

Signos de alarma al regresar de un viaje

Lluís Valerio*, Silvia Roure y Laura Martín-Cano

Programa de Salud Internacional Metropolitana norte. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

*Correo electrónico: lvalerio.bnm.ics@gencat.cat

Puntos para una lectura rápida

- Las enfermedades importadas potencialmente de mayor gravedad son el paludismo, las arbovirosis hemorrágicas, la fiebre tifoidea y la amebosis.
- Sigue siendo útil considerar que toda fiebre importada de África subsahariana es paludismo hasta poder demostrar lo contrario.
- Aunque las causas más frecuentes de fiebre procedente de otros destinos son otras, la fiebre siempre obliga a descartar el paludismo.
- Un paciente febril que presenta sangrado espontáneo debe ser aislado y no realizar ninguna extracción o manipulación de fluidos hasta haber contactado con las autoridades epidemiológicas territoriales.
- Los pródomos clínicos suelen ser inespecíficos. No obstante, la identificación de factores de riesgo (viajes mochileros o inmigrantes en visita a familiares), sus circunstancias (pacientes que no han realizado quimioprofilaxis antipalúdica) y el periodo de aparición de la fiebre (en general menor de 2 semanas) deben alertar.
- En los pacientes graves no hay que demorar el inicio de un tratamiento empírico combinado antipalúdico-antibiótico a la espera de resultados microbiológicos.

Palabras clave: Enfermedades importadas • Viajes • Paludismo • Fiebre tifoidea • Virosis hemorrágicas • Amebosis.

Las enfermedades infecciosas importadas han recibido una enorme atención mediática en los últimos 10 años. Los medios de comunicación las han presentado como una amenaza inminente, insidiosa, incontrolable y letal. ¿Ejemplos? La fiebre del Zika y, por supuesto, la fiebre del Ébola ocupan el podio, pero lo cierto es que muchos ciudadanos conocen por lo menos de nombre a la fiebre de chikungunya o a la de Crimea-Congo por su presencia mediática a propósito de dos y tres casos, respectivamente, con transmisión autóctona demostrada^{1,2}.

No obstante, la paradoja es que la morbimortalidad atribuible a las enfermedades importadas “mediáticas” en el conjunto de la Unión Europea es pequeña y, a nivel de salud pública, constituyen una preocupación menor. Las enfermedades importadas responsables de cuadros clínicos graves o mortales siguen siendo las de siempre, fundamentalmente tres: a) el paludismo, b) las fiebres hemorrágicas virales con el virus del dengue como protagonista indiscutible y c) el shock séptico secundario a perforación intestinal en una fiebre tifoidea o amebosis complicadas^{3,4}. *Todas ellas tienen como indicador común la presencia de fiebre.*

Aunque la miscelánea de otras enfermedades potencialmente graves es evidentemente muy amplia (tabla 1), son estos tres diagnósticos los que el clínico debe tener siempre presente ante un enfermo grave. Pero ¿cuál es su presentación semiológica?, ¿la presencia de qué signos debe alertarnos?

Los signos de alarma no se limitan a la exploración física, pueden derivar también de datos *epidemiológicos* y de *anamnesis*.

Datos epidemiológicos

Es de suma importancia clasificar al paciente como perteneciente a una *población de riesgo* para la importación de enfermedades, es decir: a) inmigrantes que realizan desplazamientos internacionales en visitas familiares a sus países de origen (en acrónimo inglés, *VFR-immigrants*), b) personas jóvenes que toman parte en viajes de aventura y, a mayor distancia, c) trabajadores expatriados.

TABLA 1. Enfermedades importadas potencialmente graves

Enfermedades de presentación aguda		Enfermedades de presentación frecuentemente tardía, subaguda o crónica
Paludismo	Leptospirosis	Tripanosomiasis americana (Chagas)
Virosis hemorrágicas	Rickettsiosis	Estrongiloidosis
Virus del Zika (infección fetal)	Brucelosis	Esquistosomiasis
Fiebre tifoidea	Meningitis	Cisticercosis
Coronavirus (MERS-CoV)	Hepatitis A y E	Leishmaniosis
Tripanosomiasis africana	Cólera	Tuberculosis
		ETS (VIH, lúes)
		Hepatitis B

ETS: enfermedades de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Anamnesis

La presencia de *fiebre* en algún paciente perteneciente a una de las poblaciones citadas debería conducir el interrogatorio a la pregunta: *¿ha visitado algún país extranjero últimamente?* No todos los pacientes refieren espontáneamente haber realizado un desplazamiento; con frecuencia los inmigrantes africanos con paludismo conservan alguna semiinmunidad contra *Plasmodium falciparum* y aquejan inicialmente un cuadro paucisintomático con sensación febril, cefalea y poco más al que no identifican ni como una “enfermedad importada” ni como algo grave.

No hay que olvidar interrogar al viajero sobre si le ha sido prescrita –y se ha tomado– alguna quimioprofilaxis antipalúdica y si ha sido vacunado contra la fiebre amarilla. La presencia de esos dos antecedentes no descarta las respectivas enfermedades (especialmente el paludismo), pero evidentemente las hace más improbables.

En este sentido, unas nociones de *biogeografía* pueden ser de gran ayuda⁵. Es de utilidad tener presente que: *a)* más del 90% de los casos de paludismo proceden del África subsahariana, *b)* el dengue hemorrágico es mucho más frecuente entre pacientes procedentes de zonas con epidemia en curso y durante la estación húmeda del trópico de cáncer-hemisferio norte (mayo-noviembre) y *c)* la mayor parte de las fiebres tifoideas proceden de Asia, sobre todo del Indostán (Pakistán, Nepal, Sri Lanka, India y Bangladesh). Capítulo aparte merecería un paciente febril procedente de la región de Kivu, en la República Democrática del Congo; dicha circunstancia por sí misma activaría el protocolo de fiebre del Ébola. Todo puede acontecer, claro, pero es muy improbable que un médico europeo de atención primaria se vea ante el caso debido a la extrema gravedad y corto periodo de incubación de la virosis. Eso nos lleva a la próxima consideración.

Periodo de incubación

Aunque es cierto que existen casos conocidos de patógenos con periodos de incubación excepcionalmente largos (caso

TABLA 2. Periodos de incubación de enfermedades importadas potencialmente graves

Agente patógeno	Periodo de incubación
<i>Plasmodium falciparum</i>	7-15 días
<i>Plasmodium vivax</i>	14 días-12 meses
<i>Plasmodium ovale</i> (raramente grave)	3-14 días
<i>Plasmodium malariae</i> (raramente grave)	20-40 días
Virus del dengue (dengue hemorrágico)	3-8 días
Virus del Ébola	2-21 días
Virus de Crimea-Congo	2-14 días
Virus de la fiebre amarilla	3-7 días
Virus del Zika (infección fetal)	3-8 días
Coronavirus (SRAG, MERS-CoV)	4-14 días
Fiebre tifoidea	7-21 días
<i>Trypanosoma cruzi</i> (Chagas)	10-20 años
Leptospirosis	7-15 días
Rickettsiosis	7-15 días
Cólera	2-6 días

del paludismo por *Plasmodium vivax*), las enfermedades importadas graves se incuban en general menos de 15 días con la excepción de la amebosis (tabla 2)⁶.

Llegados aquí podemos definir un marco diagnóstico que contendría a un paciente *febril*, perteneciente a una *población de riesgo*, con antecedentes de *estancia en el extranjero* de la que volvió hace *15 días o menos*.

Llegó el momento de determinar la presencia de *signos y síntomas de alarma*.

Síntomas de alarma

Uno de los graves inconvenientes –quizá el principal– del proceso diagnóstico en pacientes con enfermedades importadas potencialmente graves es que por lo general los síntomas prodrómicos son *leves e inespecíficos*.

TABLA 3. Signos clínicos y de laboratorio básico sugerentes de la presencia de algunas enfermedades importadas

Enfermedad	Signo clínico
Paludismo	Subictericia con hepatoesplenomegalia Hiperbilirrubinemia con plaquetopenia
Fiebres hemorrágicas	Exantema (3-5 días del inicio febril; 50% dengue, hasta 90% chikungunya) Cefalea retroocular (dengue) Conjuntivitis (zika) Artropatía simétrica (chikungunya)
Fiebre tifoidea	Roséola tífica (15% de los pacientes) Diarrea en puré de guisantes Bradycardia con pulso dicoto Leucopenia con ausencia de eosinófilos
Amebosis	Hematoquecia con moco en heces

Síntomas comunes referidos a las *fases iniciales* del paludismo, del dengue complicado y de las fiebres víricas hemorrágicas son las artralgias, la astenia, el dolor osteomuscular, la inapetencia, las náuseas, la cefalea y la sensación febricular⁷. La amebosis invasiva colónica o hepática puede cursar inicialmente como una diarrea de intensidad variable, sin productos patológicos, con escasa fiebre. Sin tener en cuenta los factores de riesgo expuestos en los epígrafes anteriores, la sospecha diagnóstica es casi imposible, si bien es verdad que la identificación de algunos síntomas de mayor especificidad puede ser de gran ayuda (tabla 3).

En las *fases avanzadas* aparecen síntomas que traducen la diseminación del patógeno y, aunque no son tampoco específicos, deben encender la luz de alarma a cualquier médico. Se caracterizan por la *fiebre alta* con frecuencia precedida de escalofríos, postración y astenia intensa. El paciente

transmite una impresión clínica de gravedad, de estado tóxico, y en mayor o menor medida desarrolla los primeros signos de gravedad propiamente dichos; veámoslos.

Signos de alarma

Existen unos pocos signos de alarma en las enfermedades importadas que, en general, no se distinguen de los presentes en pacientes con fases avanzadas de otra enfermedad infecciosa. En las tablas 4 y 5 se listan algunos signos de alarma clínicos y datos básicos de laboratorio, así como los criterios que definen la gravedad en caso de paludismo y de dengue. Los pacientes con signos de alarma deben recibir un tratamiento de soporte general y terapéutico empírico cuanto antes; *un paciente con signos o síntomas de alarma es un paciente grave*, con probable enfermedad diseminada y en el que hay que valorar el riesgo de transmisión al personal sanitario (en el caso de sospecha de una virosis hemorrágica)⁸.

Signos clínicos asociados a paludismo grave:

- Afectación nerviosa central: estupor, meningismo, delirio o convulsiones.
- Afectación hematológica: anemia intensa, plaquetopenia, hemorragia espontánea secundaria al consumo de factores de coagulación en los pequeños vasos.
- Afectación visceral: hígado de *shock*, oliguria por nefritis.
- Afectación metabólica: hipoglucemia, hiponatremia y acidosis metabólica.

TABLA 4. Signos y síntomas de alarma presentes en enfermedades importadas graves

Enfermedad	Síntomas iniciales	Síntomas avanzados
Paludismo	Inespecíficos	Disminución del nivel de consciencia, obnubilación Convulsiones Sangrado espontáneo Debilidad extrema que impide andar o lactar Taquipnea con retracción subcostal o aleteo nasal Ictericia Coluria macroscópica por hemoglobinuria
Dengue hemorrágico	Cefalea retroocular	Taquicardia, frialdad de extremidades Dolor abdominal intenso Vómitos incoercibles Hepatomegalia superior a 2 traveses Sangrado espontáneo Ictericia intensa (virus de la fiebre amarilla) Evidencia de tercer espacio (ascitis, edemas)
Fiebre tifoidea	Inespecíficos	Disnea (pneumonía tifoidea) asociada Hemorragia digestiva baja Dolor abdominal con defensa (Blumberg+), distensión y timpanismo (perforación)
Amebosis	Diarrea subaguda Dolor rectal	Disentería severa Hepatomegalia dolorosa de más de 2 traveses Dolor inspiratorio en hombro derecho por presencia de absceso subfrénico. Colestasis por absceso parenquimatoso

TABLA 5. Definición de criterios de gravedad de paludismo y dengue

Criterios definitorios de paludismo grave (OMS)	
Neurológicos	Disminución del nivel de consciencia, Glasgow < 9, Blantyre < 2 Convulsiones (o antecedente de convulsiones en 24 h precedentes)
Hemáticos	Hemoglobina < 7 g/dl (<5 g/dl en niños), plaquetas < 20.000 μ l, hematocrito < 20% Parasitemia > 2% o del 4% en pacientes semiinmunes
Bioquímicos	Creatinina > 3 mg/dl (>265 μ mol/l), bilirrubina total > 3 mg/dl (>50 μ mol/l), transaminitis triplicadas sobre valor normal, glucemia < 40 mg/dl, lactato > 5 mmol/l
Fisiológicos	TA sistólica < 80 mmHg, PaO ₂ < 90 mmHg o frecuencia respiratoria > 32 rpm, pH < 7,35, lactato > 5 mmol/l
Radiológicos	Signos radiológicos compatibles con edema pulmonar o dificultad respiratoria
Criterios definitorios de dengue grave (OMS)	
Neurológicos	Encefalopatía, disminución del nivel de consciencia en cualquier grado no explicable por otras causas
Hemáticos	Plaquetas < 20,000 μ l o sangrado espontáneo Hemoconcentración con hematocrito > 20% sobre el valor normal
Bioquímicos	Creatinina > 3 mg/dl (>265 μ mol/l), ALT o AST > 1.000 U/l
Fisiológicos	TA sistólica < 80 mmHg, PaO ₂ < 90 mmHg o frecuencia respiratoria > 32 rpm

- Afectación pulmonar: dificultad respiratoria (complicación tardía).
- En mujeres embarazadas: eclampsia por destrucción placentaria.

Signos asociados a dengue y fiebres hemorrágicas víricas:

- Afectación vascular: vasculitis extensa con activación de la coagulación por la vía extrínseca y diátesis hemorrágica posterior por coagulopatía y plaquetopenia (epistaxis, hemorragia digestiva, equimosis, hemartros, etc.) con *test de Hess* positivo.
 - El test de Hess consiste en mantener un manguito de presión en un valor medio entre la sistólica y la diastólica durante 3-5 minutos y valorar la aparición de pequeñas equimosis en la fosa antecubital tras la retirada del manguito. Traduce la presencia de fragilidad de los vasos cutáneos; se considera positivo si aparecen más de 30 (signo de Rumpel-Leede).
- Afectación visceral: vómitos y diarrea intensa con deshidratación y necrosis hepática con colestasis (de ahí la fiebre “amarilla”). Puede aparecer derrame por extravasación sérica desde capilares dañados (ascitis, derrame pleural, edemas en extremidades inferiores).

Signos asociados a la amebosis invasiva aguda y la fiebre tifoidea:

- Afectación digestiva: disentería sanguinolenta (amebosis) o hemorragia digestiva baja (fiebre tifoidea); perforación colónica (amebosis) o yeyunal en las placas de Peyer (fiebre tifoidea) con peritonitis y abdomen agudo.
- Afectación visceral: absceso hepático (más frecuente en amebosis) y colangitis (propio de la fiebre tifoidea).
- Afectación diseminada tifoidea: meningitis, neumonitis, síndrome hemolítico-urémico.

Datos iniciales de laboratorio

La confirmación diagnóstica de una enfermedad importada requiere pruebas complementarias complejas –con la excepción de la gota gruesa– y poco accesible a la mayor parte de los médicos de familia o de urgencias. Por lo tanto, las pruebas que acompañan a la sospecha diagnóstica deben dirigirse no tanto a la confirmación etiopatológica como a evaluar la gravedad y repercusión visceral de la infección. Todas las enfermedades cursarán con *reactantes de fase aguda* (velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, procalcitonina y fibrinógeno) *elevados o muy elevados*. En un hemograma con bioquímica básica hay ciertas *combinaciones* relativamente frecuentes que nos pueden ayudar a tomar las decisiones terapéuticas adecuadas en los pacientes sospechosos⁹:

- *Paludismo*: plaquetopenia con aumento de la bilirrubina e hiponatremia.
- *Fiebres víricas hemorrágicas*: leucopenia con plaquetopenia y hemoconcentración (aumento del hematocrito).
- *Fiebre tifoidea*: leucopenia con ausencia de eosinófilos y linfocitosis relativa.
- *Amebosis*: desviación izquierda del hemograma. El absceso hepático puede cursar con bioquímica de colestasis, pero la transaminitis es rara.

Allí donde pueda realizarse una *gota gruesa* (paludismo) o unos *parásitos en heces frescas* (amebosis), deben efectuarse sin demora.

La peor situación

El escenario clínico más adverso sería, pues, el representado por un *VFR-immigrant* o un viajero de aventura joven con antecedentes de retorno de un desplazamiento en los días precedentes, en cuya historia clínica constara alguna visita reciente a urgencias o a su centro de atención primaria por la presencia de febrícula y síntomas inespecíficos y en el que

se determina algún signo de alarma con el paciente en *coma neurológico y/o shock hemodinámico*.

En dicha supuesta situación de gravedad¹⁰, lo primero es reconocer la presencia de sangrado *espontáneo*, ya sea por mucosas o como hemorragia digestiva. Si la sospecha de fiebre vírica hemorrágica es plausible, se debe aislar al paciente y dar parte inmediato al Servicio de Vigilancia Epidemiológica territorial correspondiente. No está indicado llevar a cabo prueba hematológica alguna y se debe evaluar con mucha precaución la canulación de una vía venosa periférica por la que el paciente puede sangrar más y exponer a los asistenciales a los aerosoles víricos. Son las autoridades sanitarias las que decidirán activar o no el protocolo de fiebre hemorrágica y organizar el traslado en condiciones especiales a un Servicio de Enfermedades Infecciosas con habitación de aislamiento acreditada.

En caso de no evidenciarse hemorragia espontánea hay que iniciar el tratamiento de soporte vital y farmacológico empírico sin esperar a los primeros resultados microbiológicos¹¹. Además de la corrección hemodinámica con cristaloideos/coloides, hay que tener en cuenta lo siguiente:

- El *paludismo grave*, con carga parasitaria hemática en títulos logarítmicos, consume glucosa. Hay que determinar urgentemente la glicemia capilar y administrar dextrosa al 10-20% de entrada; posteriormente hay que controlar estrechamente la glucemia, especialmente en niños, mujeres embarazadas y pacientes que reciban quinina intravenosa (proinsulinémico). La necesidad urgente de transfusión con concentrados de hematíes es rara salvo en niños.

- En las fases avanzadas de cualquiera de las enfermedades descritas es probable que exista una *sepsis bacteriana concurrente*, bien sea debido a la perforación visceral (tifoidea y amebosis) o al daño tisular y de las mucosas (dengue hemorrágico)¹². El uso de uno u otro antibiótico puede variar según el protocolo de abordaje del shock séptico de cada centro; en todo caso, son buenas opciones la piperacilina-tazobactam 4-4,5 g (asociada a vancomicina si se sospecha la presencia de capsulados Gram+), el meropenem 1-2 g o, en lugares de menos recursos, la ceftriaxona 2 g.

- La perforación intestinal debe conllevar la adición de metronidazol 750 mg y la consulta urgente al servicio de cirugía que deberá valorar el abordaje quirúrgico de un yeyuno perforado o un megacolon tóxico amebico¹³.

- El uso empírico inicial de antipalúdicos en un paciente comatoso está indicado en caso de disponer de ellos¹⁴. Son preferibles los derivados del artemeter, como el artesunato a 2,4 mg/kg (diluir la dosis en 5 ml de suero salino al 0,9% + 1 ml de solución bicarbonatada) a pasar en 5 minutos o el sulfato de quinina 10-20 mg/kg-base (en 50 ml de suero glucosado al 10%) a pasar en 4 horas. Si no se dispone de artesunato o quinina –y a la espera de su inaplazable recepción– puede administrarse atovaquona/proguanil procedente de

cualquier farmacia a través de una sonda nasogástrica a razón de 250/100 mg (4 comprimidos juntos).

- En pacientes inmunodeprimidos, el curso clínico de una fiebre tifoidea (sobre todo en pacientes VIH+) o una amebosis invasiva (especialmente en pacientes inmunomodulados con corticoides) puede ser mucho peor y hay que dudar menos en administrar tratamientos empíricos¹⁵. El manejo de dichas enfermedades en lactantes, embarazadas, pacientes de edad avanzada (caso de los coronavirus) o pluripatológicos supera los objetivos y el espacio disponible del artículo. No obstante, hay que reconocer dichos *indicadores individuales de riesgo* en la evaluación clínica.

En definitiva, en la identificación de *signos de gravedad* en pacientes con sospecha de enfermedades importadas potencialmente graves, el ojo clínico debe enfocar por un igual a los antecedentes, a la anamnesis sintomática y a la exploración cuidadosa.

Ante el paciente grave, el tratamiento empírico a la espera de resultados microbiológicos está plenamente indicado: reposición volémica, glucosa, antipalúdicos y antibacterianos de amplio espectro.

La presencia de sangrado espontáneo debe alertar sobre la posibilidad de una fiebre hemorrágica vírica. Hay que contactar urgentemente con el servicio de vigilancia epidemiológica, aislar al paciente y abstenerse de realizar tratamientos y pruebas invasivas o hematológicas hasta disponer de los medios de protección adecuados.

Errores a evitar

- No hay que considerar las enfermedades importadas como algo remoto y externo a la atención primaria. Los médicos de familia deben formarse en su conocimiento. Tienen un papel central en su detección.

- La presencia de una sintomatología leve e inespecífica puede corresponder a las fases iniciales de una enfermedad potencialmente grave.

- La mayoría de las enfermedades importadas graves son de declaración obligatoria, pero no hay que esperar a su confirmación para declararlas.

- Las virosis hemorrágicas son enfermedades muy graves, por fortuna extremadamente raras. El eco mediático que despiertan puede dar lugar a un “pánico sanitario” en el que tomar decisiones sea complejo. Su sospecha obliga al contacto inmediato con las autoridades epidemiológicas territoriales como primer paso ineludible.

Bibliografía

1. Barzon L. Ongoing and emerging arbovirus threats in Europe. *J Clin Virol.* 2018;107:38-47.
2. Negro A, de la Calle-Prieto F, Palencia-Herrejón E, Mora-Rillo M, Astray-Mochales J, Sánchez-Seco MP, et al. Autochthonous Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *N Engl J Med.* 2017;377:154-61.

3. Angelo KM, Barbre K, Shieh WJ, Kozarsky PE, Blau DM, Sotir MJ, et al. International travelers with infectious diseases determined by pathology results. Centers for Disease Control and Prevention - United States, 1995-2015. *Travel Med Infect Dis.* 2017;19:8-15.
4. Lo Re V, Gluckman SJ. Fever in the returned traveller. *Am Fam Physician.* 2003;68:1343-50.
5. Wilson ME, Weld LH, Boggild A, Keystone JS, Kain KC, von Sonnenburg F, et al; GeoSentinel Surveillance Network. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis.* 2007;44:1560-8.
6. Saxe SE, Gardner P. The returning traveler with fever. *Infect Dis Clin North Am.* 1992;6:427-39.
7. Muñoz J, Rojo-Marcos G, Ramírez-Olivencia G, Salas-Coronas J, Treviño B, Perez Arellano JL, et al. Diagnosis and treatment of imported malaria in Spain: Recommendations from the Malaria Working Group of the Spanish Society of Tropical Medicine and International Health (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:e1-13.
8. Piggot DC. Emergency department evaluation of the febrile traveler. *J Infect Dis.* 2007;54:1-5. Epub 2006 May 23
9. Connolly E, Eppes SC. Fever in a returning traveler: the importance of a good history, physical examination, and focused laboratory testing. *Clin Pediatr (Phila).* 2014;53:201-3. doi: 10.1177/0009922813513324. Epub 2013 Dec 1
10. Alp E, Erdem H, Rello J. Management of septic shock and severe infections in migrants and returning travelers requiring critical care. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35:527-33.
11. Leblebicioglu H, Rodriguez-Morales AJ, Rossolini GM, López-Vélez R, Zahar JR, Rello J; ESGCIP and ESGITM. Management of infections in critically ill returning travellers in the intensive care unit-I: considerations on infection control and transmission of resistance. *Int J Infect Dis.* 2016;48:113-7. doi: 10.1016/j.ijid.2016.04.019. Epub 2016 Apr 28
12. Salles JM, Salles MJ, Moraes LA, Silva MC. Invasive amebiasis: an update on diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2007;5:893-901. Review.
13. Skappak C, Akierman S, Belga S, Novak K, Chadee K, Urbanski SJ, et al. Invasive amoebiasis: a review of *Entamoeba* infections highlighted with case reports. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28:355-9.
14. Esu E, Effa EE, Opie ON, Uwaoma A, Meremikwu MM. Artemether for severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9):CD010678.
15. Meltzer E, Schwartz E. Enteric Fever: A Travel Medicine Oriented View. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:432-7.