

# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Original breve

### Fiebre entérica en Madrid. Una revisión de los últimos 30 años

Alfonso Cabello <sup>a,\*</sup>, Juan Francisco Bayona <sup>b</sup>, Ricardo Fernández-Roblas <sup>a</sup>,  
Manuel Fernández-Guerrero <sup>a</sup>, José Manuel Ramos <sup>c</sup> y Miguel de Górgolas <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Toledo, Toledo, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 3 de octubre de 2012

Aceptado el 30 de noviembre de 2012

On-line el 12 de febrero de 2013

##### Palabras clave:

Fiebre entérica

*Salmonella enterica* Typhi

*Salmonella enterica* Paratyphi

España

Epidemiología

Inmigración

#### R E S U M E N

**Introducción:** Análisis epidemiológico de la fiebre entérica en Madrid en las últimas décadas.

**Material y métodos:** Revisión retrospectiva de casos de fiebre tifoidea y paratifoidea estudiados en la Fundación Jiménez Díaz (Madrid) entre los años 1980 y 2010, comparando 2 períodos similares en el tiempo (P1: 1980-1993; P2: 1994-2010).

**Resultados:** Se confirmaron 61 casos de fiebre entérica: 51 (84%) fueron fiebre tifoidea y 10 paratifoidea. Cuarenta y cinco pacientes eran autóctonos (40 pertenecientes al P1) y 16 importados (15 pacientes en el P2; 11 de ellos del subcontinente indio).

**Conclusión:** La fiebre entérica debe estar presente en el diagnóstico diferencial de la fiebre persistente sin foco claro en inmigrantes, principalmente del subcontinente indio, y viajeros provenientes de zonas endémicas.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Enteric fever in Madrid. A review of the last 30 years

#### A B S T R A C T

**Background:** Our aim is analyze the epidemiological factors of enteric fever in Madrid (Spain) over the last 30 years.

**Material and methods:** A retrospective review was conducted on cases of typhoid and paratyphoid fever studied in the Fundación Jiménez Díaz (Madrid) between 1980 and 2010. Two similar periods in time were studied (P1: 1980-1993; P2: 1994-2010).

**Results:** There was a total of 61 confirmed cases of enteric fever: 51 (84%) were typhoid and 10 were paratyphoid: 45 patients were native Spanish (40 belonging to P1) and 16 were immigrants (15 in P2, with 11 of them coming from the Indian sub-continent).

**Conclusion:** Enteric fever must be present in the differential diagnosis of persistent fever without clear focus in immigrants, mainly from the Indian subcontinent, and travelers from endemic areas.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La fiebre entérica es una infección sistémica producida por *Salmonella enterica* serovar Typhi y *S. enterica* serovar Paratyphi<sup>1</sup>. El reservorio de *S. enterica* serovar Typhi y *S. enterica* serovar Paratyphi A, B y C se encuentra principalmente en humanos y en grandes primates<sup>2,3</sup>. Las características clínicas de la enfermedad producidas por *S. enterica* serovar Typhi y *S. enterica* serovar

Paratyphi son indistinguibles; por lo tanto, ambas están incluidas dentro del término fiebre entérica, fiebre tifoidea o fiebre tifoparatífica<sup>4,5</sup>.

La fiebre entérica fue una enfermedad devastadora durante las últimas décadas del siglo XIX y primeras del siglo XX en Estados Unidos y en Europa<sup>6</sup>. Las mejoras en la higiene y en las condiciones sanitarias redujeron drásticamente su incidencia<sup>7</sup>. Sin embargo, en entornos con recursos limitados, sin el control adecuado de aguas residuales, su incidencia y prevalencia siguen siendo muy altas<sup>8</sup>. La OMS estima la existencia de más de 27 millones de nuevos casos al año en todo el mundo, con alrededor de 200.000 muertes<sup>9</sup>. Los viajes y la inmigración durante los últimos 15 años han facilitado el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [acabello@fjd.es](mailto:acabello@fjd.es) (A. Cabello).

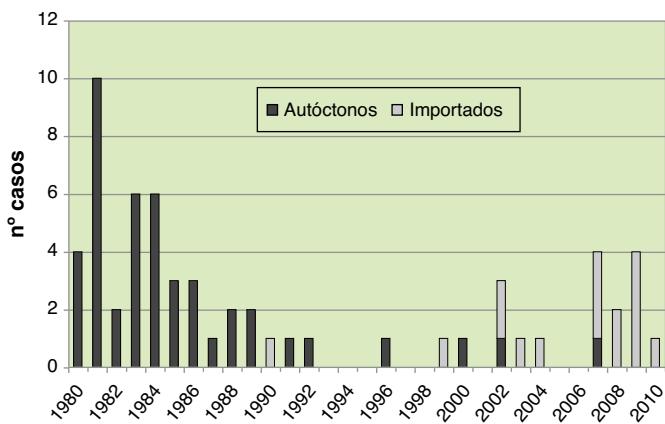


Figura 1. Número de casos de fiebre entérica durante el periodo de estudio.

resurgimiento de esta enfermedad en las zonas urbanas de Madrid (España). El objetivo de este estudio es describir los cambios epidemiológicos, microbiológicos y clínicos de fiebre entérica en un Hospital Universitario de Madrid.

## Material y métodos

Se revisaron los casos de fiebre entérica diagnosticados en la Fundación Jiménez Díaz durante un periodo de 30 años desde 1980 hasta 2010. La Fundación Jiménez Díaz es un hospital universitario de referencia en Madrid, donde se atiende a una población de 400.000 habitantes, con unos 29.000 ingresos al año. Todos los casos de fiebre entérica fueron diagnosticados microbiológicamente por medio de hemocultivos y/o coprocultivos. Se recogieron muestras para hemocultivo que se procesaron en medios habituales aerobios y anaerobios. Las muestras de coprocultivo se recogieron en medio de transporte *cary-blair* y se sembraron en medios específicos para enterobacterias patógenas según técnicas estándar. Se registraron igualmente los datos clínicos, epidemiológicos, analíticos y terapéuticos. Los casos se definieron como autóctonos cuando no hubo antecedentes de viaje a una zona endémica. Los casos importados fueron los que tuvieron lugar en viajeros e inmigrantes de países endémicos con una estancia reciente en dicho país (<2 meses). El estudio se dividió en 2 periodos: P1, desde 1980 hasta 1993, y P2, desde 1994 hasta 2010.

Se utilizaron la prueba exacta de Fisher y la de Chi-cuadrado para asociación lineal, y la prueba de Kruskal-Wallis para las comparaciones. Un valor de  $p < 0,005$  fue considerado significativo. La odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se calculó para medir asociaciones durante el periodo de estudio.

## Resultados

Se registraron 61 casos de fiebre entérica durante el periodo del estudio (fig. 1). Se identificaron 41 (67,2%) casos durante el primer periodo (P1), y 20 (32,8%) en el segundo (P2). Cuarenta y cinco casos fueron autóctonos, y la mayoría de ellos (40 pacientes, 88,9%) se produjeron durante los primeros 15 años del estudio. Diecisésis casos fueron importados y 15 (93,8%) de ellos ocurrieron durante los últimos 15 años del estudio ( $p < 0,001$ ) (OR: 120; IC 95%: 13-1,113). Los casos importados se produjeron en inmigrantes del subcontinente indio (11 pacientes), América del Sur (2) y África Subsahariana (1), y 2 viajeros españoles (a la India y a Guinea Ecuatorial). La principal área geográfica de adquisición de la infección fue el subcontinente indio (75%).

El 84% de los casos fueron producidos por *S. enterica* serovar Typhi y el 16%, por *S. enterica* serovar Paratyphi A. Los hemocultivos

fueron positivos en el 90% de los casos y los cultivos de heces, en el 25%. La frecuencia de *S. enterica* serovar Paratyphi A aumentó durante el periodo de estudio, pasando del 2,4% (1/41) en los primeros 15 años al 45% (9/20) en los últimos 15 años (OR: 32,7; IC 95%: 3,7-290) ( $p < 0,001$ ). No se observaron casos de *S. enterica* serovar Paratyphi B o C.

No se observaron diferencias significativas tanto en las manifestaciones clínicas como en los datos de laboratorio analizados durante el periodo de estudio (tabla 1). Cinco pacientes presentaron complicaciones clínicas, siendo las más importantes shock séptico (3 pacientes), perforación intestinal y rectorragia (1) y neumonía (1). Todos los pacientes se recuperaron después del tratamiento. Durante los primeros 15 años del estudio los pacientes fueron tratados con cloranfenicol (30-50 mg/kg/día) (24%) y ampicilina (1 g/6-8 h) o amoxicilina (1 g/8 h) (36%), y durante el segundo periodo con cefalosporinas de tercera generación (2 g/8-24 h) y fluoroquinolonas (500 mg/12-24 h) (16%), con similares resultados clínicos. La duración media del tratamiento fue de 15 días (intervalo, 7-21 días) y la media de defervescencia se produjo a los 4 días (intervalo, 1-13 días) después del inicio del tratamiento. Tres pacientes presentaron cepas de *S. enterica* serovar Typhi resistentes. Dos de ellos fueron resistentes a la ampicilina y el cotrimoxazol (uno fue tratado con una cefalosporina de tercera generación y el otro con una fluoroquinolona), y uno al ácido nalidíxico (tratado con una cefalosporina de tercera generación). Los 3 casos de resistencia ocurrieron en los últimos 15 años del estudio ( $p = 0,03$ ), perteneciendo a inmigrantes procedentes del subcontinente indio (2 de India y uno de Pakistán).

## Discusión

En España, y concretamente en Madrid, la fiebre entérica estuvo presente hasta el comienzo de la década de los ochenta<sup>10</sup>, pero actualmente es una enfermedad poco frecuente en nuestro entorno, al igual que en otros países desarrollados. Sin embargo, en los últimos años, el número creciente de inmigrantes procedentes de los países en desarrollo y de españoles que viajan a zonas endémicas está cambiando la epidemiología en nuestro medio.

Las principales áreas geográficas en vías de desarrollo originarias de los flujos migratorios que acuden a España son América Latina, África del Norte, África Subsahariana y Asia. El número de inmigrantes procedentes del subcontinente indio es muy bajo en España, en comparación con otros países desarrollados. Sin embargo, a pesar de que el subcontinente indio se ha convertido en el principal lugar de origen de los casos actuales, la población de América del Sur sigue siendo el principal colectivo de inmigrantes en España<sup>11</sup>.

La frecuencia de *S. enterica* serovar Paratyphi A ha aumentado durante los últimos 15 años del estudio. Es posible que, al menos en los viajeros, la falta de eficacia de las vacunas contra *S. enterica* serovar Paratyphi A pueda estar asociada con este aumento<sup>12</sup>.

Los niveles de resistencia en nuestro estudio fueron bajos, a pesar de lo publicado por otros autores, y todos los casos se dieron durante el segundo periodo (P2). Todos los aislados fueron sensibles al ciprofloxacino y a la ceftriaxona, siendo ambos fármacos de elección. La azitromicina sería una buena alternativa en caso de resistencia<sup>13</sup>.

En conclusión, la epidemiología de la fiebre tifoidea ha cambiado durante los últimos 30 años. Actualmente la fiebre entérica debe estar presente en el diagnóstico diferencial de la fiebre persistente sin foco claro en inmigrantes, principalmente del subcontinente indio, y viajeros provenientes de zonas endémicas. Los afectados deben beneficiarse de una sospecha clínica precoz y la instauración de un tratamiento empírico apropiado, antes incluso de disponer de los cultivos microbiológicos.

**Tabla 1**

Epidemiología, manifestaciones clínicas y tratamiento de la fiebre entérica durante el periodo de estudio

	Total (n=61)	1980-1994 (n=41)	1995-2010 (n=20)	p
<b>Epidemiología</b>				
Género, varón	28	17	11	0,4141
Edad (media)	26,8	26,3	27,8	
Casos importados	16	1	15	<0,0001
Casos autóctonos	45	40	5	<0,0001
<b>Microbiología</b>				
Serotipo <sup>a</sup>				
Typhi	51	40	11	
Paratyphi A	10	1	9	<0,0001
Resistencia <sup>b</sup>	3	0	3	0,03
Aislamiento				
Hemocultivos	55	36	19	0,6535
Coprocultivo	14	13	1	0,0237
Ambos	8	8	0	0,0443
<b>Tratamiento</b>				
Duración media tratamiento, (días)	15,06 (7-21)	15,47 (13-21)	14,24 (7-15)	
Media de defervescencia, (días)	4,25 (1-13)	3,93 (1-5)	5,37 (3-13)	
Ampicilina	22	18	4	0,0912
Cloranfenicol	17	17	0	0,0005
Quinolonas	10	2	8	0,0012
Cefalosporinas	10	2	8	0,0012

Los datos son número de casos (no %), a menos que se indique lo contrario.

<sup>a</sup> No se aisló ninguna cepa de *Salmonella enterica* serovar Paratyphi B.C.<sup>b</sup> Resistencia a la ampicilina, al cotrimoxazol o al ácido nalidíxico.

## Conflictode intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Crump JA, Mintz ED. Global trends in typhoid and paratyphoid fever. Clin Infect Dis. 2010;50:241-6.
- Rizzo C, Santantonio M, Coscia MF, Monno R, de Vito D, Rizzo G. Typhoid fever in Italy, 2000-2006. J Infect Dev Ctries. 2008;2:466-8.
- Santos RL, Zhang S, Tsolis RM, Kingsley RA, Adams LG, Bäumler AJ. Animal models of *Salmonella* infections: enteritis versus typhoid fever. Microbes Infect. 2001;3:1335-44.
- Parry CM, Hien TT, Dougan G, White NJ, Farrar JJ. Typhoid fever. N Eng J Med. 2002;347:1770-82.
- Basnyat B, Maskey AP, Zimmerman MD, Murdoch DR. Enteric (typhoid) fever in travelers. Clin Infect Dis. 2005;41:1467-72.
- Lynch MF, Blanton EM, Bulens S, Polyak C, Vojdani J, Stevenson J, et al. Typhoid fever in the United States, 1999-2006. JAMA. 2009;302:859-65.
- Kothari A, Pruthi A, Chugh TD. The burden of enteric fever. J Infect Dev Ctries. 2008;2:253-9.
- Bhutta ZA. Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. BMJ. 2006;333:78-82.
- Crump JA, Luby SP, Mintz ED. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ. 2004;82:346-53.
- Pérez-Trallero E, Urbieta M, Ribas F, Buil C, Cilla G. Incidence of typhoid fever in our environment. Analysis in Guipúzcoa. An Med Interna. 1992;9: 225-8.
- Encuesta Nacional de Inmigrantes. Resultados a nivel nacional. Año 2007. Resultados por comunidad autónoma. Año 2007. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/p319/a2007/p02/l0/&file=04006.px&type=pcaxis&l=0>
- Fangtham M, Wilde H. Emergence of *Salmonella paratyphi* A as a major cause of enteric fever: need for early detection, preventive measures, and effective vaccines. J Travel Med. 2008;15:344-50.
- Threlfall EJ, de Pinna E, Day M, Lawrence J, Jones J. Alternatives to ciprofloxacin use for enteric fever, United Kingdom. Emerg Infect Dis. 2008;14:860-1.