

Fiebre tifoidea epidémica: análisis de 130 casos

GUSTAVO AROCA¹, DARIO SARAIVIA¹, ARMANDO GOMEZ¹ y ALVARO VILLANUEVA¹

Una extensa epidemia de fiebre tifoidea ocurre en julio de 1983 en el regimiento militar de Santa Marta y compromete en forma rápida y progresiva a 130 soldados.

Se revisan los hallazgos clínicos y de laboratorio de estos pacientes.

La diarrea, vómitos y deshidratación, dominaron el cuadro clínico, acompañados de fiebre, taquicardia y compromiso del estado general. El estreñimiento fue ocasional.

El dolor abdominal junto con disminución de ruidos intestinales fueron signos frecuentes y de difícil valoración que hicieron pensar en perforación intestinal.

Hepato y esplenomegalia se encontraron en 24.6 y 17.6% respectivamente, mientras que las manchas rosadas fueron raras (2.5%).

El cuadro hemático, después de los cultivos, fue el examen de mayor confiabilidad, pues, ante la presencia de leucopenia, recuento normal de leucocitos y un estado tóxico de fiebre entérica, obligó a pensar en el diagnóstico.

El mielo y hemocultivos prevalecen como los medios diagnósticos confirmatorios definitivos y fueron positivos en 85 y 55% respectivamente.

Se observaron: hemorragia de vías digestivas (9.2%), colestasis (9.2%), coagulación intravascular diseminada (8%), insuficiencia renal aguda (5.3%), bronconeumonía (3%), sicosis (1.5%) y colecistitis (0.7%). La única droga utilizada fue cloramfenicol, con un porcentaje de recaídas de 10.7% y la mortalidad fue 1.5%.

Introducción

La fiebre tifoidea es una enfermedad endémica en la mayor parte de los países en vía de desarrollo, donde las condiciones sanitarias y las prácticas de higiene no son adecuadas, como ocurre en Centroamérica, Suramérica, África y el sur del continente asiático (1-4).

La miseria juega un papel importante, observándose una disminución de la incidencia de fiebre tifoidea a medida que el nivel socioeconómico sube, las condiciones de salubridad se hacen mejores y los pueblos salen del subdesarrollo. En nuestro país, que está dentro de este grupo, la fiebre tifoidea tiene una alta tasa de incidencia: 50 casos por 100.000 habitantes (1). Dentro de las

principales revisiones bibliográficas colombianas se encuentran: un análisis clínico retrospectivo de 41 casos y de aspectos terapéuticos antimicrobianos del Hospital San Vicente de Medellín (5, 6) y una reciente publicación de las experiencias obtenidas al estudiar tres epidemias en comunidades militares (7).

En las últimas décadas, con el amplio uso de los antibióticos, ha variado la forma de presentación clínica de la enfermedad, alejándola del patrón clásico que facilitaba su diagnóstico (8-10).

Durante el mes de julio de 1983 un brote explosivo de fiebre tifoidea compromete en pocos días a un grupo de soldados en la guarnición militar de la ciudad de Santa Marta y a pesar de las rápidas medidas sanitarias adoptadas, 130 de 1200 personas residentes en el área se ven afectadas y fallecen dos de ellos.

Presentamos la experiencia obtenida del manejo y seguimiento de estos pacientes, que nos per-

Recibido: 30 de Agosto, 1983. Aceptado 29 de Noviembre, 1983.

1. M.D. Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

© Universidad del Norte.

mitió reevaluar el comportamiento clínico, las complicaciones, los medios diagnósticos y los resultados del tratamiento en fiebre tifoidea epidémica.

Material y método

Ciento treinta pacientes, hombres con edades comprendidas entre 18 y 22 años ($\bar{X} = 19.2$), fueron seleccionados para someterse al estudio y todos fueron hospitalizados; ciento diez dentro de la guarnición, ocho en clínicas de la localidad y doce de ellos, por su gravedad, fueron remitidos al Hospital Militar Central de Bogotá.

El diagnóstico se hizo sobre bases clínicas y bacteriológicas sumadas al antecedente epidemiológico de permanencia en la guarnición durante los últimos 20 días. Los pacientes fueron revisados diariamente durante el curso de la enfermedad y se consignaron los datos de interrogatorio, examen físico y laboratorio en un protocolo previamente diseñado para tal fin.

Las pruebas de laboratorio realizadas incluían: cuadro hemático, antígenos febriles, parcial de orina, nitrogenados, los cuales fueron practicados al ingreso del paciente, al término de la primera semana y al final del tratamiento.

En algunos pacientes se realizaron exámenes complementarios como pruebas de función hepática, pruebas de coagulación, ecografía de vías biliares y de páncreas, gamagrafías hepática y cerebral de acuerdo con el criterio médico en cada caso.

Las pruebas de coagulación incluyeron: tiempo de protombina (P.T.), tiempo parcial de trombo-plastina (P.T.T.), fibrinógeno y productos de degradación de la fibrina (P.D.F.), los cuales se interpretaron de acuerdo con los siguientes parámetros:

1. Coagulación intravascular diseminada (C.I.D.) clínica: evidencia por micro y/o macrohemorragias con plaquetas por debajo de 50.000 mm^3 fibrinógeno menor de 100% mgrs., P.T. el doble o mayor del tiempo de control y P.D.F. positivos.
2. C.I.D. subclínica: asociada con alteraciones leves o moderadas de la coagulación, plaquetas entre 50.000 y $150.000 \times \text{mm}^3$, fibrinógeno entre 100 y 150% mgrs., P.T. prolongado pero sin sobrepasar el doble de lo normal y P.D.F. negativos.

Los antígenos febriles utilizados fueron del laboratorio Hyland, la reacción se practicó mediante la técnica de aglutinación en placa y se tomó

como título positivo las diluciones superiores a 1/160.

Cultivos

Para la investigación microbiológica se tomaron 50 coprocultivos, 40 hemocultivos, 14 mielocultivos, 12 urocultivos y fueron procesados así: los mielocultivos y los hemocultivos fueron sembrados en medio de infusión cerebro-corazón y de Ruiz-Castañeda; en los medios donde se evidenció crecimiento después de 24 horas de incubación, las colonias se repicaron en agar SS, sulfato de bismuto, EMB, Mc-Conkey y agar sangre. Las cepas sospechosas de ser *Salmonella* se probaron mediante seroaglutinación y se sembraron a las 48 horas en gelosa, siendo sometidas posteriormente al siguiente conjunto de medios bioquímicos: glucosa, lactosa, maltosa, manitol sacarosa, tartrato, indol y de movilidad.

La identificación de *S. typhi* se confirmó cuando en los medios de glucosa, maltosa, manitol y D-tartrato hubo producción de ácidos sin gas, cuando no se produjo indol, cuando no se utilizó el citrato y cuando los organismos tenían motilidad.

Los coprocultivos se tomaron por escobillón rectal, fueron sembrados en medio de transporte Cary Blair y una vez obtenido algún crecimiento, se procedió de la misma manera que en los hemocultivos y los mielocultivos.

El cloramfenicol que fue la droga de elección, se empleó en todos los casos, a dosis inicial de 50 mgrs/kg/días repartidas en 4 dosis hasta 48 horas después de la desaparición de la fiebre y se continuó con la mitad de la dosis hasta completar un total de 20 días.

En la búsqueda de fuente de infección se practicaron 15 coprocultivos a un número igual de manipuladores de alimentos y se cultivaron las 6 principales fuentes de abastecimiento de agua (Fig. 1).

Resultados

La forma clínica de presentación de la enfermedad fue aguda en todos los casos.

La fiebre fue el síntoma más frecuente (100%) con temperaturas que variaron entre 38.6 y 40°C, acompañada de escalofrío en 78%. Seguida por astenia y adinamia (94%), anorexia (90%) y cefalea (80%). Diarrea (88%), dolor abdominal (53%) y vómitos (41%) fueron manifestaciones tempranas y sobresalientes.

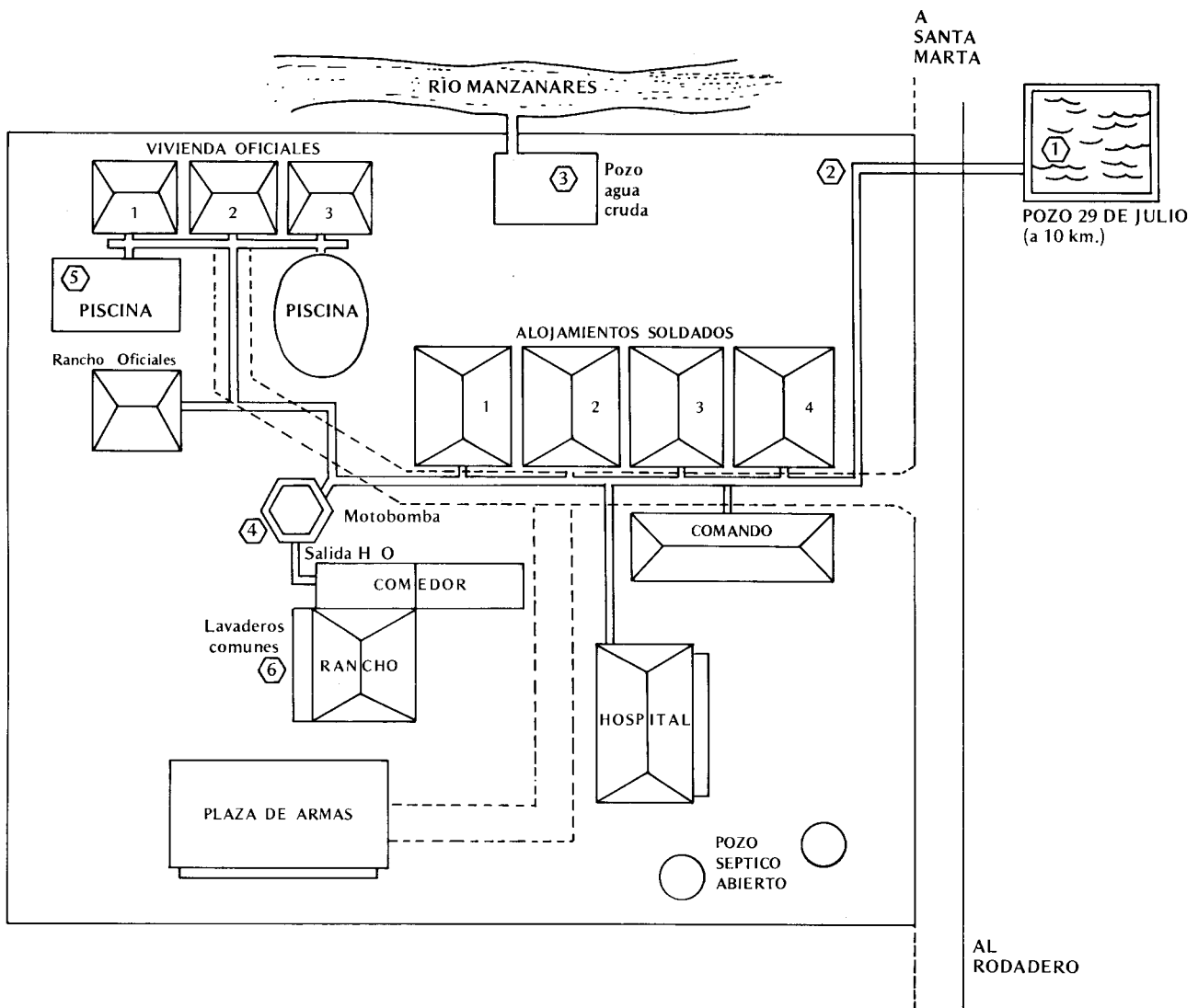


Fig. 1. Distribución de aguas en el Batallón Córdoba de Santa Marta, sede de la epidemia. ◻ Sitios de toma de muestras.

Otros síntomas encontrados fueron: mialgias (48%), tos seca (38%), diaforesis (30%), artralgias (16%), disnea (12%) y epíxtasis (16%); se observaron con menor frecuencia dolor torácico (6%), trastornos de conducta (3%) y estreñimiento (Tabla 1). Por su severidad, la deshidratación (84%), distensión abdominal (16.3%), disminución de ruidos intestinales (12.8%) y la defensa abdominal (9.4%) dominaron el cuadro clínico.

Otros signos fueron: deshidratación (84%), taquicardia (54%), esplenomegalia (24.6%), hepatomegalia (17.6%), adenopatías (17%), estertores pulmonares (14%), ictericia (11.8%), petequias

(10%), estado tóxico (9.2%), melenas (5.3%) y enterorragias (3.8%).

Con menor frecuencia se encontraron manchas rosadas (2.5%) y manifestaciones neurológicas como obnubilación (3%), rigidez de nuca (2.5%) y en un paciente (0.9%) monoparesia de miembro superior derecho con afasia de predominio motor (Tabla 2).

Resultados de laboratorio

Al comienzo de la enfermedad se encontró leucopenia (58.4%); recuento normal en (37.6%) y

TABLA 1. Frecuencia porcentual de síntomas.		
	No. Pacientes	%
Fiebre	130	100
Astenia - adimia	122	94
Anorexia	117	90
Diarrea	114	88
Cefalea	104	80
Escalofríos	101	78
Dolor abdominal	79	53
Mialgias	62	48
Vómitos	53	41
Tos seca	49	38
Diaforesis	39	30
Artralgias	21	16
Epistaxis	21	16
Disnea	15	12
Dolor Torácico	7	6
Estreñimiento	4	3
Trastornos de conducta	4	3

leucocitosis (5%), entre ellos tres pacientes con perforación intestinal.

Al final del tratamiento se observó un menor porcentaje de leucopenia (36%) y normalidad en (74%) (Fig. 2). Al inicio de la enfermedad la ane-

TABLA 2. Frecuencia porcentual de signos clínicos.		
	No. Pacientes	%
Fiebre	130	100
Deshidratación	109	84
Taquicardia	70	54
Esplenomegalia	32	24.6
Hepatomegalia	23	17.6
Adenopatías	22	17
Distensión abdominal	21	16.3
Estertores pulmonares	18	14
Ictericia	15	11.8
Disminución ruidos intestinales	17	12.8
Petequias	13	10
Defensa abdominal	12	9.4
Estado tóxico	12	9.2
Melenas	7	5.3
Enterorragias	5	3.8
Hipoventilación basal	4	3
Obnubilación	4	3
Manchas rosadas	3	2.5
Rigidez de nuca	3	2.5
Hemiparesia + afasia	1	0.7

mia moderada con hematocrito menor de 41% y la linfocitosis se observaron en el 76% y 58% respectivamente. Al final del tratamiento persistió la anemia en menor porcentaje (Fig. 2) y con dato

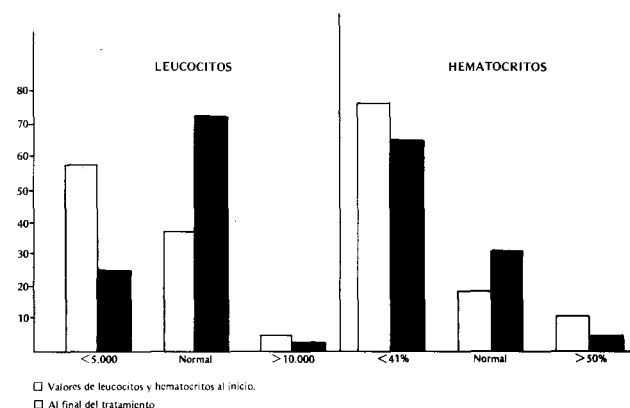


Fig. 2. Valores de leucocitos y hematocritos al inicio □ y al final ■ del tratamiento.

sobresaliente en 32% se encontró eosinofilia en la fase de convalecencia (Fig. 3). En el 80% se encontró aumento de la velocidad de sedimentación globular.

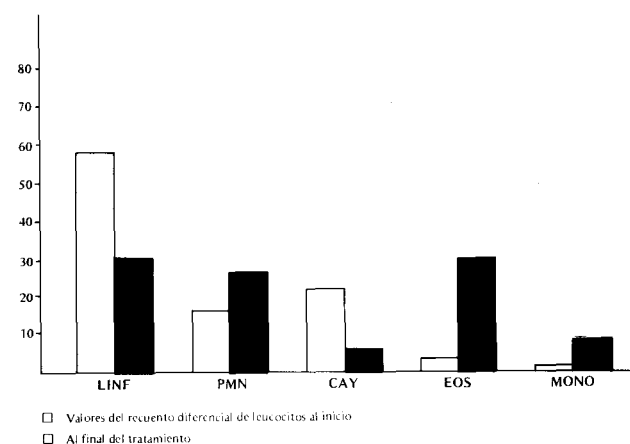


Fig. 3. Valores del recuento diferencial de leucocitos al inicio □ y al final ■ del tratamiento.

En 24 de los pacientes (18.4%) se observó retención transitoria de nitrogenados asociada a deshidratación, con mejoría total luego del reemplazo hidroelectrolítico.

El uroanálisis fue anormal en 48 (36%) con proteinuria (37%), cilindruria microscópica (6%) y hematuria en (3%), presentes al inicio de la en-

fermedad y observadas con menor frecuencia al final del tratamiento (Fig. 4).

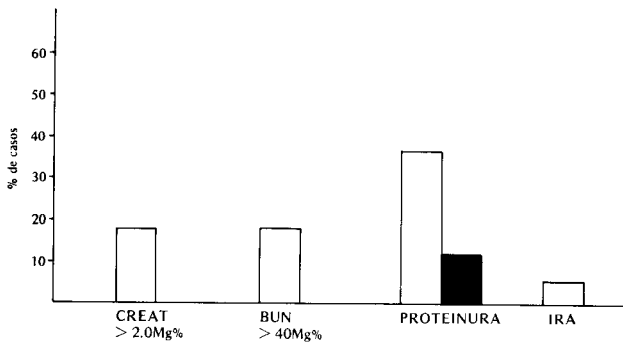


Fig. 4. Alteración de pruebas de función renal y caso de ira al inicio □ y al final ■ del tratamiento.

En veinte pacientes a quienes se realizó pruebas de coagulación, se encontraron alteradas en 8 casos (40%); en 6 de ellos compatibles con CID subclínica y en dos pacientes (10%) que fallecieron había CID clínica. (Fig. 5).

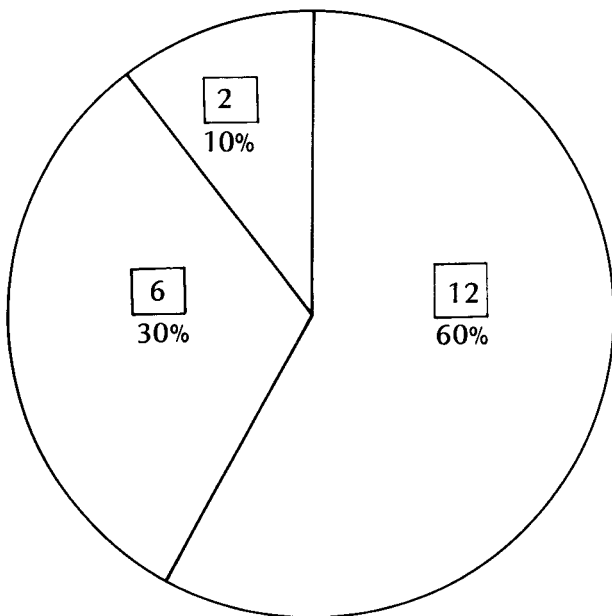


Fig. 5. Frecuencia porcentual de alteraciones en las pruebas de coagulación. (12) pruebas de coagulación normales, (6) C.I.D. Subclínica, (2) C.I.D. clínica.

Las pruebas de función hepática, realizadas en 20 pacientes se encontraron alteradas en 12 pa-

cientes (60%), con hallazgos anatomopatológicos de colestasis.

Una baja positividad para el antígeno O (4%) y Ag H (20%), fue encontrado al inicio del tratamiento, sin variación significativa para el AgO (10%) y el AgH (30%) al final del tratamiento. (Fig. 6).

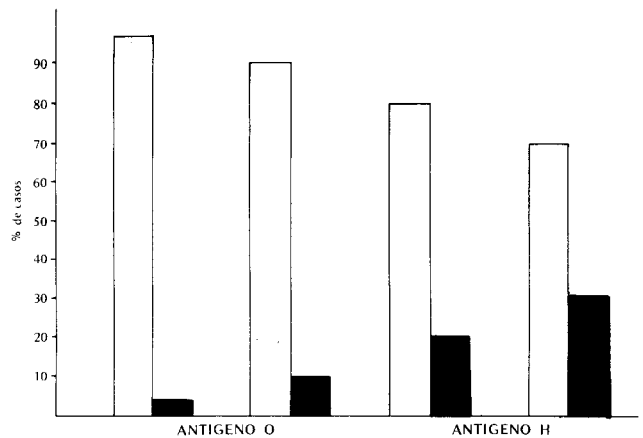


Fig. 6. Correlación de los antígenos febriles al inicio de la enfermedad.

□ negativos, ■ positivos.

Hallazgos microbiológicos

El mielocultivo fue positivo en 12 de 14 pacientes estudiados, observándose una menor positividad para los hemocultivos (55%) y los coprocultivos de 50 exámenes fueron positivos 7 (14%) (Tabla 3).

Los 15 coprocultivos de los manipuladores de alimentos y los cultivos practicados a las fuentes de agua fueron negativos.

	N:Ex	Positivos	%
Mielocultivos	14	12	85
Hemocultivos	40	22	55
Coprocultivos	50	7	14

Evaluación del tratamiento.

De los 130 pacientes tratados con cloramfenicol mejoraron 128 pacientes (98%); la devanescencia de la fiebre ocurrió en promedio entre el 5o. y 7o. día de tratamiento. (Fig. 8).

Dos pacientes fallecieron por complicaciones asociadas a la enfermedad, uno de ellos no recibió tratamiento por falta de diagnóstico y en el segundo la identificación de la enfermedad y el inicio del tratamiento fueron tardíos.

Klebsiella (Fig. 10). Múltiples perforaciones a nivel de íleon terminal fueron encontrados en 3 pacientes, 2 de ellos fallecieron en sepsis severa y peritonitis lo que da una tasa de mortalidad de 1.5%.

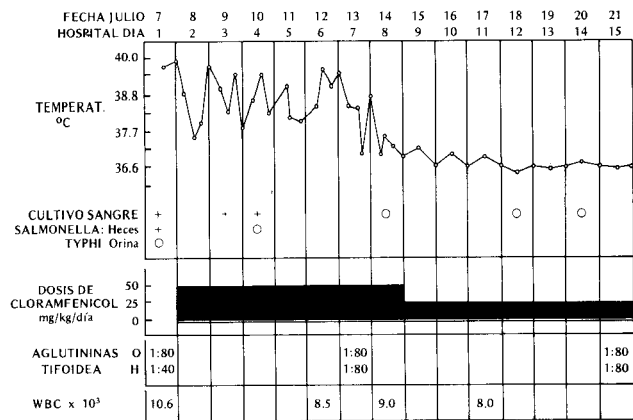


Fig. 8. Curso clínico de pacientes fiebre tifoidea. Bataillon Córdoba, Santa Marta.



Fig. 9. Imagen colestasis hepática

Complicaciones

Las complicaciones más frecuentes fueron el sangrado gastrointestinal y colestasis (Fig. 9) con doce casos (9.2%). Coagulación intravascular diseminada se encontró en 8 pacientes (6%) y no se correlacionó con el sangrado gastrointestinal (Fig. 5).

Bronconeumonía 4 casos (3%) y derrame pleural 1 caso (0.7%), se asociaron con presencia de gérmenes Gram (-) y en un paciente se cultivó

Necrosis apendicular y necrosis de ganglios linfáticos mesentéricos (Fig. 11) fueron hallazgos en 2 pacientes a quienes se practicó laparotomía por abdomen agudo.

La enfermedad se manifestó como cuadro psiquiátrico, con brote sicótico agudo en dos casos, lo que inicialmente llevó a confusión diagnóstica.

TABLA 4. Frecuencia porcentual de complicaciones.

Complicaciones	No. Pacientes	%
Hemorragias de vías digestivas	12	9.2
Colestasis	12	9.2
C.I.D.	8	6.0
I.R.A.	7	5.3
Bronconeumonía	4	3.0
Perforación intestinal	3	2.3
Necrosis apendicular	3	2.3
Sicosis	2	1.5
Derrame pleural	1	0.7
Necrosis ganglios linfáticos mesentéricos	1	0.7
Colecistitis - Colelitiasis	1	0.7
Hemiparesia - Afasia	1	0.7

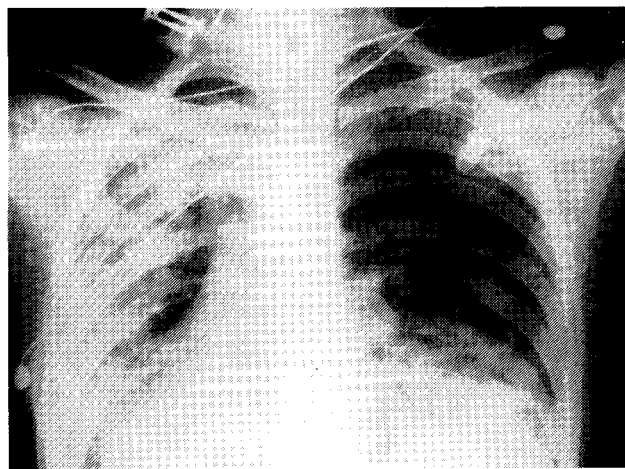


Fig. 10. Derrame pleural por *Klebsiella* en el pulmón derecho de un paciente con fiebre tifoidea.

Afasia motora y monoparesia del miembro superior derecho fueron encontrados en un pacien-

te; en los exámenes practicados el líquido cefaloraquídeo mostró aumento de proteínas, sin pleocitosis; en la gammagrafía cerebral por perfusión



Fig. 11. Hipertrofia de ganglios linfáticos mesentéricos y placas de Peyer.

se observó defecto de captación en lóbulo frontal derecho (Fig. 12); la escanografía fue normal y el mielocultivo positivo para *Salmonella typhi*. Al término del tratamiento se recuperó completamente.

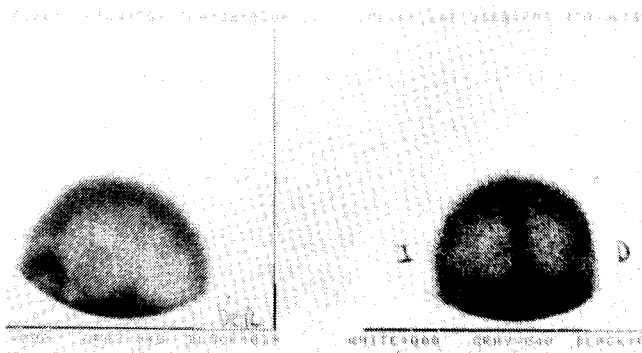


Fig. 12. Defectos de captación del lóbulo frontal derecho en la gammagrafía por perfusión cerebral.

Recaídas

Catorce pacientes (10.7%) recayeron. En uno de ellos con abdomen agudo e ictericia, se practicó colecistectomía por múltiples cálculos en vesícula, el cultivo de líquido biliar fue positivo para *Salmonella typhi*. En todos, de nuevo se administró cloramfenicol con mejoría satisfactoria.

Comentarios

Cada vez que se presentan epidemias de alguna magnitud éstas sobrepasan la capacidad de atención de los recursos de salud, lo que constituye una limitante para la atención y el diagnóstico oportuno.

Aún cuando no se demostró la fuente de infección, la forma rápida y progresiva de presentación de la enfermedad, nos indica un inóculo de gran magnitud (11).

Las condiciones de salubridad, hacinamiento, consumo de agua no tratada, malas prácticas de higiene y filtraciones de aguas facilitaron el contagio y la propagación. El patrón de comportamiento clínico de la enfermedad es similar al informado en otros brotes epidémicos en las últimas tres décadas (4, 7, 9) y a la vez se aleja de la forma clásica de presentación de la era pre-antibiótica (8, 12, 13).

La fiebre fue un síntoma constante, a diferencia de anteriores descripciones, en la mayoría de los casos se acompañó de escalofríos y taquicardia; esta asociación hace pensar en otros diagnósticos.

Diarrea y vómitos continúan dominando el cuadro clínico, mientras que, por el contrario, el estreñimiento es la excepción. Estos síntomas llevaron a deshidratación persistente y de difícil manejo.

El dolor abdominal junto con disminución de ruidos intestinales y defensa abdominal, fueron signos clínicos de difícil evaluación que hicieron pensar con frecuencia en perforación intestinal.

Las características manchas rosáceas descritas en la antigüedad se presentaron muy ocasionalmente. Se ha sostenido que estas manchas son más comunes en la raza blanca y esto es un reflejo de la dificultad que entraña su detección en las personas de piel oscura (14); su rareza está relacionada con la corta duración de las lesiones producidas por liberación de endotoxinas por *Salmonella typhi* (15).

Nuestra experiencia ilustra las limitaciones de los medios diagnósticos disponibles en la enfermedad.

El cuadro hemático constituye, después de los cultivos, el examen de mayor confiabilidad, pues la presencia de leucopenia o recuento normal de leucocitos y linfocitosis ante un estado tóxico de fiebre entérica, obliga a pensar en fiebre tifoidea.

La eosinofilia encontrada en la fase de convalecencia no es exclusiva de la enfermedad y se debe a reacciones secundarias de hipersensibilidad por liberación de endotoxinas y complejos inmunes (16).

Los cambios observados en el parcial de orina son el prototipo de enfermedad glomerular, vista también en otras infecciones que cursan con proteinuria leve y pasajera, secundaria a glomerulonefritis por complejos inmunes (17). La escasa positividad de la reacción de Widal nos indica su utilidad casi nula y no constituye, de por sí, una ayuda diagnóstica (18, 19). La baja antigenicidad de la *Salmonella*, la pobre estandarización de los antígenos, la presencia de respuesta de inmunidad celular en afectados explican este fenómeno (20, 21).

El mielocultivo y el hemocultivo prevalecen como los medios diagnósticos definitivos en fiebre tifoidea.

La evidencia más temprana y conclusiva de la enfermedad, fue el aislamiento de *Salmonella typhi* en la sangre, aunque solamente se demostró bacteremia en el 55% de los casos. Un mayor índice de positividad fue encontrado para el mielocultivo, hecho que es acorde con lo revisado en otras series (2).

La baja positividad observada en los coprocultivos se relacionó con la toma temprana de la muestra al final de la primera semana.

La enterorragia fue la complicación más frecuente y espectacular, casi siempre al final de la tercera semana. En ocasiones, su presencia estuvo anunciada por caída de tensión arterial, taquicardia e hipotermia. Esta pérdida de sangre ha sido explicada por la proliferación de *Salmonella typhi* con necrosis y esfacelación de las placas de Peyer (22). En todos los pacientes el tratamiento fue médico, con medios de sostén y transfusiones repetidas, pero si la hemorragia continúa el tratamiento es quirúrgico (23). La colestasis se asoció a hepatomegalia en todos los casos, manifestándose en las dos primeras semanas de la enfermedad; en algunos pacientes la severidad de la sintomatología y la alteración en las pruebas de función hepática llevó a descartar la presencia de otra patología hepatobiliar. La colestasis se caracteriza por dilatación y congestión de sinusoides con áreas de necrosis focal acompañada de infiltrado de células mononucleares; estos cambios histológicos corresponden a los de una hepatitis reactiva inespecífica (24).

La perforación es la más grave de las complicaciones, establece un pronóstico reservado y es la causa más frecuente de mortalidad. Su diagnóstico oportuno es difícil, no solo por el estado tóxico del paciente sino porque no hay una clara defensa abdominal y con frecuencia los ruidos intestinales están aumentados (24, 26). Con el advenimiento de los antibióticos se ha modificado la incidencia y el pronóstico de la perforación (27-29) y cuando ésta se presenta la intervención quirúrgica precoz y un manejo médico integral ha logrado reducir la mortalidad (23, 30).

La presencia de coagulación intravascular disseminada subclínica no se correlacionó con el sangrado gastrointestinal, como tampoco requirió tratamiento. Informes recientes indican como mecanismo patogénico, la liberación de endotoxinas y sustancias procoagulantes (15, 31, 32).

Las alteraciones neuropsiquiátricas poco frecuentes, contrastan con los hallazgos en Africa y la India (33 - 35). Las lesiones en el S.N.C. podrían explicarse por mecanismos inmunológicos, tal como se ha postulado para otras formas de encefalitis post-infecciosas (36).

Desde que Woodward (13) en 1984 demostró el uso benéfico del cloramfenicol en la fiebre tifoidea y en vista de su eficacia clínica, la buena tolerancia y absorción gastrointestinal, su bajo costo, siguen siendo el fármaco de elección en los países donde no dominan las cepas resistentes (7, 37, 38). Es esta la razón principal por la que hemos persistido en su empleo.

Sin embargo el cloramfenicol no es el antibiótico ideal, debido a su riesgo de toxicidad medular, tasa elevada de recaídas, aparición progresiva de cepas de *Salmonella typhi* (2, 39-43) lo que hace perentoria la búsqueda de una alternativa terapéutica adecuada (6, 44-47).

Referencias

1. OPS/OMS. Las condiciones de Salud en las Américas 1973 - 1976 - 1978. Publicación científica No. 364 de OPS/OMS.
2. FLORES - ESPINOSA, J. Tifoidea en México. Análisis clínico de la epidemia de 1972. Gac. Med. Mex., 106:11 - 35, 1973.
3. SANBORN, W.R. and LESMANA, M. Antibiotic resistant typhoid in Indonesia. Lancet, 2:408 - 409, 1973.

4. WALKER, W. The aberdeen typhoid Ontbreak of 1964. *Scot. Med. J.* 0:466 - 474, 1965.
5. RODRIGUEZ, S. et al. Fiebre tifoidea en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl 1976 - 1979. *Acta Med. Col.*, 6 (1): 9 - 15, 1981.
6. MONTOYA, F. y BETANCOURT, J. Terapia antimicrobiana de la fiebre tifoidea. *Acta Med. Col.*, 6 (1):39 - 41, 1981.
7. PRADA, G. y GUZMAN, M. Fiebre tifoidea. Estudio de tres brotes epidémicos. *Acta Med. Col.*, 7 (2): 81 - 91, 1982.
8. STUART, B.M. and PULLEN, R.L.I. Thyphid clinical analysis of 360 cases. *Arch. Int. Med.*, 78:629, 1964.
9. HOFFMAN, T.A. et al. Waterborner typhoid fever in Dade County, Florida. *Am. J. Med.*, 6:39, 1975.
10. GULATI, P.D., et al. Changing pattern of typhoid. *Ann. Int. Med.*, 45:544, 1968.
11. HORNICK, R.B., et al. Typhoid fever. Pathogenesis and immunologie control. *N. Engel. J. Med.*, 283:688 - 691, 1970.
12. WOODWARD, T.E. and SMADEL, J.E. Management of typhoid fever and its complication. *Ann. Int. Med.*, 138:357 - 358, 1964.
13. WOODWARD, T.E., et al. Premilinary report on the benefical effect of Chlorimycetim in the treatment of typhoid feber. *Ann. Int. Med.*, 29:131 - 132, 1948.
14. BIBHATK, M.R. Fiebre tifoidea y paratifoidea. *Clínica Gastroenterológica, Infecciones del aparato digestivo*, 8:173 - 175, 1981.
15. HORNICK, R.B., and GREISMAN, S. On the pathogenesis of typhoid fever. *Arch. Int. Med.*, 138: 357 - 358, 1978.
16. CONGY, F. Les polynucleosis eosinophiles et leurs funtions. *Atherosclerose*, 29 (7):681 - 689, 1979.
17. SITPRIJA, V. Glomerulitis in typhoid fever. *Ann. Int. Med.*, 81:210 - 213, 1974.
18. SCHOEDER, S.A. Interpretation of serologic test for typhoid fever. *Jama*, 206:834 - 836, 1968.
19. MELENDEZ, S. Inmunidad en fiebre tifoidea. *Bol. Sanit. Panam*, 92 (1):1 - 10, 1982.
20. MACKANESS, G.B. Resistance to intracellular infection. *J. Inf. Dis.*, 123:439 - 445, 1971.
21. KUMAR, E. et al. Immunological study of typhoid: Immunoglobulins, C₃, Antibodies and leukocyte migration in patients with typhoid fever and TAB - vaccinated individuals. *Inf. Inn.*, 10:1219 - 12225, 1974.
22. ROBBINS, S. Patología estructural y funcional. 5 ed. México, Interamericana, 1975. pp. 388 - 391.
23. WONG, S.H. The emergency surgical management of massive and pressistent hemorrhage due to typhoid fever: a report 3 cases, *Br. J. Surg.*, 65:74 - 76, 1978.
24. RAMACHANDRAN, D. et al. Typhoid hepatitis. *Jama*, 230:236 - 240, 1974.
25. ARCHAMPONG, E.Q. Operative treatment of typhoid perforation of the bowel. *Br. Med. J.*, iii:273 - 276, 1969.
26. WELCH, T.P. and MARTIN, N.C. Surgical treatment of typhoid perforation. *Lancet*, i: 1078 - 1080, 1975.
27. ROWLAND, H.A.K. The complications of typhoid fever. *Am. Trop. Med. Hyg.*, 3:456 - 459, 1961.
28. KHOSLA, S.N., Typhoid perforation. *Am. Trop. Med. Hyg.*, 80:83 - 87, 1977.
29. SAMANTRAY, S.K., JONHSON, S.C. and CLARK-RABARTY, A.K. Enteric fever an analysis of 500 cases. *Practitioner*, 218:400 - 408, 1977.
30. KIN, J.P., OH, S.K. and JARRETT, F. Management of ileal perforation due to typhoid fever. *Ann Sug.*, 181:88 - 91, 1975.
31. ALLEN, N. et al. Typhoid fever with consumption coagulopathy. *Jama*, 208 (4): 689 - 690, 1969.
32. BUTLER, T. el al. Studies of blood coagulation, bacteriamia, and endotoxemia. *Arch. Int. Med.*, 138:407 - 410, 1978.
33. OUSTOKEN, B.O. et al. Neuropsychiatric manifestations of typhoid fever in 959 patients. *Arch. Neurology*, 27:7 - 13, 1978.
34. KHOSLA, S.N. et al. Neuropsychiatric manifestations of typhoid. *Am. J. Trop.*, 80:95 - 98, 1977.
35. BREakey, W. R. and KALA, A.K. Typhoid cototonia responsive to ETC. *Br. Med. J.*, 2:357 - 359, 1977.

36. RAMACHANDRAN, S. et al. Acute disseminated encephalomyelitis in typhoid fever. Br. Med. J., 1:494 - 495, 1975.
37. LIEVTENANT, R. et al. Evaluation of chloramphenicol and ampicillin in Salmonella enteric fever. New Engl. J. Med., 278:171 - 176, 1968.
38. PILLAY, N. et al. Comparative trial of amoxycillin and chloramphenicol in treatment of typhoid fever in adults. Lancet, 2:333 - 334, 1975.
39. ANDERSON, E.S. and SMITH, H.R. Chloramphenicol resistance in the typhoid Bacillus. Br. Med. J., iii:329 - 331, 1975.
40. ANDERSON, E.S. Chloramphenicol resistant *Salmonella typhi*. Lancet, 2:1494 - 1495, 1973.
41. OVERTUVE, G. et al. Antibiotic resistance in typhoid fever. N. Engl. Med., 289:463 - 464, 1973.
42. LAURENCE, R.M., GOLDSTEIN, E. and HOEPRICH, P.D. Typhoid fever caused by chloramphenicol resistant organisms. Jama, 224:861 - 863, 1973.
43. LANCET EDITORIAL, Drug resistant in *Salmonella*. Lancet, ii:1391 - 1392, 1982.
44. FARID, Z. et al. Trimethoprim - sulphamethoxazole in enteric fevers. Br. Med. J., 3:323 - 324, 1970.
45. AKINKUGBE, O.O. et al. Trimethoprim and sulphamethoxazole in typhoid. Br. Med. J., iii:721 - 722, 1968.
46. KAMAT, S.A. Evaluation of trimethoprim-sulphamethoxazole and chloramphenicol in enteric fever. Br. Med. J., iii:320 - 322, 1970.
47. HERZOG, C.H. Drug treatment of typhoid fever. Br. Med. J., 2:941 - 943, 1976.