

Alerta Epidemiológica

Salmonella entérica serovar Typhi haplotipo H58

10 de octubre de 2018

Ante la aparición de infecciones por *Salmonella serovar Typhi* haplotipo H58 con resistencia extendida a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación en África y Sureste Asiático, la Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros fortalecer la vigilancia y la capacidad de diagnóstico de laboratorio con el objetivo de favorecer la detección temprana de casos de fiebre tifoidea con resistencia extendida, proporcionar el tratamiento adecuado e identificar la fuente de infección.

Antecedentes

La fiebre tifoidea, causada por *Salmonella entérica* serovariedad Typhi, es una enfermedad sistémica cuyo cuadro clínico varía desde una infección subclínica o leve hasta un cuadro grave con complicaciones. Se estima que la tasa de enfermedad para *S. Typhi* en las Américas es de 10 por 100.000 habitantes (2-32; IC de 95%) y la mortalidad de 0,07 (0,01-0,2; IC de 95%) por 100.000 habitantes.

La gravedad de la infección por *S. Typhi* depende de factores como virulencia de la cepa, magnitud del inóculo ingerido, lapso transcurrido hasta recibir tratamiento adecuado, edad y antecedentes de vacunación. La tasa de letalidad varía entre 1% a 4% en pacientes que recibieron tratamiento adecuado y puede alcanzar hasta 10%-20% en los casos no tratados o en aquellos en que el esquema de tratamiento no fue el apropiado.

Los cuadros de enfermedad aguda o leve, incluso la subclínica, pueden ir seguidos por el estado de portador en el cual el huésped puede excretar *S. Typhi* por periodos de tiempo prolongados. El ser humano es el único reservorio de *S. Typhi*. La fiebre tifoidea se transmite por ingestión de alimentos y de agua contaminada con heces u orina de enfermos o portadores por lo que el riesgo de transmisión aumenta en poblaciones sin acceso a agua potable y adecuado saneamiento básico. Los niños son los más afectados por fiebre tifoidea y la mayor incidencia se observa en el grupo de 5 a menores de 15 años.

Las fluoroquinolonas constituyen el tratamiento de elección en los adultos. La rápida aparición de resistencia a este antimicrobiano puede cambiar el tratamiento empírico, tal como fuera documentado durante los brotes de *S. Typhi* haplotipo H58, donde se utilizó cefalosporinas de tercera generación debido a la resistencia a fluoroquinolonas con la consecuente selección de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido. El cada vez más complejo patrón de resistencia detectado hace indispensable efectuar pruebas de sensibilidad de todos los aislados para conocer el patrón local de resistencia y seleccionar el tratamiento adecuado.

La aparición de cepas de *S. Typhi* con resistencia extendida, es decir, resistencia a antimicrobianos de primera línea (ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol) y a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación) asociados con el haplotipo conocido como H58, es causa de preocupación. En efecto, desde noviembre de 2006 se registra en Pakistán un brote por *S. Typhi* con resistencia extendida, haplotipo H58. La circulación de esta cepa con resistencia extendida plantea un riesgo para la salud pública debido a la reducción de antimicrobianos disponibles para el tratamiento de la fiebre tifoidea. Hasta la fecha, se ha identificado a un solo antimicrobiano oral restante, la azitromicina, como opción de tratamiento para esta cepa con resistencia extendida.

Resumen de la situación en las Américas

En 2018 **Canadá** informó sobre la detección de *S. Typhi* a partir de la muestra de un paciente pediátrico, la cual contiene plásmidos conjugativos que portan genes de resistencia incluyendo a ampicilina, cefalosporinas de espectro extendido, fluoroquinolonas, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol.

En 2018 **Estados Unidos de América** notificó dos casos de fiebre tifoidea, con resistencia extendida, en viajeros provenientes de Pakistán donde actualmente se registra un brote de por *S. Typhi* H58.

De acuerdo a los datos recolectados en 2016 por la Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA) la circulación de *S. Typhi* en Latinoamérica y Caribe, es limitada. En efecto, Argentina, Bolivia, Chile, Costa Rica, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, República Dominicana, Uruguay y Venezuela no reportaron aislamientos de *S. Typhi*. Brasil, Cuba y Perú reportaron menos de diez aislamientos por país, todos ellos sensibles a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación.

Ecuador reportó 8 aislamientos, 4 de los cuales fueron resistentes a ciprofloxacina y uno a cefalosporinas de tercera generación. Guatemala reportó 13 aislamientos, 2 de los cuales presentaron resistencia a fluoroquinolonas y ninguno a cefalosporinas de tercera generación. Colombia reportó 204 aislamientos y El Salvador 298 aislamientos de *S. Typhi* con porcentajes altos de resistencia a fluoroquinolonas (12,7 y 40% respectivamente) pero sin resistencia a cefalosporinas de tercera generación.

En resumen, hasta el momento no se ha notificado circulación en Latinoamérica y el Caribe de *S. Typhi* con resistencia a fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación.

Recomendaciones para las autoridades nacionales

Debido a la emergencia de *S. Typhi* haplotipo H58, la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) recomienda a los Estados Miembros implementar acciones para la rápida detección de *S. Typhi* resistente tanto a fluoroquinolonas como cefalosporinas de tercera generación a la vez de realizar acciones de prevención y control para contener la propagación de la resistencia.

A continuación, las principales orientaciones para las autoridades de salud.

Vigilancia de la resistencia antimicrobiana

La vigilancia es un componente clave de prevención y control de la resistencia a los antimicrobianos y debe fortalecerse, junto con la capacidad de laboratorio, para apoyar la detección de infecciones asintomáticas y fallas de tratamiento, así como para identificar comunidades y poblaciones de alto riesgo.

Capacidad de laboratorio

- Fortalecer la capacidad nacional de laboratorio a través del aseguramiento de la calidad, entrenamiento, provisión de estándares y normativas.
- Monitorear la disminución de la sensibilidad de los antimicrobianos de primera y segunda línea, en especial fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Cuando se detecte un patrón de resistencia extendida se deberá referir la cepa a un laboratorio con capacidad en técnicas moleculares a fin de caracterizar el linaje circulante, detectar la emergencia y diseminación de nuevos mecanismos de resistencia en la Región.
- Mejorar la vigilancia y el conocimiento mediante la implementación de nuevas tecnologías, participación en estudios moleculares nacionales o regionales y la determinación de los mecanismos de resistencia a los antimicrobianos de primera y segunda línea.

Manejo clínico

- Considerar el diagnóstico diferencial de la fiebre tifoidea con otros síndromes febriles provocados por virus, bacterias o protozoos, especialmente en áreas endémicas para malaria, rickettsiosis, leptospirosis, brucelosis y dengue.
- Decidir el tratamiento en base a la epidemiología local de la resistencia a los antimicrobianos. Los médicos clínicos deben actualizarse constantemente sobre las recomendaciones de tratamiento, debido a los cambios muy dinámicos en los patrones de resistencia a los antimicrobianos.
- El tratamiento de las infecciones por *S. Typhi* con resistencia extendida requiere una decisión clínica individualizada en función de los antecedentes del paciente y de la gravedad de la infección.

Medidas de prevención

Debido a que la *S. Typhi* puede transmitirse por la ingestión de alimentos y de agua contaminada con heces u orina de enfermos y portadores, la colaboración entre distintos sectores, incluidos agua y saneamiento así como autoridades en inocuidad de alimentos, es indispensable para abordar con eficacia la prevención. La fiebre tifoidea es común en lugares con poca higiene y falta de agua potable, por lo que el acceso a agua potable y saneamiento adecuado, y una buena higiene entre los manipuladores de alimentos son las principales medidas de prevención.

Se pueden dar las siguientes recomendaciones a la población en general:

- Asegúrese de que los alimentos se sirvan cocidos y calientes.
- Consumir únicamente leche o productos lácteos pasteurizados o leche hervida.
- Evite tomar hielo a menos que esté hecho de agua segura.
- Cuando la seguridad del agua potable es cuestionable, hiérvala o, si esto no es posible, tratar el agua con desinfectantes químicos.
- Insistir en el lavado de manos como práctica sistemática después de defecar y antes de preparar, servir o consumir alimentos.
- Lave las frutas y verduras con cuidado, especialmente si se comen crudas. Si es posible, los vegetales y frutas peladas por el propio consumidor.

Fuentes de información

1. Kirk M, Pires S, Black R, Caipo M, Crump J, Devleesschauwer B, et al. World Health Organization estimates of the global and regional disease burden of 22 foodborne bacterial, protozoal, and viral disease, 2010: A data synthesis. 2015 Dec 3;12(12):e1001921. doi: 10.1371/journal.pmed.1001921
2. Brote de fiebre tifoidea extensivamente resistente en Pakistán. Salud del viajero. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/notices/alert/xdr-typhoid-fever-pakistan>
3. Klemm E, Shakoor S, Page A, Qamar F, Judge K, Saeed D et al. Emergence of an extensively drug-resistant *Salmonella enterica* Serovar Typhi clone harboring a promiscuous plasmid encoding resistance to flouoroquinolones and third generation cephalosporins. mBio Feb 2018, 9 (1) e00105-18; DOI: 10.1128/mBio.00105-18
4. Red Latinoamericana de Vigilancia de Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA).

Referencias

- David L Heymann, MD, Editor. El Control de Enfermedades Transmisibles. Décimo segunda edición. 2016. American Public Health Association y Organización Panamericana de la Salud.
- Crump J, Karlsson M, Gordon M, Parry C. 2015. Epidemiology, Clinical Presentation, Laboratory Diagnosis, Antimicrobial Resistance, and Antimicrobial Management of Invasive Salmonella Infections. Clin Microbiol Rev. 28-4: 901-937. doi:10.1128/CMR.00002-15.
- Documentos de posición de la OMS sobre vacunas contra fiebre tifoidea. Marzo 2018. Disponible en: http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/typhoid/en/
- OMS. Sitio sobre Fiebre tifoidea. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/diseases/typhoid/en/>