatoesplenomegalia, por lo que se requieren ciertos estudios de laboratorio para el diagnóstico y la selección de tratamiento.

La *Salmonella typhi* O se presenta en nuestro país de forma endémica y epidémica. Las infecciones de *Salmonella* en Sonora se deben al consumo de alimento mal cocinado.

En el laboratorio del Hospital General del Bajo Río Mayo de Huatabampo, el análisis más utilizado para el diagnóstico de *Salmonella* son las reacciones febriles, siendo un método rápido, práctico y de bajo costo.

CAPÍTULO I *SALMONELLA*

1.1 Clasificación Taxonómica

La *Salmonella* pertenece a la familia de las *Enterobacteriaceae*. El primer aislamiento de microorganismos del grupo *Salmonella*, fue reportado en 1884 por Gaffky (*Bacterium typhosum*) y en 1886 por Salmon y Smith (*Salmonella choleraesuis*) desde entonces el desarrollo de la nomenclatura del grupo *Salmonella* ha sido muy complejo (Koneman y cols., 2001). Dentro de la especie *Salmonella* existen 3 subespecies: *enterica*, *bongori* y *subterranea*. Estas subespecies, se clasifican basándose en sus antígenos que son de 2 tipos: somáticos (O) y flagelares (H). Las diferentes combinaciones de antígenos que muestran las especies de salmonelas permiten clasificarlas en serotipos. De acuerdo al esquema de Kauffmann-White las salmonelas están constituidas por siete subespecies con más de 2400 serotipos (Brooks y cols., 2001; Koneman y cols., 2001; Soyer y cols., 2009). Cuando no se dispone de sueros específicos para los diferentes antígenos de *Salmonella* pero sí de sueros para los antígenos somáticos las salmonelas se pueden clasificar en serogrupos específicos del antígeno O, designados A, B, C1, C2, D y E (Centro Nacional de Epidemiología, 2009). De acuerdo a esta clasificación los microorganismos se agrupan de la siguiente forma: el grupo A incluye a *S. paratyphi* A; el grupo B incluye la *S. typhimurium* y la *S. bredeney*; el grupo C1 con la *S.*

choleraesuis, la *S. montevideo* y la *S. oranienburg*; el grupo C2 tiene sólo la *S. neuport*; al grupo D pertenecen la *S. typhi*, la *S. enteritidis*, la *S. dublin* y la *S. gallinarum*, finalmente en el grupo E1 se encuentran la *S. butantan*, la *S. anatum* y la *S. give*. Las cepas de estos serogrupos causan casi el 99% de las infecciones por *Salmonella* en seres humanos y en animales de sangre caliente (Brooks y cols., 2001).

La única especie de *Salmonella* con interés clínico es *Salmonella enterica*, está se subdivide en seis subespecies que se pueden diferenciarse bioquímicamente o por su combinación de antígenos somáticos y flagelares. Así mismo, cada subespecie es clasificada en función de sus respuestas serológicas distintas llamados serogrupos o serovares (Tabla 1). Tradicionalmente, los nombres de los serogrupos han sido designado de acuerdo a su origen geográfico donde el serotipo fue aislado por primera vez o del proceso infeccioso donde se aisló. Estos serotipos se nombran comenzando con letra mayúscula, las demás subespecies, al igual que *Salmonella bongori*, se designan por su fórmula antigénica (Echeita y cols., 2005).

Desde 1966, la Organización Mundial de la Salud (OMS) comenzó a denominar a los serotipos solo en subespecies I y abandono los nombres de los serotipos restantes. Por su parte, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades en Atlanta USA (CDC) emplean desde 1966 nombres para los serotipos de las subespecies II, IV y VI y *Salmonella bongori*. Las cepas desconocidas de muestras clínicas sugestivas desde el punto de vista bioquímico a *Salmonella* se confirman utilizando antisueros policlonales que contienen anticuerpos contra todos los subgrupos principales (Koneman y cols., 2001).

Tabla 1. Subespecies de *Salmonella enterica* (Koneman y cols., 2001).

S. enterica subespecie *enterica* (I): incluye la mayoría de los serogrupos y serotipos

Serogrupo 2: Paratyphi A, Parathyphi B, Stanley, Schwzrengrund y Saintpaul

Serogrupo 4: Derby, Agona, Typhimurium, Bredeney, Brandenburg, Heidelberg

Serogrupo 7: Cholerasuis, Parathyphi C, Livinstone, Montevideo, Thompson, Whirchow, Infantis, Mbandaka

Serogrupo 8: Muenchen, Newport, Hader

Serogrupo 9: Typhi (si se considera subespecie), Enteritidis, Dublín, Panamá, Gallinarum

Serogrupo 3, 10: Anatum

Serogrupo 1, 3, 19: Senftenberg

Serogrupo 11: Rubislaw

Serogrupo 13: Kedougou

S. enterica subespecie *salamae* (II)

Serogrupo 16

S. enterica subespecie *arizonae* (IIIa)

Serogrupo 18

S. enterica subespecie *diarizonae* (IIIb)

Serogrupo 21, 60 y 61

S. enterica subespecie *houtenae* (IV)

Serogrupo 43

S. enterica subespecie *indica* (VI)

Seogrupo 6 y 14

Salmonella bongori (anteriormente subespecie V), se designa exclusivamente por su fórmula antigénica

1.2 Morfología e Identificación

Las salmonelas son bacilos gram negativos de 0.7-1.5 x 2.0-5 μm (Terragno y cols., 2003) o 0.3 a 1 μm x 1.0 a 6.0 μm (Parra y cols., 2002), no son formadores de esporas, anaerobios facultativos, provistos de flagelos y crecen bien en los medios de cultivo habituales (Jurado-Jiménez y cols., 2010).

Las características bioquímicas que presentan son producción de ácido con fermentación de glucosa y a menudo gas, suelen ser lactosa y sacarosa negativo, reducen nitratos, no producen oxidasa citocromo, algunas cepas de *Salmonella typhi* producen pequeñas cantidades de H_2S . La mayoría de los serotipos de *Salmonella* no pueden ser distinguidos mediante reacciones bioquímicas y en raras excepciones son catalasa positivo (Koneman y cols., 2001). Su temperatura óptima de crecimiento es 37°C, sin embargo, se ha reportado crecimiento a temperatura bajas de 5.3 a 6.2 °C (Parra y cols., 2002), así mismo requiere de una actividad de agua (a_w) mínima de 0.93 aproximadamente. El intervalo de pH está comprendido entre los valores 6.6 a 8.2. Se multiplican bien en medios de cultivos básicos y las colonias alcanzan de 2 a 3 μm de diámetro después de 18 a 24 horas de incubación, salvo algunos serotipos que producen colonias enanas (Parra y cols., 2002). La Tabla 2 muestra las principales características bioquímicas de la especie *Salmonella* y sus subespecies. La mayoría de las serovariedades (99.8%) son aisladas del hombre y de los animales de sangre caliente pertenecen a *Salmonella enterica* subespecie *enterica* (I) y tienen propiedades bioquímicas características siendo la excepción *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* (Koneman y cols., 2001).

Tabla 2. Propiedades bioquímicas diferenciales de las subespecies de *Salmonella* (Koneman y cols., 2001).

Pruebas bioquímicas	<i>S. enterica</i> subesp. <i>enterica</i> (I)	<i>S. enterica</i> subesp. <i>salamae</i> (II)	<i>S. enterica</i> subesp. <i>arizonae</i> (IIIa)	<i>S. enterica</i> subesp. <i>diarizonae</i> (IIIb)	<i>S. enterica</i> subesp. <i>houtenae</i> (IV)	<i>S. enterica</i> subesp. <i>indica</i> (VI)	<i>S. bongori</i> (V)
Dulcita	+	+	-	-	-	d	+
ONPG	-	-	+	+	-	d	+
Malonato	-	+	+	+	-	-	-
Gelatina	-	+	+	+	+	+	-
Sorbita	+	+	+	+	+	-	+
KCN	-	-	-	-	+	-	+
L(+) tartrato	+	-	-	-	-	-	-
Mucato	+	+	+	- (70%)	-	+	+
Salicina	-	-	-	-	+	-	-
Lactosa	-	-	- (75%)	+ (75%)	-	d	-
Habitat de la mayoría de cepas	Animales de sangre caliente		Animales de sangre fría y medio ambiente				

+ 90% ó más de los resultados positivos; - 90% ó más de los resultados negativos; d: diferentes reacciones

1.3 Estructura Antigénica de *Salmonella*

Las enterobacterias poseen una compleja estructura antigénica, se han clasificado más de 150 diferentes antígenos somáticos O (lipopolisacárido) termoestables, más de 100 antígenos K (capsulares) termolábiles y más de 50 antígenos H (flagelares) que son proteínas (Brooks y cols., 2008). La *Salmonella* y *Proteus* pertenecen a la familia de las enterobacterias, por lo tanto, tienen en común algunos componentes de antígeno de la pared de celular de la bacteria. Otra bacteria con la misma propiedad antigénica es la especie *Rickettsia*. El género de *Salmonella* poseen antígenos somáticos (O) que son lipopolisacárido y antígenos flagelares (H), que se representan como proteínas, además, *S. typhi* tiene un antígeno capsular Vi (Washington cols., 2008). El antígeno O y H su nombre se debe del alemán ohne Hauch que traducido al español significa “sin movimiento” (Katime-Zúñiga, 2006). En la Figura 1, se presenta la composición antigénica de la pared celular de las enterobacterias.

1.3.1 Antígeno O

El antígeno O se encuentran en la pared más externa de la pared celular constituida de lipopolisacáridos de la célula y están compuestas por unidades repetidas de polisacáridos (Brooks y cols., 2008) el cual le permite adaptarse a su ambiente. La estructura del antígeno O es una estructura heterogénea de las bacterias gram negativas, su heterogeneidad recae en la virulencia del microorganismo y se resalta en la variabilidad entre las cepas bacterianas (Reyes y cols., 2009).

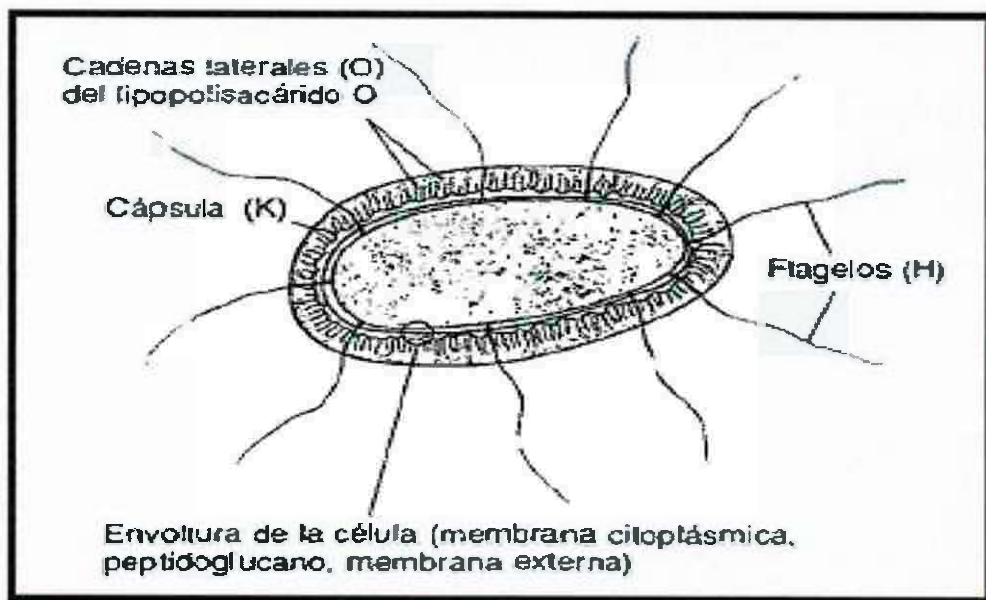


Figura 1. Estructuras antigénicas de las enterobacterias (Brooks y cols., 2008).

El antígeno es un constituyente esencial dentro de sus componentes esta una alta diversidad de polisacáridos que forma parte del lipopolisacárido (Hu y cols., 2010; Katime-Zúñiga, 2006).

El antígeno O es la parte hipervariable de la estructura del lipopolisacárido que lo constituye unidades repetidas de oligosacáridos, de dos a seis carbohidratos. Las regiones variables pueden presentar alteraciones como una modificación en la longitud de la cadena oligosacárida, cambios en su composición y cambios en la configuración química harán que la estructura antígenica sea única y variable. El lipopolisacárido es un glicoconjugado-anfipático de masa molecular de aproximadamente 10 kDa; constituye del 10 al 15% del total de las moléculas de membrana externa y representa el 75% del total de la superficie bacteriana. El lipopolisacárido presenta tres dominios diferentes:

- Lípido A, es el dominio que se ancla en la membrana y la parte hidrofóbica y endotóxica de la estructura.
- El nucleooligosacárido, su dominio conecta al lípido A con el antígeno O y se divide en núcleo interno y núcleo externo, el núcleo interno se encuentra unido al lípido A y está compuesto de monosacáridos inusuales tales como el ácido 2 ceto-3-desoxioctanoico (KDO) y el L-glicero-D-mano-heptosa, el núcleo externo se une al antígeno O y está constituido de carbohidratos comunes como hexosas y hexosaminas.

- Lipopolisacárido O: es el dominio hidrofílico e inmunodominante del lipopolisacárido, es un oligosacárido de unidades repetidas que se proyecta desde el núcleo hacia el exterior de la superficie bacteriana.

El antígeno O posee una cadena polisacárida que puede variar en su longitud, llegando hasta 40 unidades repetidas de dideoxihexosas, puede haber hasta 20 diferentes moléculas de carbohidratos para constituirlo, esos carbohidratos no son comunes en la naturaleza, son característicos de la cepa, tales carbohidratos como abequesa, colitosa, paratosa y tivelosa. El antígeno O es muy variable inter e intraespecie y las variabilidades provienen de su naturaleza, orden y unión de los distintos carbohidratos (Hu y cols., 2010).

La biogénesis del lipopolisacárido es un proceso complejo que empieza en la cara citosólica de la membrana plasmática y termina en la superficie de la célula bacteriana. Hay dos mecanismos para la biosíntesis y ensamblaje del antígeno "O": la vía dependiente del Wzy y la de los transportadores ABC.

La vía dependiente del Wzy compromete la síntesis individual de las subunidades repetidas O sobre la cara citosólica, seguido por una translocación a la cara periplasmática de la membrana citosólica. Las subunidades en el periplasma comienzan a polimerizarse y posteriormente el polisacárido se une al oligosacárido del lípido A-núcleo liberando undecaprenol fosfato (Und-PP). Esta vía, referida como dependiente de Wzy, es la vía preferencial en el antígeno O en especial de los heteropolímeros (Aquilini, 2012).

Los genes involucrados en la biosíntesis del antígeno O por la vía dependiente Wzy se encuentran generalmente en el locus rfb del cromosoma bacteriano y se clasifican en tres grupos:

1. Los genes que participan en la biosíntesis de carbohidratos de nucleótidos.
2. El grupo de genes que codifican a las glicotransferasas.
3. Los genes que intervienen en el procesamiento del antígeno O denominados wzx, Wzy y Wzz. Esta vía implica dos enzimas y una proteína: la polimerasa Wzy, la translocasa Wzx y la proteína Wzz que regula la longitud de la cadena del antígeno O.

El antígeno O es sintetizado en la cara citosólica de la membrana por la transferencia secuencial de sus respectivos precursores, los carbohidratos de nucleótidos y al lípido transportador (Und-PP). Las unidades O son polimerizadas por la proteína Wzy y transportadas por la translocasa Wzx. Además, el número de las unidades O que se unen al lípido A-núcleo es regulado por la proteína Wzz.

La proteína Wzz funciona como un reloj molecular que modula la actividad de Wzy favoreciendo la polimerización o la terminación de la cadena por la operación de la ligasa WaaL. La proteína Wzz tiene dos hélices transmembranales que se encuentran localizadas cerca de los dominios amino y carboxilo terminal, Wzz parece ser un tetrámero con sitio de oligomerización en la región media, la oligomerización es necesaria para la determinación de la longitud de la cadena y la región que participa en la unión de los monómeros, se localiza en el dominio periplasmático. El antígeno O interactúa directamente con Wzz e induce cambios en

su conformación, lo que sugiere un mecanismo molecular de Wzz para regular la longitud de la cadena. La translocación final de la molécula completa de lipopolisacárido a la superficie celular es mediada por un complejo proteico de la membrana externa Imp/Rlpb (Aquilini, 2012).

El segundo mecanismo de la expresión del lipopolisacárido son los transportadores ABC, siendo una vía predominante en la síntesis de los antígenos "O" homopolímeros. Los transportadores ABC utilizan energía del ATP para transportar las moléculas a través de la membrana. El núcleo de los transportadores ABC consiste de cuatro dominios: dos transmembranales y dos unidos a nucleótidos, que contienen secuencias conservadas involucradas en la unión e hidrólisis del ATP.

El homopolímero se sintetiza en la cara citosólica de la membrana y la prolongación del polímero es mediado por glicosiltransferasas. El polímero producido es transportado a través de la membrana citoplasmática por las proteínas transportadoras ABC y posteriormente es unido al oligosacárido del Lípido A-núcleo. Los transportadores ABC son responsables de la exportación de la gran variedad de glicoconjugados a la superficie celular y esto incluye al antígeno O (OPS).

Los transportadores ABC son proteínas transmembranales como la proteína Wzm y la proteína Wzt, que se unen a nucleótidos. El dominio N-terminal de Wzt es una proteína habitual ABC, el dominio C-terminal es un elemento estructural único que determina la especificidad del transporte de O8 y O9 O-PS. Los dominios de Wzt pueden funcionar aun cuando se expresen los polipéptidos por separados, sin

embargo, ambos son necesarios para la exportación In vitro, C-Wzt se une al O-PS para reconocer un residuo no reductor localizado en la parte terminal del polímero. Los polímeros N- y C-Wzt pueden funcionar en trans y ambos son requeridos para la función del transporte. In vitro C-WztO8 y WztO9 se unen a sus respectivos semejantes O-PS en la cadena terminal modificada, la cual es finalizada por la acción WbdD (Reyes y cols., 2009; Aquilini, 2012).

El antígeno O parece ser el principal blanco de la respuesta inmune mediada por las células fagocíticas y estimula la liberación de mediadores inflamatorios, esto es debido a la variabilidad del lipopolisacárido que afecta las propiedades de adhesión del microorganismo a la célula huésped, además tiene una importante especificidad de adaptación en la virulencia bacteriana (Reyes y cols., 2009; Hu y cols., 2010).

1.3.2 Antígeno H

Los antígenos H se encuentran sobre los flagelos, estos pueden ser desnaturalizados mediante calor o alcohol. Los determinantes de los antígenos H son la secuencia de aminoácidos en la proteína flagelar llamada flagelina (Brooks y cols., 2008). El flagelo puede llegar a ser esencial para la supervivencia de algunas bacterias, además de que estimula al sistema inmune. Algunas bacterias pueden llegar a cambiar el tipo de expresión del flagelo lo que resulta en un cambio antigénico, una de las razones por las que ocurre la modificación del flagelo es debido a la interacción de la bacteria y el hospedador (Baker y cols., 2007).

Los antígenos H son expresados por dos genes, que corresponden a la fase 1 y a la fase 2. Dentro de un solo serotipo pueden presentarse antígenos flagelares en una de dos variantes de fase 1 (designadas con letras minúsculas) y fase 2 (designada con números arábigos). Generalmente las cepas de *Salmonella* pueden expresar ambas fases, llegando a ser difásicos, sin embargo, hay salmonelas que pueden expresar solamente una fase, ya sea la fase 1 o la fase 2 (Parra y cols., 2002).

Los antígenos H se aglutinan con anticuerpos H, mayormente por IgG. Los antígenos H pueden llegar a interferir con la aglutinación por anticuerpos anti-O. La mayor parte de las enterobacterias comparten antígeno O14 de *Escherichia coli*. El polisacárido capsular tipo 2 de las klebsielas y algunos antígenos K presentan reacción cruzada con antígenos capsulares de *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis* (Brooks y cols., 2008).

1.3.3 Antígeno capsular Vi

El antígeno capsular Vi es un polisacárido que se encuentra en la superficie de la pared celular bacteriana, de las familias de las *Enterobacteriaceae*, que incluye a la *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi* C; el antígeno capsular Vi está presente en la mayoría de las cepas de *Salmonella typhi* aisladas de la sangre de los pacientes. Está constituido por la unidad repetitiva del ácido (1-4) N-acetil α -D lactosaminurónico, de tal forma que se encuentra como un homopolímero lineal O-acetilado en la posición del carbono 3.

Los grupos O-acetilo de este polisacárido suelen ser dominante en la respuesta inmune, el antígeno Vi mejora la virulencia del organismo y permite la supervivencia en la sangre; las cepas patógenas de Vi provocan fiebre entérica (Martínez y cols., 1999; WHO, 1994; Daniels y cols., 1989).

El plásmido de virulencia varía de tamaño dependiendo del serotipo: 95 kb para *Salmonella typhimurium*, 60 kb para *Salmonella enteritidis*, 80 kb para *Salmonella dublin* y entre 50 y 100 kb para *Salmonella choleraesuis*, tiene una región altamente conservada de 7.8kb, la cual es un operon compuesto por cinco genes denominados región spvRABCD (Patiño-García y cols., 2011; Daniels y cols., 1989).

1.4 Patogenia

Las infecciones por *Salmonella* empiezan con la ingestión de los microorganismos en agua o alimentos contaminados con heces de humanos portadores o enfermos, así como animales de granja, el pollo se considera un alimento de alto riesgo por sus características fisicoquímicas (pH casi neutro y alto contenido de proteínas y grasas) haciendo que se contamine fácilmente (Mercado y cols., 2012), las mascotas y animales silvestres como el ocelote pueden llegar a ser portadores (Silva-Hidalgo y cols., 2012; Ranpersad y cols., 2008; Ruiz-Flores y cols., 2008; Carrada-Bravo. 2007; Fauci y cols., 2009). Las ratas son un vector para salmonelosis y representan un serio problema ya que conviven estrechamente con aves de corral (Ruiz-Flores y cols., 2008). La dosis infectante varía de 10^3 a 10^6 unidades

formadoras de colonias (UFC). Se incrementa la susceptibilidad a padecer la infección por *Salmonella* en situaciones que disminuyen la acidez estomacal, enfermedad aclorhídrica, que ingieren antiácidos, edad menor de 12 meses, o trastornos que disminuyen la integridad intestinal como enteropatía inflamatoria, antecedentes de operaciones en vías gastrointestinales o alteración de la flora intestinal por la administración de antibióticos (Carrada-Bravo. 2007; Fauci y cols., 2009).

La supervivencia de la *Salmonella* depende de su habilidad para unirse a la membrana de las células hospedadoras mediante unas moléculas llamadas adhesinas, las adhesinas tienen una estructura que les permite reconocer moléculas en las células del hospedero llamadas receptores con una estereoquímica específica. Esta unión determina los hospederos y el organotropismo de la bacteria, además, las adhesinas tienen la capacidad de activar los linfocitos B y neutrófilos, lo que resulta en una variedad de respuestas biológicas incluyendo proliferación celular y secreción de citocinas. La interacción de un patógeno con una célula hospedera usualmente provoca la activación de caminos de señalización en la célula hospedera, ya sea de manera directa por componentes bacterianos o por estimulación de factores activadores del hospedero, como las citocinas inflamatorias. Tales activaciones pueden alterar la superficie de la célula hospedera, proveyendo así al patógeno receptores de adhesinas alternas (Figuroa-Ochoa y cols., 2005).

Los mecanismos de invasión ocurren una vez que las salmonelas llegan al intestino delgado, penetran la capa mucosa del intestino y cruzan la capas intestinales

a través de las células de micropliegues fagocíticos (M) que residen en las placas de Peyer (Fauci y cols., 2009; Navarro-Robles y cols., 2010).

En la Figura 2 se observa el corte transversal de las placas de Peyer y sus principales componentes. Las placas de Peyer ocupan predominantemente la mucosa y en menor grado la submucosa. La infección se localiza principalmente en el íleo terminal y en el intestino grueso. Las salmonelas tíficas y paratíficas normalmente invaden la circulación, mientras que las otras están limitadas a la mucosa intestinal. Algunas como la *S. dublin* y *S. panama* invaden la circulación. La bacteria se une a las células M debido a la ausencia del borde de cepillo en donde representan una puerta de entrada ideal hacia el hospedador (Figuroa-Ochoa y cols., 2005). Peculiarmente estas células transportan antígenos hasta los macrófagos subyacente para su eliminación. Las salmonelas son bacterias invasoras y enterotoxigénicas y el papel de las enteroxinas es aún discutible. 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 (Murray y cols., 2006).

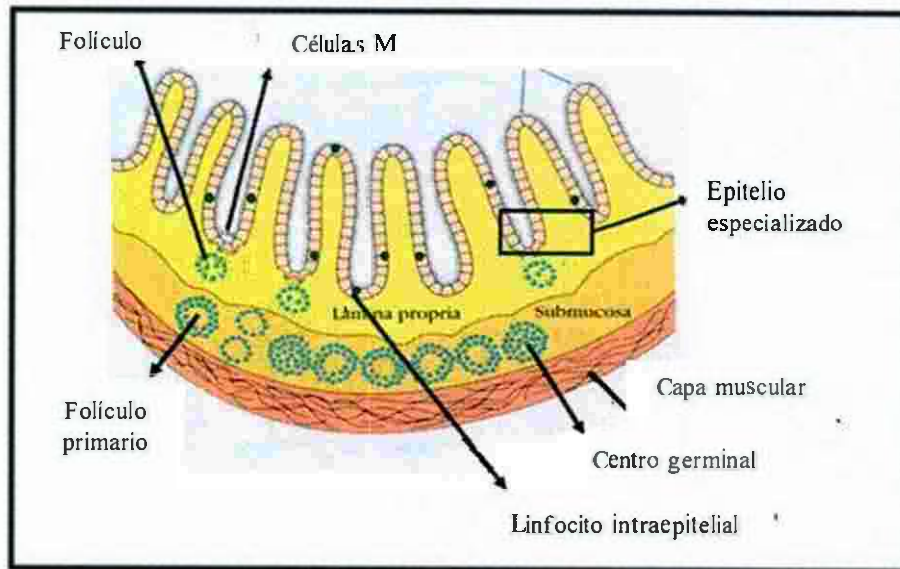


Figura 2. Corte transversal de las placas de peyer
(<http://www.ugr.es/~oncoterm/esdata/PEYERS-PATCH.html>).

La salmonelosis estimula la formación de festones en la membrana de células epiteliales normalmente no fagocíticas. Dichos festones alcanzan y engloban bacterias adherentes dentro de grandes vesículas, en un fenómeno llamado endocitosis mediada por bacterias, el cual depende de la llegada directa de proteínas de *Salmonella* al citoplasma de células epiteliales gracias a un sistema especializado de secreción bacteriana (secreción de tipo III). Esas proteínas bacterianas son las que median las alteraciones en el citoesqueleto de actina y son indispensables para la captación de la bacteria (Fauci y cols., 2009).

Se tiene conocimiento de varias proteínas efectoras de la SPI-I, involucradas en los rearrreglos del citoesqueleto: SipA, SopE, SopE2 y SopB.

- SipA es una proteína de unión hacia la actina, que inhibe la despolimerización de F-actina y activa T-plasmina, su chaperona e SicA SipE en *Salmonella entérica* serovar *Typhi*.
- SopE se comporta como un factor de cambio de guanina en las proteínas RhoGTPasas: CDC42 y Rae induciendo los festones de la membrana, que permite la internación de la salmonela, además estimula MAP cinasas (Mitogen-activated protein), Erk (quinasa reguladora por señales extracelulares), JN (quinasa terminal) y p38. Es codificada por un fago temperado defectuoso de la familia P2, localizado en el centisoma 60 del cromosoma de *Salmonella*.

- SopE2 muestra un 69% de homología con la secuencia de SopE, activa CDC42 la cual actúa con la familia de proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) para activar al complejo Arp2/3, compuesto de 7 subunidades, incluyendo dos proteínas relacionadas con actina y la proteína p41-Arc. Este complejo inicia la polimerización de actina y ramifica filamentos de actina (Figuroa-Ochoa y cols., 2005).

Después de cruzar la capa epitelial del intestino delgado, los macrófagos fagocitan a *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi*, que causan la fiebre tifoidea. Estas salmonelas sobreviven al entorno microbiano de los macrófagos por que perciben las señales ambientales que desencadenan las alteraciones en los sistemas de regulación de las bacterias fagocitadas. Por ejemplo, PhoP/PhoQ desencadena la expresión de proteínas de membrana externa y actúa como mediador de la modificación de los lipopolisacáridos, de forma que la superficie bacteriana alterada resista las actividades microbicidas y pueda alterar la señalización de las células del hospedador. Además, las salmonelas codifican un segundo sistema de secreción tipo III que en forma directa suministra proteínas bacterianas a través de la membrana de los fagosomas hacia el citoplasma de los macrófagos. Este sistema de secreción sirve para remodelar las vacuolas que contienen a la salmonela, lo que favorece la supervivencia y replicación de la bacteria.

Una vez fagocitadas, las salmonelas se diseminan por todo el cuerpo dentro de los macrófagos a través del sistema linfático y colonizan los tejidos retículo endoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de

incubación, los enfermos tienen escasos síntomas o signos o están asintomáticos (Fauci y cols., 2009). La *Salmonella* puede invadir otras líneas celulares y se considera que pueden estimular más de un camino de transducción de señales para promover su entrada a las células del hospedero (Figuroa-Ochoa y cols., 2005). Como efecto de este obstáculo en el metabolismo, las células infectadas producen citocinas que atraen a los polimorfonucleares (Parra y cols., 2002). En células HeLa y en fibroblastos de ratón B82 la bacteria estimula a la fosfolipasa C, que cataliza la escisión del fosfatidilinositol 4-5 bifosfato (PIP)₂ de membrana, generando inositol 1,4-5 trifosfato (IP₃) y diacilglicerol. IP₃ induce la liberación de Ca²⁺ almacenado en el retículo endoplasmático. El calcio y el fosfoinositol afectan proteínas de unión a actina, muchas de las cuales son recluidas en el sitio de entrada de la bacteria. El diacilglicerol junto con Ca²⁺ activan a la proteína quinasa C, el Ca²⁺ junto con la quinasa C sirven para activar otras enzimas y finalmente a efectores de transcripción. El evento involucra CDC42 y Rac1 pero no Rho. Las cicocalasinas B y D, que evitan la polimerización de los microfilamentos de actina previenen la entrada de salmonela, mientras que los inhibidores de la tirosincinasas no bloquean la entrada.

Por el contrario, la fosfolipasa C no juega un papel importante en la entrada de la salmonela a las células Henle 407, en donde la infección desencadena MAP cinasas, que a su vez activan a la fosfolipasa A₂ (PLA₂) que da como resultado la producción de ácido araquidónico, que es convertido en leucotrienos D₄ por enzimas, incluyendo 5-lipooxigenasas. Los leucotrienos D₄, directa o indirectamente activan los canales de calcio, lo que causa la entrada del catión, que trae como consecuencia

rearreglos del citoesqueleto. El aumento de calcio estimula la secreción de cloro y por lo tanto se produce diarrea, ya que el agua lo acompaña. La internación es rápida, la bacteria de salmonela se observa dentro de vacuolas en las células fagocíticas y no fagocíticas, posteriormente la superficie celular vuelve a la normalidad gracias al efecto de SptP (Figuroa-Ochoa y cols., 2005).

1.5 Patología

Las salmonelas pueden dar lugar a diferentes cuadros clínicos, desde cuadros intestinales como la enterocolitis por *Salmonella*, a la bien conocida fiebre tifoidea, pasando por bacteriemias y cuadros de infección localizada. Se tienen cuatro formas de infección por *Salmonella*: fiebre tifoidea también llamada fiebre entérica, enfermedades gastroentéricas, septicemia y colonización asintomática (Murray y cols., 2009).

1.5.1 Fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad febril aguda de origen entérico producida por la *S. typhi*. En raras ocasiones *Salmonella paratyphi* A, *paratyphi* B (*Salmonella schottmuelleri*) y *Salmonella paratyphi* C (*Salmonella birchfeltii*) pueden producir un cuadro clínico similar, aunque de menor gravedad. Estas salmonelas solo afectan al ser humano, al principio se denominó fiebre tifoidea por similitud clínica con el tífus (Jurado-Jiménez y cols., 2010).

La evolución prolongada de la enfermedad puede resultar grave y tener complicaciones propiciando hemorragias en tubo digestivo, perforación intestinal, miocarditis, encefalopatía y coagulación intravascular diseminada (Carrada-Bravo, 2007). Cuando una persona acude con fiebre y antecedentes de un viaje reciente a un país en vías de desarrollo, se debe sospechar la existencia de estas enfermedad generalizada y potencialmente letal. El periodo de incubación para *S. typhi* es de 10 a 14 días, pero varía de 3 a 21 días; es probable que la duración refleje el tamaño del inoculó y el estado inmunitario y de salud del hospedador (Brooks y cols., 2001).

El síntoma más prominente es la fiebre prolongada (38.8 a 40.5°C) y dolor abdominal, otros síntomas son cefalea intensa, malestar general, mialgia, escalofríos, diarrea o estreñimiento, tos, náuseas, vómito, hepatoesplenomegalia y leucopenia. Los signos más habituales que se pueden encontrar son: roséola, lengua saburral, bradicardia relativa, a veces estupor y epistaxis (Jurado-Jiménez y cols., 2010; Carrada-Bravo, 2007; Brooks y cols., 2001). Tabla 3.

1.5.2 Salmonelosis gastroentéricas

También denominadas salmonelosis no tifoideas, son cualquier infección producida por salmonelas distintas a la *S. typhi* y es la infección más frecuente de la salmonelosis. El cuadro clínico más frecuente relacionado con estas salmonelas es la gastroenteritis aguda, siendo también responsables de casos de bacteriemias y de

infecciones focales extra digestivas en algunas ocasiones (Jurado-Jiménez, y cols., 2010; Murray y cols., 2009).

La salmonelosis gastroentéricas puede adquirirse de múltiples reservorios animales. La transmisión se relaciona más a menudo por la ingestión de productos animales, en especial huevos, pollo, carne mal cocida y productos lácteos, así como desechos animales contaminados y alimentos preparados bajo mala higiene debido a que pueden contener fómites de heces de animales (Brooks y cols., 2001; Gil-Setas y cols., 2002).

La infección por *Salmonella* no tifoidea produce una gastroenteritis indistinguible de la producida por otros patógenos gastrointestinales, siendo la responsable de aproximadamente el 50% de los casos de toxiinfecciones alimentarias de España (Jurado-Jiménez y cols., 2010). Los síntomas son náusea, vómito, diarrea de 6 a 48 horas después de la ingestión de alimentos o agua contaminados, dolor abdominal tipo cólico y fiebre (38 a 39 °C), escalofríos, cefalea, mialgias y otros síntomas sistémicos. Los casos letales son excepcionales pero pueden ocurrir, sobretudo en pacientes ancianos ingresados en residencias geriátricas e inmunodeprimidos (Jurado-Jiménez y cols., 2010; Brooks y cols., 2001).

Tabla 3. Sintomatología más frecuente de la fiebre tifoidea (Jurado-Jiménez y cols., 2010).

Signos y Síntomas	Porcentaje de Frecuencia
Fiebre	75 al 100
Cefalea	59 al 90
Diarrea	37 al 57
Estreñimiento	10 al 79
Tos	28 al 86
Nausea y vómito	23 al 54
Anorexia	39 al 91
Dolor abdominal	19 al 39
Escalofríos	16 al 37
Hepatomegalia	15 al 75
Esplenomegalia	39 al 64
Manifestaciones neurológicas	05 al 12

1.5.3 Septicemia

Todas las especies de *Salmonella* pueden ocasionar septicemia siendo *S. choleraesuis*, *S. paratyphi* y *S. typhi* las que con más frecuencia la producen. Los pacientes pediátricos y en pacientes inmunodeprimidos son los que tienen más riesgo de septicemia.

1.5.4 Colonización asintomática

Las especies de *Salmonella* responsable de producir tifoidea y paratifoidea se mantienen por la colonización del ser humano. La colonización crónica por más de 1 año después de una enfermedad sintomática se produce del 1% al 5% de los pacientes en donde la vesícula biliar es el reservorio para la mayoría de ellos (Murray y cols., 2009).

CAPÍTULO II EPIDEMIOLOGÍA

2.1 *Salmonella*

La salmonelosis es un problema de nivel mundial. En los países industrializados se han fijado sistemas de vigilancia para conocer la estimación de la incidencia por *Salmonella* y otros patógenos que son responsables de diarreas, así como la morbilidad y mortalidad que causan en la población (Zaidi y cols., 2006). La incidencia de salmonelosis ha aumentado considerablemente en las naciones del primer mundo desde la década de los ochenta. Se calcula que al año ocurren 1,412,498 infecciones de *Salmonella* no-*typhi* en los Estados Unidos de América y 73,193 en el Reino Unido, se estima que éste patógeno sea el causante del 30% de las muertes relacionadas por el consumo de alimentos con bajo nivel de higiene (Paniagua-Contreras y cols., 2008).

La fiebre tifoidea es una infección causada por *Salmonella*, la cual es provocada por la ingestión e invasión intestinal por un serotipo específico de *Salmonella enterica*, serovar *typhi*, que produce una infección sistémica. (Zaidi y cols., 2006). Esta infección generalmente se encuentra dentro de las principales enfermedades gastrointestinales infecciosas por bacterias, además de *Escherichia coli* y *Shigella*. La infección tifoidea generalmente tiene su origen hídrico al contaminarse el agua con material fecal que contiene *S. typhi*, así mismo, los alimentos contaminados pueden ser otra fuente de infección (Cortes y cols., 2011; Pérez-Sierra y cols., 1999).

En cualquier época del año se pueden presentar las enfermedades gastrointestinales y en especial la *S. typhi*, se incrementa en la temporada de calor con mayor incidencia en primavera-verano, a partir de abril y mayo alcanzando un aumento mayor en julio y una disminución en septiembre y octubre (Hernández-Cortez y cols., 2011). Se estima que globalmente, la fiebre tifoidea infecta a 16 millones de personas y mueren 600,000 personas anualmente (Figura 3), siendo reportada por la Organización Panamericana de la Salud en 1984. Así mismo, la fiebre tifoidea fue reportada en el 2000 con una incidencia de 21, 650,974 infecciones y una mortalidad de 216,510. En la Figura 4, se muestra la distribución de fiebre tifoidea por grupos de edad y su incidencia a nivel mundial (Crump y cols., 2004). Se ha valorado que la mayor parte de la incidencia de fiebre tifoidea ocurre en países en vías de desarrollo del sudeste asiático y en África, la mayor incidencia se presenta en niños menores de 5 años quienes pueden llegar a tener un 50% de probabilidad de mortalidad, esto depende de ciertos factores como nivel socioeconómico y nutricionales; además, los ancianos son susceptibles a padecer estas infecciones (Hernández-Cortez y cols., 2011; Herran y cols., 2007; Herran y cols., 2007).

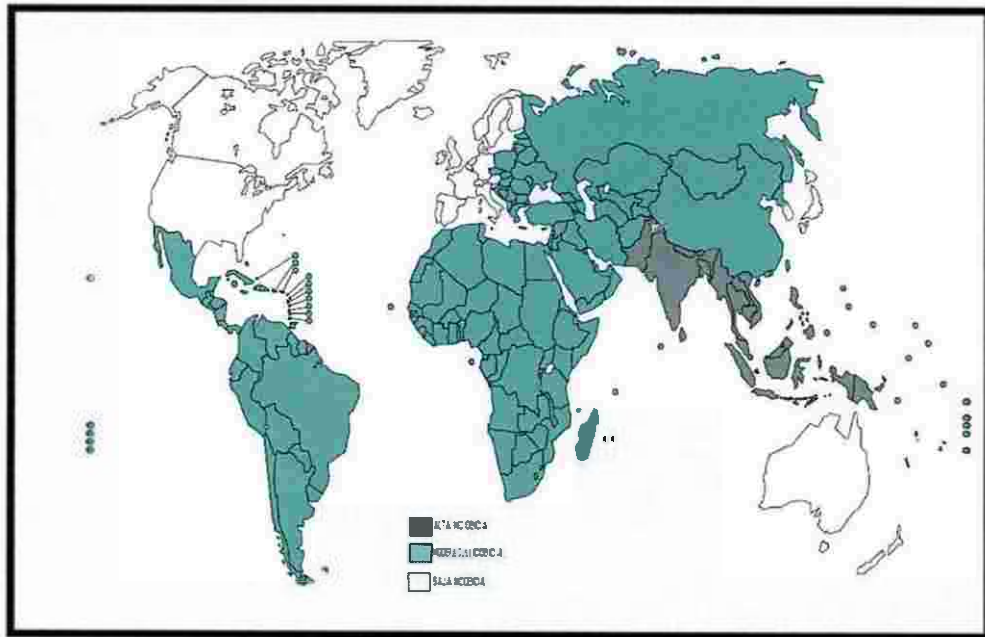


Figura 3. Distribución geográfica mundial de la fiebre tifoidea (Crump y cols., 2004).

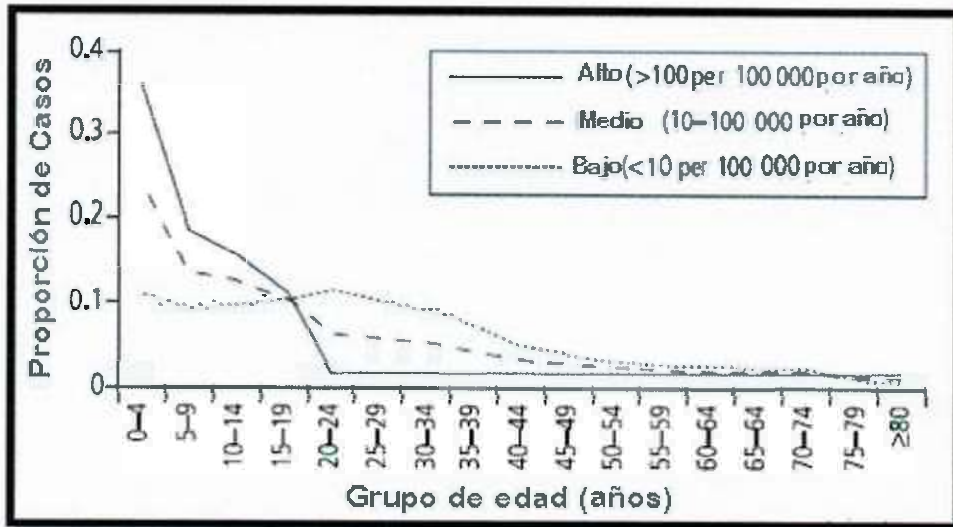


Figura 4. Distribución de fiebre tifoidea por grupos de edades (Crump y cols., 2004).

La *S. typhi* se presenta en nuestro país de manera endémica y epidémica por lo que es de suma importancia el estudio de los brotes que se presentan con la finalidad de conocer con precisión los factores de riesgo que se involucran en este padecimiento. En la Figura 5, se observa el número de casos de enfermedades gastrointestinales, el estudio se realizó en edades de cinco años y adultos de entre 25 y 44 años en la República Mexicana (Crump y cols., 2004).

Por otro lado, se reportó para el 2003 una mayor incidencia de fiebre tifoidea en los estados de Tabasco, Chiapas, Coahuila, Sinaloa y Veracruz. Los estados con menos reportes de casos fueron Durango, Hidalgo, México, San Luis Potosí y Tlaxcala. En el 2008, el mayor porcentaje de casos fue hacia las mujeres, con un 67% (Hernández-Cortes y cols., 2011). En cuanto a los serotipos de *Salmonella* más frecuentes en México son *S. typhimurium*, *S. enteritidis*, *S. derby*, *S. agona* y *S. anatum*.

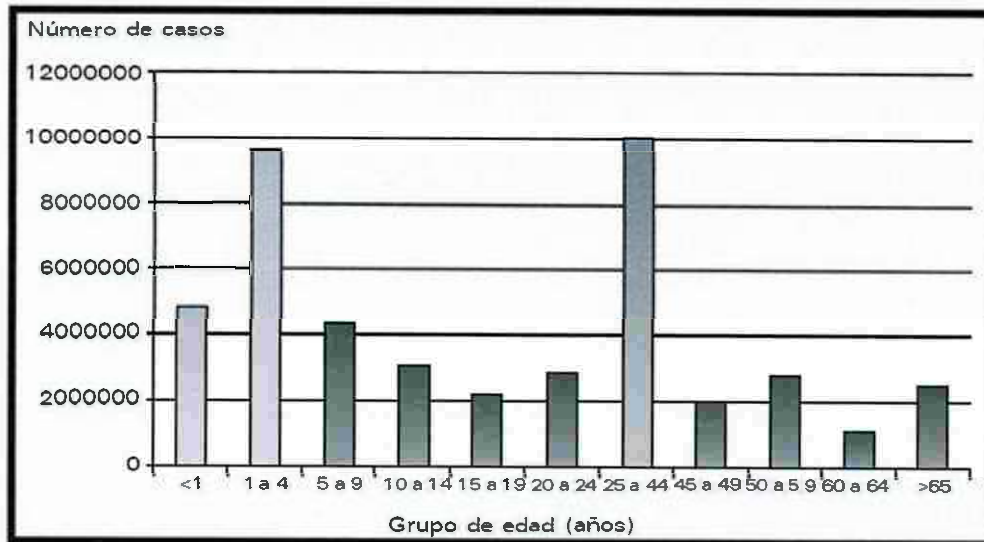


Figura 5. Incidencia de fiebre tifoidea en la República Mexicana por edades

(Hernández-Cortes y cols., 2011).

En estudios realizados en Estados Unidos se ha demostrado que los restaurantes son una fuente de infección por *Salmonella*. Otros alimentos importantes en la transmisión de *Salmonella* son la carne cruda, los embutidos y los mariscos. Para *S. typhi* las aves y el ganado son el principal vector de contaminación. Cerca del 80% de las aves están contaminadas y éstas pueden infectar a otros animales y ellos transmitirlo a los seres humanos. Así mismo, las plumas, vísceras y picos pueden ser los portadores de *S. typhi* y otras salmonelas. (Gutiérrez-Cogco y cols., 2000; Ruiz-Flores y cols. 2008; Mercado y cols., 2012; Sandoval-Godoy y cols., 2010).

En la década de los 70 y 80 la *S. typhi* ocupó el cuarto lugar en frecuencia de brotes en México. Para la década de los 90 se presentó un descenso debido a los programas de salud preventiva, tales como; hervir o clorar el agua antes de ingerirla, lavarse las manos antes de comer y después de ir al baño. Sin embargo se presentó un despunte del 2000 al 2008, para lo cual, fue necesario fortalecer los programas de salud, observándose una ligera disminución hasta el 2008 (Figura 6). Aun cuando los indicadores disminuyen los resultados siguen considerándose un problema de salud (Gutiérrez-Cogco y cols., 2000).

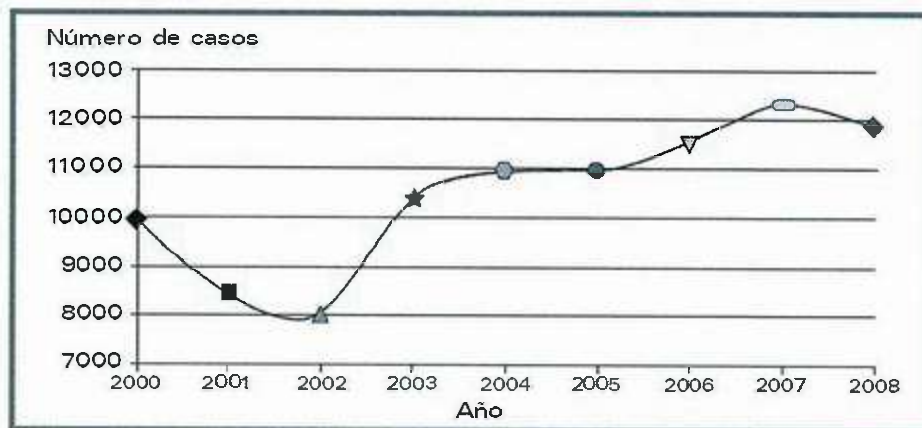


Figura 6. Distribución de casos de salmonelosis del 2000 al 2008
(Hernández-Cortes y cols., 2011).

Zaidi y cols., (2006), reportaron un estudio sobre brotes de salmonelosis causadas por alimentos contaminados, presentándose en cuatro estados de la República Mexicana, Sonora, San Luis Potosí, Michoacán y Yucatán.

La prevalencia de *Salmonella spp.*, fue mayor en los intestinos y carne de cerdo en un 42.1% y 36.4%, seguido por los intestinos y carne de res en un 20.9% y 29.9%, respectivamente, y los intestinos y carne de pollo fue de 16.9% y 21.3%, respectivamente. Estos datos fueron obtenidos al aislamiento de *Salmonella* en niños hospitalizados con diarrea y niños asintomáticos en preescolar. Se observó que los índices de contaminación de carne fueron aquellos estados con un nivel socioeconómico bajo. Yucatán fue clasificado como el más bajo, seguido por San Luis Potosí, Michoacán y Sonora fueron los estados con un nivel socioeconómico más alto de los 4 estados. Sin embargo, siendo Sonora el estado con el menor nivel de pobreza dentro de los cuatro estados del estudio, presentó un alto nivel de contaminación de carne de res y en menor medida el puerco, además, tuvo un alto índice de portadores de *Salmonella spp.* en niños. Las infecciones de *Salmonella spp.* en Sonora se deben más por la transmisión del patógeno a través de las cadenas alimenticias, en cambio, la transmisión de salmonelas en los otros estados se deben al contacto de heces fecales de animales o condiciones insalubres del agua potable (Zaidi y cols., 2008).

CAPÍTULO III DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El desarrollo de diversos métodos para el diagnóstico de *Salmonella typhi*, proporcionan ventajas en cuanto a eficiencia, sensibilidad y disminución del tiempo de detección, estos métodos pueden ser directos e indirectos. Los métodos directos son cultivo microbiológico y Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), así mismo, los indirectos son, inmunofluorescencia indirecta (IFA), respuesta antígeno-anticuerpo (ELISA) y anticuerpos aglutinantes (reacciones febriles) (Malorni y cols., 2004).

3.1 Métodos Directos

3.1.1 Cultivo microbiológico

La confirmación de los casos se realiza mediante el aislamiento de *S. typhi* ó *Salmonella paratyphi* en hemocultivos o en otros sitios estériles como mielocultivo. El hemocultivo es positivo durante la primera semana de enfermedad en el 80% de los casos, se utiliza para confirmar el agente etiológico para realizar antibiogramas para el tratamiento de elección. El mielocultivo presenta un mayor porcentaje de positividad que el anterior (90%) y no se negativiza tan rápidamente con el uso de antibióticos, sin embargo, es un examen que no se hace de rutina en los centros hospitalarios.

El coprocultivo se utiliza para búsqueda de portadores asintomáticos. Empieza a hacer positivo al final de la primera semana y con mayor frecuencia, en la segunda y tercera semana de evolución. La transmisión se mantiene persistente en las heces y orina de los enfermos, generalmente desde la primera semana de inicio de los síntomas hasta el final de la convalecencia. Alrededor de un 10% de los enfermos no tratados excretan *S. typhi* durante tres meses después del inicio de los síntomas y entre un 2 a 5% se convierten en portadores crónicos (Boletín epidemiológico, 2008). El hemocultivo es el más utilizado con una sensibilidad del 40 al 60%, existen varios factores que disminuyen la sensibilidad tales como; volumen de sangre y fase de la enfermedad (Parry y cols., 2011).

3.1.2 Reacción en Cadena de la Polimerasa

Estos métodos rápidos, por estar basados en la determinación de ácidos nucleicos, tienen la potencialidad de ser muy específicos. Tal es el caso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la técnica PCR-TR (*real time PCR*), ambas tecnologías moleculares basadas en la amplificación *in vitro* del ADN; esta última tiene la ventaja de que lleva a cabo simultáneamente los procesos de amplificación y detección en el mismo vial y que determina la cantidad de ADN sintetizado. La PCR a tiempo real es una técnica cada vez más utilizada en el laboratorio por su especificidad, su robustez y su rapidez, permitiendo la obtención de resultados en 18 horas (Malorni y cols., 2004).

3.2 Métodos de Indirectos

3.2.1 Inmunofluorescencia indirecta (IFA)

La inmunofluorescencia indirecta emplea antígenos monoclonales que han sido purificados a partir de medios de cultivo puros, estos componentes son fijados a pocillos de placas de vidrio. El suero del paciente en estudio se coloca en contacto con los antígenos, formándose la unión antígeno-anticuerpo, luego se agrega un conjugado marcado con sustancias fluorescentes. El método de inmunofluorescencia indirecta es un método con mayor especificidad y sensibilidad, sin embargo, su costo es muy elevado. Actualmente existen kits disponibles comercialmente tales como: Monoclonal Mouse anti-*Salmonella typhi* antibody (marca Biorbyt, USA), *Salmonella Typhi* Antigen Rapid Test RapiCard™ Insta Test (marca DiagnosticAutomation, USA) y *Salmonella typhi* Total Ig Dipstick (marca Scimedx, USA) (Mahajan y cols., 2006; Murray y cols., 2009).

3.2.2 Respuesta Antígeno Anticuerpo (ELISA)

El método ELISA ha sido utilizado para definir la respuesta de anticuerpos normales y la relevancia para el diagnóstico. Los antígenos usados en ELISA generalmente son los lipopolisacáridos (LPS), antígenos flagelares y los antígenos Vi (capsular). Las mediciones de ELISA de los anticuerpos LPS y anticuerpos anti-flagelar se han encontrado que son más sensibles que la reacción de Widal O y H,

pero estas pruebas tienen similares limitaciones de especificidad que ocurre con la reacción de Widal (Parry y cols., 2011).

3.2.3 Anticuerpo Aglutinantes (Reacciones febriles)

Las reacciones febriles se usan para detectar anticuerpos en el suero del paciente usando antígenos de *Salmonella*, *Brucella* y *Proteus* OX-19 (éste tiene una reacción cruzada con *Rickettsia*). Los antígenos empleados son:

- Antígeno O *Salmonella typhi*
- Antígeno H *Salmonella typhi*
- Antígeno *Paratyphi* A
- Antígeno *Paratyphi* B
- Antígeno *Brucella abortus*
- Antígeno *Proteus* OX-19

3.2.3.1 Reacción de Widal

En *Salmonella*, la reacción de Widal es un método serológico usado comúnmente en el diagnóstico de la fiebre tifoidea, entérica y ondulante; la reacción mide el título del suero contra una suspensión de microorganismos conocidos. La importancia de la aglutinación de Widal reside en ser un método serológico, rápido y barato (Katime-Zuñiga, 2006; Febriclin, Antígenos febriles). Para *Salmonella*, el método en placa es una prueba de escrutinio y debe considerarse como tal, ya que la prueba de Widal está sujeta a un gran número de variables que pueden alterar los

resultados (Kit Febriclin Antígenos febriles, marca BioRad), reacciones cruzadas con otras bacterias, parásitos, virus y hongos, pueden dar lugar a un diagnóstico erróneo a fiebre tifoidea (Katime-Zuñiga, 2006; Willke y cols., 2002; Olipoenia y cols., 2000). La Tabla 4 muestra las principales reacciones cruzadas con otras enfermedades cuyo diagnóstico puede ser falsos positivos.

Los anticuerpos contra el antígeno O aparecen luego de seis a ocho días después de haber adquirido la infección y desaparecen posteriormente entre tres y seis meses. Los anticuerpos contra el antígeno H aparecen de ocho a doce días, alcanzando títulos más elevados con respecto a los anti O y pueden persistir por más de un año. Para considerar el diagnóstico de fiebre tifoidea con un título anti O y anti H \geq 1:160-200 (Katime-Zuñiga, 2006). En Nigeria se estudiaron pacientes con hemocultivos negativos para *S. typhi*, se encontraron reacciones de Widal positivas con título es 1:40, 1:80 y 1:160 en el 85%, 12% y 3% de los casos estudiados, respectivamente. En la India, se reportó test de Widal con títulos $>$ 1:100 en el 12%, 17% y 24% de pacientes con malaria por *Plasmodium vivax*, y *Plasmodium falciparum* con bajas parasitemias y altas parasitemias respectivamente. Los falsos positivos de la reacción de Widal también han sido descritos en procesos no infecciosos, como enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico) hepatopatías crónicas. En la reacción de Widal, los resultados falsos negativos pueden atribuirse a terapia temprana con antibiótico, corticosteroides, medición temprana de anticuerpos, inmunodeficiencias adquiridas y congénitas, portadores crónico de *S. typhi* (Katime-Zuñiga, 2006).

Tabla 4. Causas que alteran los resultados en la reacción de Widal
(Jaramillo-Ramírez H. J., y cols.,2012).

Causas infecciosas	Padecimiento
Bacteriana	Salmonelosis <i>no typhi</i> (Serogrupos A-B-D) Enterobacterias (<i>P. aeruginosa</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>E. coli</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Yersenia</i>) Tuberculosis pulmonar y miliar Brucelosis Endocarditis bacteriana Rickettsiosis Tétanos
Parasitarias	Malaria Amebiasis
Virológica	Dengue VIH Hepatitis virales agudas o crónicas
Hongos	Cryptococosis
Otras	Hepatopatías crónicas Enfermedades autoinmunes Inmunización contra <i>Salmonella</i> Prueba mal realizada

CAPÍTULO IV MATERIAL Y MÉTODOS

Área de Estudio y Población de la Muestra

La presente investigación se realizó en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital General del Bajo Río Mayo de Huatabampo (Figura 7), la cual, brinda los servicios de atención en salud de los municipios de Huatabampo y Etchojoa (Figura 8). Se les realizó a 3,020 pacientes las reacciones febriles que al ser valorados clínicamente les fue solicitado la prueba, del cual, se analizaron los resultados del antígeno *Salmonella typhi* O desde el 6 de enero al 16 de diciembre del 2012.

Los criterios de inclusión fueron todos aquellos pacientes que les fueron solicitados las reacciones febriles.

Los criterios de exclusión fueron todos aquellos pacientes que no les fueron solicitados las reacciones febriles.

Preparación Previa a la Muestra Sanguínea

Las indicaciones previas para la toma de muestra sanguínea fueron: ayuno o evitar la ingestión de cualquier alimento o líquidos al menos 4 horas antes de la toma muestra. Las muestras fueron recolectadas en el horario de 7:00 a 9:00 a.m. y de

14:00 a 15:00 p.m. y todo paciente hospitalizado. Para la extracción de sangre periférica se utilizaron tubo de ensaye con tapón color rojo sin anticoagulante, previamente rotulados con el nombre completo y número de paciente.



Figura 7. Hospital General del Bajo Río Mayo.



Figura 8. Municipios que atiende el Hospital General del Bajo Río Mayo (Google Maps 2013).

Extracción de muestra sanguínea

El paciente debe tomar asiento para mayor confort, en seguida el paciente debe extender su brazo y ponerlo en una superficie fija, se le coloca un torniquete a una distancia entre 7-10 centímetros por encima del lugar donde se realizará la punción (Figura 9).

- Se realiza una búsqueda de la vena más adecuada.
- Se desinfecta la zona con alcohol.
- Se asegura la aguja en el sistema vacutainer (chaqueta) y se coloca el tubo de ensayo de tapón de color rojo (sin anticoagulante).
- Se inmoviliza la vena seleccionada colocando el pulgar bajo la zona de punción; se introduce la aguja a la vena, asegurándose que el bisel estuviera hacia arriba.
- Una vez seguro de que se puncionó la vena correctamente, con cuidado se colocan los tubos en la chaqueta vacutainer, teniendo cuidado de no traspasar la vena y lesionar al paciente.
- Por último se retira el torniquete, se retira el tubo y posteriormente se retira la aguja y al mismo tiempo se coloca una torunda y se le pide al paciente doblar el brazo por 5 minutos para evitar un hematoma.



Figura 9. Toma de muestra.

Separación de la Muestra

Las muestras se dejaron reposar durante 10 minutos hasta la formación de coágulo y separación de los componentes; posteriormente fueron centrifugados a 3500 rpm/5 minutos (Fisher Scientific modelo 225).

Reacciones Febriles

La detección de anticuerpos contra *Salmonella* y *Rickettsia* se llevó de acuerdo a las especificaciones del kit FEBRICLIN (marca BIO RAD). Se incluyeron controles positivos y negativos los cuales permitieron validar la estabilidad del kit. A continuación se describe la metodología empleada para el estudio.

- Antígeno O *Salmonella typhi* (Cat. 71030180)

Interpretación de Controles

Para el método de aglutinación rápida en placa el control positivo tiene un título mínimo 1:80 con cualquiera de los antígenos.

Control negativo. No debe mostrar aglutinación con ninguno de los antígenos.

Interpretación de Resultados

Se observa la aglutinación macroscópica y se valoran los resultados mediante los títulos mostrados en la Figura 10.

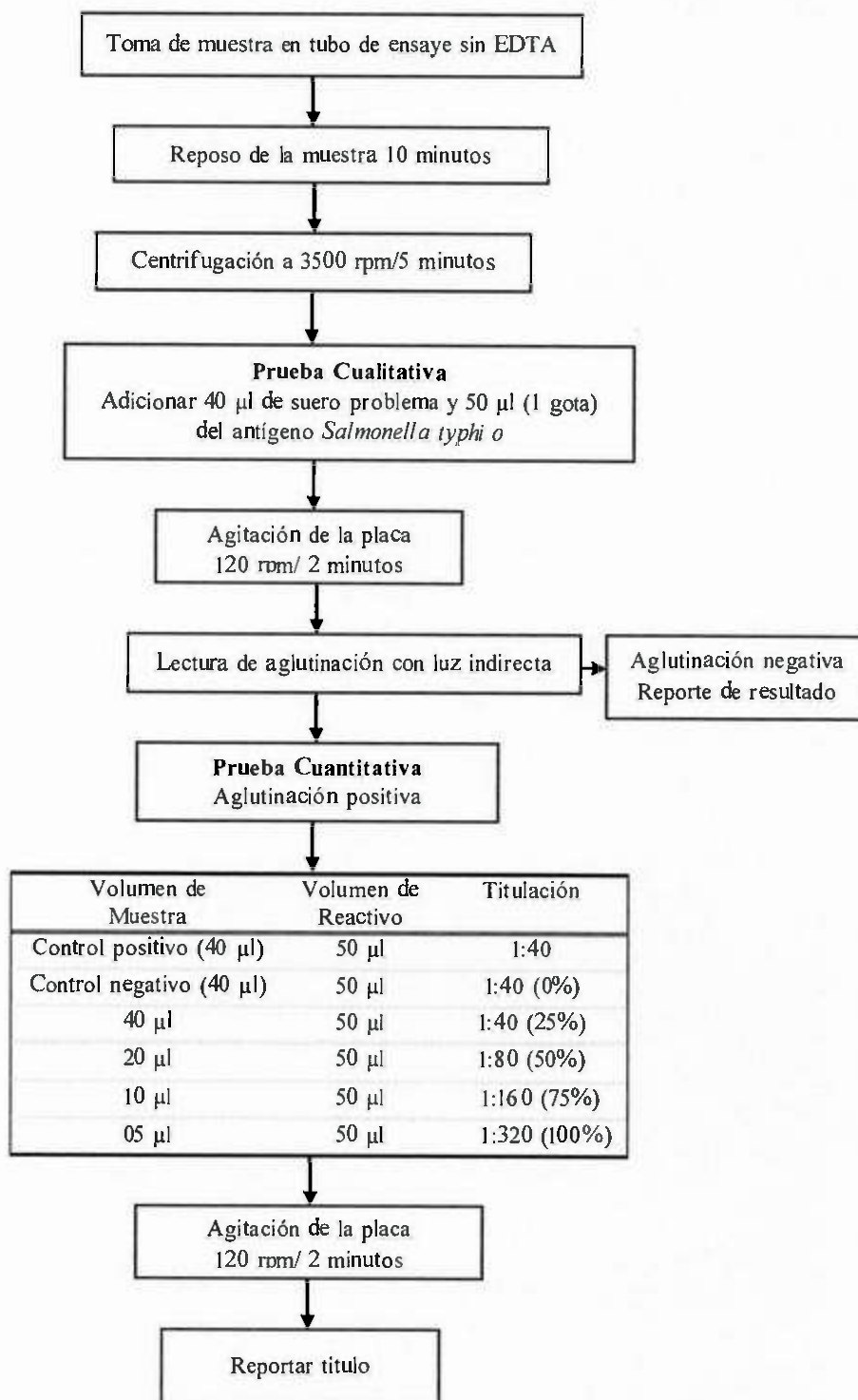


Figura 10. Diagrama general del método de aglutinación en placa

CAPITULO V RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del 6 de enero al 16 diciembre del 2012 se analizaron muestras de suero procedentes del Hospital General del Bajo Río Mayo que atiende los municipios de Huatabampo y Etchojoa Sonora. Se consideraron en el estudio a todos aquellos pacientes que les fue solicitado la prueba de reacciones febriles, en el cual, se incluye la prueba de Widal. En este estudio se consideró positivo la prueba de Widal para la detección de *Salmonella typhi* O con títulos $\geq 1:160$ (NOM-032-SSA2-2002; Carrada-Bravo, 2007; Almorgen y cols., 2012; Eremeeva y cols., 1994; Gómez-Rivera y cols. 2009).

Durante el estudio se analizaron un total de 3,020 muestras, de las cuales un 74.6% corresponden al sexo femenino (2,253/3,020) y 25.4% muestras al sexo masculino (767/3,020). De acuerdo a los resultados obtenidos, la positividad para *Salmonella typhi* O fue de 41.68% (1,259/3,020) y una negatividad del 58.32% (1,761/3,020), estos resultados son similares a los reportados en el 2009 por el Instituto de Servicios de Salud Pública del Estado de Baja California (ISESALUD) con una tasa de prevalencia del 51.6%, así mismo, reportaron para el 2007-2008 una prevalencia del 88%. En México, la notificación de casos por *Salmonella* sigue presente y 99% de los diagnósticos se realizan con reacciones de Widal y cuadro clínico; sólo 1% de los diagnósticos se realiza con cultivo (Jaramillo y cols., 2012).

La figura 11 muestra la distribución de casos positivos por género, en ella se puede observar que el sexo femenino presentó un 75.21% (947/1,259) y el sexo masculino un 24.78% (312/1,259), estos resultados son similares a los reportados por Vargas (2009)

quien reportó un 67% de casos positivos para el sexo femenino y 29.75% el sexo masculino, así mismo, Villazon y cols., (2004) reportaron una mayor frecuencia en el sexo femenino con un 63.8% en relación al masculino con un 63.2%, estos resultados se manifiestan con similar comportamiento cuando se analiza por mes. La prevalencia de casos en el sexo femenino puede ser debido a que en nuestra región las mujeres realizan compras en los mercados y también consumen alimentos en esos mismos sitios.

En la figura 12 se puede observar la incidencia de *Salmonella typhi* O en mujeres, en esta se observa dos picos con el mayor número de casos durante el año, siendo el mes de marzo con un 45.97% (114/248) y octubre con 47.86% (123/257). Además, se puede observar que el mes de junio se presentó un 14.75% (18/122) de casos positivos, ello se debe, a la disminución de solicitudes referidas por consulta externa, atendiendo al servicio intrahospitalario. Por otro lado, el comportamiento del sexo masculino presenta una tendencia homogénea, en ella se observa que los meses de febrero, septiembre y octubre presentan el mayor número de casos positivos en un intervalo de 32 a 35 pacientes. Estos resultados difieren a los reportados por otros investigadores, donde, indican que los meses con mayor número de casos positivos se presentaron en los meses de abril y mayo alcanzando un aumento en julio, y disminuyendo en septiembre y octubre (Gutiérrez-Cogco y cols., 2000; Hernández-Cortez y cols., 2011). Los resultados de la presente investigación pueden ser atribuidos a las condiciones climáticas donde prevalece por tiempos más prolongados las altas temperaturas en la región sur del estado de Sonora (Hunter, 2003; Coles y cols., 2009).

En Sonora, los reportes estadísticos debido a infecciones por *Salmonella typhi* O reportado mediante la prueba de Widal son escasos, ello se debe a que los informes que

reportan las diferentes instituciones de salud lo realizan mediante cultivo microbiológico, el cual requiere de días para obtener el resultado, es por ello, que los cultivos microbiológicos a pesar de tener un valor absoluto no son prácticos en los laboratorios de rutina y especialmente en las Instituciones de Salud, en donde, se concentra una gran población de derechohabientes con una gran demanda de solicitudes de análisis de laboratorio.

La prueba de Widal continua siendo una de las herramientas valiosas en el diagnóstico de enfermedades febriles entéricas de las diferentes Instituciones de Salud en nuestro país, debido a que los resultados obtenidos por el laboratorio de análisis clínico aportan valiosos resultados y la sintomatología presentada por el paciente coincide en la mayoría de los casos con el diagnóstico médico preestablecido. Así mismo, la prontitud con que se obtiene el resultado y la posibilidad de hacer un diagnóstico el mismo día, han hecho que los médicos utilicen este método con mayor frecuencia.

Salmonella typhi O

■ Femenino ■ Masculino

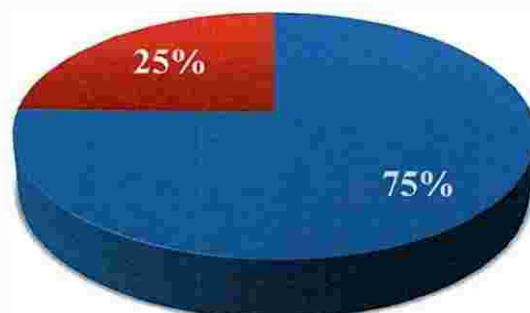


Figura 11. Porcentaje de casos positivos en el año 2012.

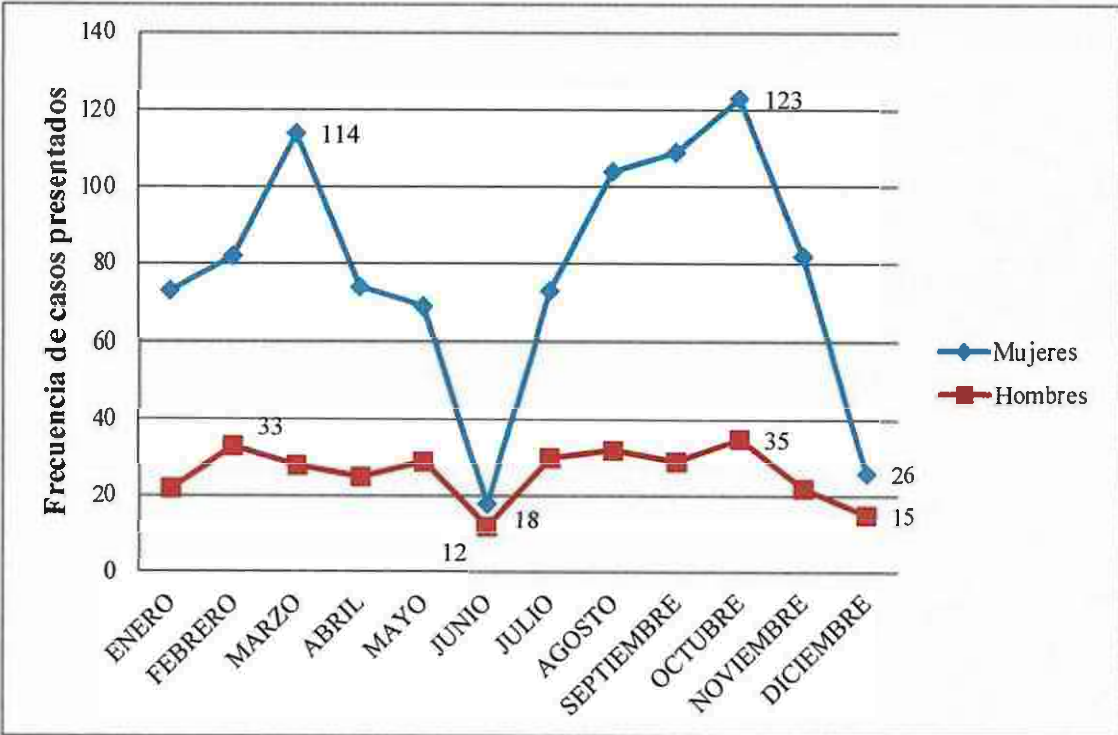


Figura 12. Frecuencia de casos positivos de *Salmonella typhi* O.

CONCLUSIONES

Del presente estudio podemos concluir:

1. La incidencia y prevalencia de anticuerpos contra *Salmonella typhi* O se presentó con mayor frecuencia en el sexo femenino en comparación al masculino, debido a que la mujer maneja principalmente los alimentos y puede ser el primer contacto con productos contaminados con la bacteria *Salmonella*.
2. La mayor incidencia por mes de casos positivos para el sexo femenino se presentó en los meses de marzo y octubre; así mismo, la mayor incidencia del sexo masculino se presentó en febrero, agosto y octubre, estos pueden deberse a las condiciones climáticas de la región sur del Estado de Sonora.
3. La prueba de Widal es solicitada frecuentemente por ser un método rápido, preciso y de bajo costo. Los resultados obtenidos son una fuente importante de información para la toma de decisiones médicas apoyándose en el cuadro clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmad N., Drew W. L., Plorde J. J. (2011). Sherris Microbiología Médica 5a Edición. Mc Graw-Hill.
- Aldana-Madrid M. L., Valdez-Hurtado S., Vargas-Valdez N. D., Salazar-López N. J., Silveira-Gramont M. I., Loarca-Piña F. G., Rodríguez-Olibarria G., Wong-Corral, Borboa-Flores J., Burgos-Hernández A (2008). Insecticide Residues in Stored Grains in Sonora, Mexico: Quantification and Toxicity Testing. Bull Environ Contam Toxicol, 80 (2), pp 93-96.
- Almofren A., Shakoor Z., Adam A. H., Galderlab M. O., Musa H. A. (2012). Modifications Influencing Widal Test Reactivity in a Novel Microplate Assay. Polish Journal of Microbiology, 61 (2), pp 137-142.
- Aquilini E. (2012). Estudio de la biosíntesis del núcleo de lipopolisacárido (LPS) en *Proteus mirabilis*. Universidad de Barcelona. pp 3-239.
- Baker S., Holt K., Whitehead S., Goodhead I., Perkins T., Stocker B., Hardy J., Dougan G. (2007). A linear plasmid truncation induces unidirectional flagellar phase change in H:Z66 positive *Salmonella typhi*. Molecular Microbiology, 66(5), pp 1207-1218.
- Bakr W. M. K., Attar L., Ashour M.S., Toukhy A. E. (2011). The dilemma of Widal test – wich brand to use? A study of four different Widal brands: a cross

sectional comparative study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 10 (7), pp 1-8.

Brooks G.F., Butel J.S., Morse S.A., (2003). *Microbiología medica de Jawetz, Melnick, y Adelberg*. Edición 17a. Editorial el Manual Moderno.

Calvin M., Kunin M. (1963). Separation, characterization, and biological significance of a common antigen in *Enterobacteriaceae*. *Markle Scholar in Medical Science*, pp 556-586.

Camacho-Rábago O., Acedo-Ruiz L. E., Moreno-Ibarra G. M., Sánchez-Mañíz R. I., Castellón-Campaña L. G., Navarro-Navarro M. (2010). Detección de *Salmonella* resistente a los antibióticos en vísceras de pollo. *BIOTecnia*, XII (1), pp 3-11.

Cardoso G., Barrero E. R., Nava M. (2008) Hepatitis tífica y hemofagocitosis. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, XXI (84), pp 129-131.

Carrada-Bravo T., (2007). Fiebre tifoidea: caso clínico, estudio epidemiológico, patogenia, diagnóstico y tratamiento., *medicina interna de México*; 23 (5), pp 447-57.

Centro nacional de epidemiología. (2009). Infecciones por *Salmonella* no tifoidea de origen humano en España. *Sistema de información microbiológica*. Años 2000-2008, 17(17), pp 193-204.

- Chart H., Ward L. R., Rowe B. (1998). An immunoblotting procedure comprising O= 9,12 and H= d antigens as an alternative to the Widal agglutination assay. *J. ClinPathol*, 51 (11), pp 854-856.
- Chiu C. H., Tang P., Chu C., Hu S., Bao Q., Yu J., Chou Y. Y., Wang H. S., Lee Y. S. (2005). The genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Choleraesuis, a highly invasive and resistant zoonotic pathogen. *Nucleic Acid Research*, 33 (5), pp 1690-1698.
- Crump J. A., Luby S. P., Mintz E. D. (2004). The global burden of typhoid fever. *Bulletin of the World Health Organization*, 82 (5), pp 346-353.
- Daniels E.M., Schneerson R., Egan W. M., Szu S. (1989). Characterization of the *Salmonella paratyphi* C Vi Polysaccharide, 57 (10), 3159-3164.
- Echeita A., Aladueña A., González-Sanz R., Díez R., De La Fuente M., Cerdán F., Arroyo M., Gutiérrez R. (2005). Análisis de las cepas de *Salmonella spp* aisladas de muestras clínicas de origen humano en España. Años 2002 y 2003. *Boletín epidemiológico semanal*, 13 (7) pp 73-84.
- Fauci A. S. Braunwald E, Kasper D. L., Hauster S. L., Longo D. L., Jameson L., Loscalzo J (2008). *Harrison – Principios de Medicina Interna*, Edición 17a. Me Graw-Hill.
- Félix-Fuentes A., Campas-Baypolo O. N., Aguilar-Apodaca M. G., Meza-Montenegro M. M. (2007) *Calidad Microbiológica del Agua de Consumo*

- Humano de Tres Comunidades Rurales del Sur de Sonora (Mexico). Revista Salud Pública y Nutrición, 8 (3).
- Félix-Fuentes A., Campas-Baypolo O. N., Aguilar-Apodacca M. G., Meza-Montenegro M. M. (2005). Calidad Sanitaria de Alimentos Disponibles al Público de Ciudad Obregón, Sonora, México. Revista Salud Pública y Nutrición, 6 (3).
- Figueroa-Ochoa I., Verdugo-Rodríguez (2005). Mecanismos Moleculares de patogenicidad de *Salmonella spp* RevLatinoamMicrobiol, 47 (1-2), 25-42.
- García-Portillo A. A. F. (2004). Hijacking of eukaryotic functions by intracelular bacterial pathogens. Iny. Microbiol, 7 (3), pp 181-191.
- Gil-Setas A., Mazón-Ramos A., Salas C.M., Urtiaga-Domínguez M., y Eugenia-Inza M. (2002). Salmonelosis no tifoidea en un área de salud de Navarra, España. Rev Esp Salud Pública 2002,76 (1), pp 49-56.
- Gutiérrez-Cogco L., Montiel-Vázquez E., Aguilera-Pérez P., González-Andrade M. C. (2000). Serotipos de *Salmonella* identificados en los servicios de salud de México. Salud Pública de México, 42 (6), pp 490-495.
- Hernández-Cortez C., Aguilera-Arreola M. G., Castro-Escarpulli G. (2011). Situación de las enfermedades gastrointestinales en México. EnfInfMicrobiol, 21 (4), pp 137-151.

- Herrán L., Flores A., de Benedetti M. E., de los Ríos R., Gotuzzo E. (2007).
Reaparición de formas graves de Tifoidea: A propósito de un caso de
Sangrado Masivo Gastrointestinal. *Rev. Gastroenterol. Perú*, 27 (1), pp 62-67.
- House, D., Wain J., Ho V. A., Diep T. S., Chinh N.T., Dougan G., White N. J., Hien
T. T. H., Farrar J. (2001). Serology of Typhoid Fever in an Area of
Endemecity and its Relevance to Diagnosis. *J. Clin. Microbiol*, 39 (3), pp
1002-1007. 119
- Hu b., Perepelov A. V., Shevelev S. D., Guo D., Senchenkova S. N., Shashkov A. S.,
Feng L., Knirel Y. A., Wang L. (2010). Structural and genetic evidence for the
close relationship between *Escherichia coli* O71 and *Salmonella enterica* O28
O-antigens. *FEMS Immunol Med Microbiol* 59 (2), pp 161-169.
- Hunter P. R. (2003). Climate change and waterborne and vector-borne disease.
Journal of Applied Microbiology, 94, 37s-46s.
- Jaramillo-Ramírez H. J., de la Peña-Celaya J. A., Núñez-Ramírez R., Rodríguez-
Lomelí M. Reacciones de Widal en Población sana de Mexicali. *Salud Pública
de México*, 54(2), pp 103-107.
- Jurado-Jiménez R., Arenas-Muñoz C., Doblas-Delgado A., Riveroy A. Torre-
Cisneros J. (2010). Fiebre tifoidea y otras infecciones por salmonelas. *Unidad
de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas*. 10 (52):3497-501.
- Katime-Zúñiga A. E. (2006). Reacción de Widal – Interpretación Clínica.
RevPanamInfectol, 8 (2), pp 40-44.

- Marloni B., Paccassoni E., Fach P., Bunge C., Martin A., Helmuth R. (2004). Diagnostic Real Time PCR for Detection of *Salmonella* in food. *Applied and Environmental Microbiology*, 70 (12); 7046-7052.
- Martínez I., Muñoz Y., Riverón L., Duarte M., Jones C., Lemercinier X., Nápoles L., Muñoz X. (1999). Caracterización físico-química del polisacárido Vi de *Salmonella typhi*. *VacciMonitor*, 8 (5), pp 6-12.
- Martínez J. C., Ochoa R. F., Estrada E. A., Riverón L., González M., Ferriol X. R., García A. M., Blanco R., Sotolongo F. T. (1999). Validación de un ELISA para la cuantificación de inmunoglobulinas séricas humanas anti polisacárido capsular de *Salmonella typhi*. *VacciMonitor*, 8 (8), pp 7-10.
- Mercado M., Ávila J., Rey M., Montoya M., Gamboa A., Carrascal A. K., Correa D. X. (2012). Brotes por *Salmonella spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Listeria monocytogenes* asociados al consumo de pollo. *Biomédica*, 32 (3), pp 375-385.
- Micoli F., Rondini S., Gavini M., Lanzilao L., Medaglini D., Saul A., Martin L. B. (2012). 2-CRMI97 Conjugates against *Salmonella paratyphi* A. *PlosOne*, 7 (11), pp 1-14.
- Nagarajan G. A., Amit-Lahiri G. K., Sankar-Allam U., Chakravorty D. (2009). Reliable Means of Diagnosis and Serovar Determination of Blood-Borne *Salmonella* Strains: Quick PCR Amplification of Unique Genomic Loci by Novel Primer Sets. *J. Clin. Microbiol*, 47 (8), pp 2435-2441.

- Norma Oficial Mexicana NOM-032-SSA2-2002, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de enfermedades transmitidas por vector.
- Olopenia L. A., King A. L. (2000). Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy. *Postgrad Med*, 76, pp 80-84.
- Olsen S. J., Puckler J., Bibb W., Thanh N.T. M., Nguyen T. M. T., Sivapalasingam S., Gupta A., Chinh N. T. , Chau N. V., Cam P. D., Mintz E. D. (2004). Evaluation of Rapid Diagnostic Test for Typhoid Fever. *J. Clin. Microbiol*, 42 (5), pp 1885-1889.
- Paniagua-Contreras G. L., Monroy-Pérez E., Vaca-Pacheco S. (2008). Prevalencia de *Salmonella spp* en diarrea de niños de una zona urbana del Estado de México. *Revista Médica del Hospital General de México*, 71 (4), pp 192-198.
- Paredes S., Norambuen C., Echavarrí S., Lasso M. (2011). Tumor cervical por *Salmonella Typhimurium* como forma de presentación clínica de SIDA en un paciente con infección por VIH. *Rev Chil Infect*, 28 (4), pp 363-368.
- Parra M., Durango J., Mattar S. (2002). Microbiología, patogénesis, epidemiología, clínica y diagnóstico de las infecciones producidas por *Salmonella.*, *MVZ-Cordoba* 7: (2), pp. 187-200.
- Parry C. M., Hoa N. T. T., Diep T. S., Wain J., Chinh N. T., Vihn H., Hien T. T., White N. J., Farrar J. J. (1999). Value of a Single-Tube Widal Test in Diagnosis of Typhoid Fever in Vietnam. *J. Clin. Microbiol*, 37 (9), pp 2882-2886.

- Parry C. M., Wijedoru L., Arjyal A., Baker S. (2011). The utility of diagnostic test for enteric fever in endemic locations. *Expert Rev. Anti Infect. Ther*, 9 (6), pp 711-725.
- Patiño-García D. F., Cardona-Castro N. M., Sánchez-Jiménez M. M. (2011). Búsqueda del plásmido de virulencia de *Salmonella* en aislamientos clínicos colombianos. *Revista CES MEDICINA*, 25 (1), pp 54-64.
- Pérez-Sierra A., Aguiar-Prieto P. (1999). Fiebre tifoidea. Caracterización epidemiológica. Situación mundial y en Cuba. *VacciMonitor*, 8 (6), pp 1-10. .
- Poujol E. R. (1996). Empleo correcto de las Reacciones Febriles (Welch-Stuart y Widal). *Revista Médica Hondureña*, 64 (1), pp 31-32.
- Rampersad J., Johnson J., Brown G., Samlal M., Ammons D. (2008). Comparison of polymerase chain reaction and bacterial culture for *Salmonella* detection in the Muscovy duck in Trinidad and Tobago. *Rev PanamSaludPublica*, 23 (4), pp 264-267.
- Reyes R. E., Ramírez-Saad H., Solís-Galicia C., Ortiz-Herrera M. Coria-Jiménez R. (2009). Mecanismos involucrados en la variabilidad del antígeno O de bacterias Gram negativas. *RevLatinoamMicrobiol*, 51(1-2), pp 32-43.
- Ruíz-Flores G., Casas F. C., Quintana-López J. A., Cedillo-Peláez C., Urquiza-Bravo O. (2008) Patogenia de *Salmonella enteritidis* FT 13a y *Salmonella enteritidis* biovar Issatsechenko en pollos de engorda. *Vet. Méx.*, 39 (2), pp 145-160.

- Sandoval-Godoy S. A., Domínguez-Ibáñez S., Cabrera-Murrieta A. (2009) De golosos y tragones están llenos los panteones: cultura y riesgo alimentario en Sonora. *Estud. Soc.* 17. 125.
- Silva-Hidalgo G., López-Moreno H. S., Ortiz-Navarrete V. F., Juárez-Barranco F., López-Valenzuela (2012). Excreción fecal de *Salmonella alban*, su aislamiento en la relación alimenticia y repercusión en el estado de salud de un ocelote (*Leopardus pardalis*) en cautiverio. *VetMex*, 43 (1), pp 59-69.
- Solano C., Sesma B., Álvarez M., Dorransorro I., Díaz R., Urdaneta E., Gamazo C. (1999). Diferenciación de cepas virulentas de *Salmonella enteritidis* aplicación al diagnóstico clínico y al control sanitario. *ANALES Sis San Navarra*, 22 (3), pp 103-111.
- Soyer Y., Orsi R. H., Rodríguez-Rivera L. D., Sun Q., Wiedmann M. (2009). Genome wide evolutionary analyses reveal serotype specific patterns of positive selection in selected *Salmonella* serotypes. *BMC Evolutionary Biology*, 9, pp 264-272.
- Vargas M. M. R. (2009). Paratifoideas y otras salmonelosis. *Vigilancia epidemiológica*; 40, pp 1-3.
- Winn W.C., Allen D.S., Janda W.M., Koneman E.W., Procop G.W., Scherenckenberger P.C., Woods G.L. (2008). *Koneman Diagnostico Microbiológico*. Edición 6a. Editorial Médica Panamericana, S.A.

- Willke A., Ergonul O., Bayar B. (2002). Widal Test in Diagnosis of Typhoid Fever in Turkey. *Clin. Diagn. Lab. Immunol*, 9 (4), pp 938-941.
- Zaidi M. B López-Macías C., Calva E. (2006). Estudios mexicanos sobre *Salmonella*: epidemiología, vacunas y biología molecular. *Rev Latinoam Microbiol*, 48 (2), pp 121-125.