

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**FIEBRE TIFOIDEA: REACTUALIZACION
(REPORTE DE 202 CASOS)**

TESIS:

*Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala*

Por:

BRUNO ESCALER VIELMAN

en el Acto de Investidura de

MEDICO Y CIRUJANO

CONTENIDO

- I *INTRODUCCION*
- II *MATERIALES Y METODOS*
- III *RESULTADOS*
- IV *DISCUSION*
- V *CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES*
- VI *BIBLIOGRAFIA*

I. INTRODUCCION

La fiebre tifoidea es una enfermedad sistémica aguda, resultante de la infección por Salmonella typhi(1,2).

Las lesiones intestinales de la enfermedad fueron descritas por Bretonneau en 1820, quien además definió la enfermedad como una entidad nosológica determinada, llamándole "Dotinenteria". Louis en 1829, es el primero en darle el nombre de Fiebre Tifoidea(3).

La Salmonella typhi fué descubierta por Eberth en 1880. Es un bacilo entérico gram negativo, no esporulado, de aproximadamente 0.5 a 0.8 por 1 a 3.5 micrómetros, móvil con flagelos peritricos. Posee tres tipos de antígenos; el "H" o Flagelar, el "O" o Somático, y el "Vi", presente en la parte periférica del soma bacteriano. Los antígenos somáticos son lipopolisacáridos, que se liberan por lisis bacteriana y actúan como endotoxinas(4,5).

Dentro del género Salmonella, el bacilo tifoide pertenece al grupo D, y comprende únicamente un tipo serológico. Al igual que los demás serotipos de Salmonella pertenecientes al grupo D, posee el antígeno H tipo "d", y los antígenos O nueve y doce. Existe un considerable traslape en la composición antigénica con otros grupos serológicos del mismo género(4,6).

La fiebre tifoidea es una enfermedad endémica en países en desarrollo como Guatemala, constituyendo un problema de salud importante(7,8).

La Salmonella typhi ingresa usualmente al organismo humano por el tracto gastrointestinal, a través de la ingestión de alimentos o bebidas contaminados. Siendo una enfermedad exclusiva del hombre, éste es el único reservorio del germen, y, tanto personas con la enfermedad activa, como portadores

convalescientes y crónicos pueden excretar el bacilo por las heces y ocasionalmente por la orina(7,9).

Los factores directamente responsables de las manifestaciones clínicas y hematológicas de la enfermedad no han sido adecuadamente definidos(1). Se ha demostrado que la presencia en sí de bacilos en la sangre no representa un papel significativo en la patogénesis de la enfermedad(10). Por otro lado, las evidencias concernientes al papel que desempeña la endotoxina son inconcluyentes(1,10). Se ha postulado que la endotoxina puede actuar desde el sistema retículo-endotelial, en donde ésta se acumula, sin que existan grandes cantidades de ella en la sangre(10,12). Existen evidencias suficientes para indicar que la inmunidad celular desempeña un papel importante en la fiebre tifoidea(13), aunque no se conoce con certeza el papel de la inmunidad humoral dentro de la enfermedad(2). Tampoco se conocen bien los mecanismos responsables de la morbilidad y las variaciones en las complicaciones de un paciente a otro(14).

La lesión inflamatoria característica de la enfermedad es la hiperplasia retículoendotelial, con hipertrofia generalizada de ganglios linfáticos y folículos linfoides, y con aumento del tamaño del bazo e hígado. Se observa además la fagocitosis activa de microorganismos y eritrocitos por células del retículo-endotelio. Existe infiltrado de linfocitos y células plasmáticas, con ausencia de polimorfonucleares(2,5).

El período de incubación puede variar entre 3 y 60 días, siendo usualmente alrededor de 10 días. Las manifestaciones clínicas y la duración de la enfermedad varían en forma marcada de un paciente a otro(1,2).

Frecuentemente se olvida que los síntomas y signos hepatobiliares(2,15,16) como respiratorios(2,17) pueden dominar el cuadro clínico de la enfermedad.

Desde el advenimiento de la antibioticoterapia efectiva la

frecuencia de las complicaciones ha sido reducida. Sin embargo, éstas constituyen un aspecto importante, pues son responsables del 75o/o de las fatalidades, y algunas de ellas plantean un tratamiento controversial(2,18).

Así también se ha sugerido que el tratamiento antibiótico inadecuado o tardío, y procesos subyacentes como la desnutrición, influyen de manera determinante en el apareamiento y gravedad de las complicaciones(18).

El diagnóstico definitivo de la fiebre tifoidea no debe basarse en el cuadro clínico de la misma, debido a su variabilidad(2,9,19).

El bacilo fué aislado y cultivado por primera vez por Gaffky en 1883, mientras que Shottmüller lo obtiene de la sangre en 1900(3). Desde que Curmont, Busquet y Widal en 1901 sentaron el uso del hemocultivo como un procedimiento seguro para el diagnóstico de la enfermedad(20), ha sido considerado como el método de elección para tal efecto. En la actualidad varios autores continúan sosteniendo este hecho(1,2,8).

El primero en emplear la punción de médula ósea como estudio diagnóstico fué Pianese en 1903. Gerbasi, en 1924, fué el primero en cultivar *Salmonella typhi* por tal procedimiento. En Guatemala, fué Tercero quien en 1949 recomendó la punción de médula ósea, particularmente en la espina ilíaca anterosuperior, como estudio diagnóstico en la fiebre tifoidea(21).

Ha sido comprobado que el mielocultivo aumenta sustancialmente las probabilidades de efectuar el diagnóstico bacteriológico en la fiebre tifoidea, especialmente en pacientes que previamente han recibido antimicrobianos durante el curso de la enfermedad(2,10,22).

La administración de un antimicrobiano adecuado en forma

temprana y apoyada en el diagnóstico bacteriológico de la enfermedad, es la piedra angular en el tratamiento de la fiebre tifoidea(1,2). Desde su introducción en 1948, el cloramfenicol es el antibiótico de primera elección en esta enfermedad. Otros antibióticos tales como la ampicilina y la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol deben reservarse para los casos en los cuales se presente resistencia al cloramfenicol(1,2,13,23-30).

Se pretende, con este estudio, reiterar la eficiencia diagnóstica del mielocultivo. Además, se efectuará un análisis de las manifestaciones clínicas y complicaciones de la fiebre tifoidea, así como el tratamiento de la misma. Se estudiará el pronóstico de esta enfermedad, como es observado en un hospital grande de nuestro medio.

II. MATERIALES Y METODOS

El presente estudio comprenderá el análisis de 202 casos de fiebre tifoidea comprobada bacteriológicamente, que fueron atendidos en el Hospital Roosevelt de la ciudad de Guatemala, durante el período del 1o. de Marzo de 1977 al 31 de Mayo de 1979.

A cada uno de los registros clínicos de estos pacientes se aplicó el instrumento de recolección de datos que se presenta a continuación. Los datos obtenidos fueron objeto de análisis estadístico y se presentan en la siguiente sección de trabajo.

HOSPITAL ROOSEVELT FIEBRE TIFOIDEA

Registro médico No.:	Fecha de ingreso:	Nombre:
Sexo:	Edad:	Lugar de residencia:
		Ocupación:

Días de enfermedad antes de: a) consultar:
b) diagnóstico bacteriológico:
c) iniciar tratamiento antibiótico apropiado:

Días de hospitalización antes de: a) diagnóstico bacteriológico:
b) iniciar tratamiento antibiótico apropiado:

TRATAMIENTO ANTIBIOTICO PREVIO:

De ser posible especificar tipo, dosis y duración del tratamiento.

a) Drogas no efectivas:

b) Drogas efectivas:

DATOS CLINICOS:

Datos Subjetivos:

Efectuar un listado de los síntomas referidos por el paciente a su ingreso y durante su estancia en el hospital. En el caso de dolor abdominal, diarrea, tos y erupción cutánea; anotar las características de los mismos.

DATOS OBJETIVOS:

Efectuar un listado de los hallazgos del examen físico al ingreso y durante la estancia hospitalaria del paciente. En el primer caso incluir pulso y temperatura.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE INGRESO:

LABORATORIO:

Semana de enfermedad

Examen	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hemoglobina: (gr/dl)										
Recuento leucocitario: (xmm ³)										
Polimorfonucleares: (o/o)										
Linfocitos: (o/o)										
Eosinófilos: (o/o)										
Velocidad de sedimentación: (mm/hr)										
Bilirrubinas: (mg o/o)										
Total:										
Directa:										

Semana de enfermedad

<i>Examen</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>	<i>10</i>
<i>Fosfatasa alcalina: (mU/ml)</i>										
<i>Aminotransferasas: (mU/ml)</i>										
<i>Aspártica:</i>										
<i>Alanina:</i>										
<i>Sangre oculta en heces:</i>										
<i>Albuminuria:</i>										
<i>Hematuria microscópica:</i>										
<i>Reacción de Widal:</i>										
<i>O: (indicar título)</i>										
<i>Mielocultivo:</i>										
<i>Hemocultivo:</i>										
<i>Coprocultivo:</i>										
<i>Urocultivo:</i>										
<i>Otro: (especificar)</i>										
<i>Frote periférico:</i>										
<i>Pruebas de coagulación:</i>										

COMPLICACIONES: (Indicar la fecha en que se presentaron)

Perforación Intestinal:

Hemorragia Intestinal:

Coagulación Intravascular:

Recaída:

Otras: (especificar)

Infecciones secundarias: (anotar localización y microorganismo responsable)

Enfermedades subyacentes y otros procesos sobreagregados: (especificar)

TRATAMIENTO:

Cloramfenicol:

TMP/SMX:

Ampicilina:

Duración del tratamiento:

Fiebre bajó al día de tratamiento. No bajó. Cambio antibiótico a el día de enfermedad. Fiebre bajó al día de tratamiento.

Tratamiento de complicaciones: (especificar)

RESULTADO:

Estado al egresar:

Causa de muerte:

Seguimiento en Consulta Externa: Meses de seguimiento: (indicar número de copro y urocultivos y resultados)

III. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 202 pacientes con diagnóstico bacteriológico de fiebre tifoidea; de los cuales el 52o/o pertenecía al sexo femenino y el 48o/o al masculino. Las edades estuvieron comprendidas entre los 5 días de vida y los 62 años ($X = 20$), el 19.3o/o correspondió entre los 16 y 20 años; el 16.8o/o entre los 11 a 15 años, y 15.3o/o entre los 6 a 10 años. El 81.7o/o tenían una edad menor de 30 años.

El 82.7o/o de los pacientes residía en el departamento de Guatemala. El 62.4o/o de ellos procedía de la ciudad capital, el 9.9o/o del departamento de Santa Rosa; el resto de pacientes procedían de Chimaltenango, Sacatepéquez, Escuintla, Suchitepéquez, Jalapa y El Progreso.

El 37.1o/o se dedicaba a oficios domésticos, el 21.3o/o estudiaba, el 17.3o/o no trabajaba y el 10.9o/o eran agricultores. Otras ocupaciones menos frecuentes fueron albañil, comerciante, piloto automovilista, soldador, obrero, mecánico, y otras en menor frecuencia aún.

El 33.2o/o de los pacientes consultaron al hospital 6 a 10 días después de haberse iniciado la enfermedad, 29.7o/o 11 a 15 días después, y 19.8o/o dentro de los primeros 5 días. El 47o/o consultó al hospital pasados diez días de haberse iniciado los síntomas ($X = 11.2$).

El diagnóstico bacteriológico fué efectuado dentro de los primeros tres días de hospitalización en el 92.6o/o de los pacientes, mientras que tan sólo el 2o/o estuvo sin diagnóstico bacteriológico por 10 días o más dentro del hospital ($X = 2.4$).

En el 83.8o/o de los pacientes el tratamiento antibiótico adecuado fué iniciado dentro de los primeros tres días de hospitalización, y tan sólo 3.1o/o de los pacientes permanecieron

10 días o más en el hospital sin haber recibido aún dicho tratamiento ($X = 2.8$).

En el 21.3o/o de los casos se estableció que habían recibido algún antimicrobiano previo a su ingreso, y en el 18.3o/o este hecho se consideró como probable. Dentro de los pacientes que recibieron antibióticos previo a consultar al hospital, el 76.7o/o recibieron un sólo tipo de fármaco, el 18.6o/o recibió dos, y el 4.7o/o tres antibióticos.

El 60o/o de estos pacientes recibieron drogas consideradas como efectivas para esta enfermedad (Ampicilina, Cloramfenicol, Co-Trimoxazole, en orden decreciente de frecuencia); mientras que el 40o/o restante recibió drogas consideradas no efectivas en estos casos, entre las que se incluyen Penicilina, Eritromicina, Tetraciclina, Lincomicina, Gentamicina y Kanamicina; citadas en orden decreciente de frecuencia.

En cuanto a los Datos Subjetivos anotados, tanto al ingreso como durante toda la estancia hospitalaria, se resumen en la Tabla 1.

TABLA NUMERO 1

DATOS SUBJETIVOS

SINTOMAS	No.	o/o
Fiebre	202	100
Diarrea: (con sangre 20.2o/o)	163	80.7
Cefalea: (universal 83.4o/o)	145	71.8
Náusea:	144	71.3
Anorexia	139	68.8
Dolor abdominal (difuso 78.4o/o)	139	68.8
Vómitos	123	60.9
Astenia	113	55.9
Calofríos	108	53.5
Mialgias	86	42.6
Tos (seca 72.3o/o)	83	41
Epistaxis	52	25.7
Adinamia	51	25.2
Estreñimiento	50	24.7
Disuria	45	22.3
Disminución de peso	31	15.3
Vértigo	31	15.3
Diaforesis	29	14.4
Postración	28	13.9
Melena	27	13.4
Rinorrea	26	12.9
Odinofagia	26	12.9
Artralgias	19	9.4
Insomnio	18	8.9
Poliaquiuria	18	8.9
Disfagia	14	6.9
Contacto reciente con enfermo o portador	13	6.4
	3	

Otros síntomas referidos con menor frecuencia que los anteriores fueron: coluria, dolor lumbar, cambios de conducta, tinitus, ictericia, lipotimias, distensión abdominal, nicturia, hematuria, antecedente de fiebre tifoidea, disnea, cambios de consciencia, hematemesis, gingivorragia, otalgia, erupción cutánea, fotofobia, visión borrosa, edema de miembros inferiores, hemorragia vaginal, dolor cervical, delirio, disminución de la agudeza auditiva, convulsiones, antecedente de haber recibido la vacuna antitifoidea, sialorrea, dolor costal, leucorrea, otorragia; todos ellos mencionados en orden decreciente según su frecuencia.

En el 62.9o/o de los casos la diarrea se presentó SIN estreñimiento, mientras que tan sólo en el 17.8o/o se refirió acompañada de este último. En el 14.8o/o el estreñimiento fué posterior a la diarrea, mientras que tan sólo en el 3o/o de los casos se presentó con anterioridad a la misma. El estreñimiento no se acompañó de diarrea en el 6.9o/o de los casos.

El 64.7o/o de los pacientes presentaron a su ingreso al hospital una temperatura corporal mayor de 38.5°C. y un 8o/o presentaron menos de 37°C.

De 162 pacientes cuya temperatura fué de 38°C o más a su ingreso, 35.2o/o presentó bradicardia relativa con respecto al grado de la fiebre.

Los datos objetivos obtenidos tanto al ingreso de los pacientes como durante toda su estancia hospitalaria se resumen en la Tabla 2.

**TABLA NUMERO 2
DATOS OBJETIVOS**

SIGNOS	No.	o/o
Dolor abdominal (difuso 70o/o)	157	77.7
Peristaltismo alterado (aumentando 54.2o/o)	155	76.7
Orofaringe congestionada	115	56.9
Malas condiciones generales	105	52
Estertores	70	34.6
Distensión abdominal	61	30.2
Hepatomegalia	60	29.7
Adenopatía (cervical 93.1o/o)	58	28.7
Hipertrofia amigdalina (con exudado 34o/o)	50	24.8
Diaforesis	49	24.2
Percusión dolorosa en ángulo costovertebral:	46	22.8
Ictericia	44	21.8
Defensa muscular abdominal	37	18.3
Enterorragia	32	15.8
Halitosis	32	15.8
Reflejos O-T alterados: (disminuídos 71o/o)	31	15.3
Cambios de consciencia	29	14.4
Esplenomegalia	27	13.4
Trastornos hemorrágicos cutáneos	24	11.9
Roseola	23	11.4
Cambios de conducta	22	10.9
Soplo sistólico multifocal	20	9.9
Irritación peritoneal	20	9.9
Meningismo	19	9.4
Melena	19	9.4
Dificultad respiratoria	12	5.9
Broncoespasmo	10	4.9
Hemorragia vaginal	9	4.4
Conjuntivitis	4	2

Otros datos menos frecuentes fueron: soplo tubárico, edema de miembros inferiores, leucorrea, ataxia, y dolor uterino y parametrial; citados en orden decreciente de frecuencia.

Tan sólo en el 7.9o/o de los casos se presentó tanto hepato como esplenomegalia. La curva de temperatura intrahospitalaria fué irregular en 89 pacientes, intermitente en 54, remitente en 28 y continua tan sólo en 9 casos.

En cuanto al diagnóstico clínico de ingreso y diagnóstico diferencial, los datos se resumen en la Tabla 3.

Tabla Número 3
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL AL INGRESO DEL
PACIENTE AL HOSPITAL

DIAGNOSTICO	No.	o/o
Fiebre tifoidea	155	76.7
Pielonefritis aguda	56	27.7
Gastroenterocolitis bacteriana	44	21.8
Malaria	41	20.3
Bronconeumonía-Neumonía	22	10.9
Tuberculosis Miliar	13	6.4
Virosis	12	5.9
Faringoamigdalitis aguda	11	5.4
Amebiasis	11	5.4
Septicemia	10	5
Hepatitis	9	4.4
Meningoencefalitis viral	8	4
Meningitis bacteriana	7	3.5
Apendicitis aguda	7	3.5

Otros diagnósticos enunciados con menor frecuencia fueron: infección pélvica, fiebre de origen indeterminado,

colecistitis aguda, endocarditis bacteriana, púrpura trombocitopénica, coagulopatía, pancreatitis aguda, obstrucción intestinal mecánica, úlcera gástrica sangrante, leucemia, cistitis hemorrágica, bronquitis, meningococcemia, glomerulonefritis aguda, absceso hepática amebiano, hepatoma, íleo adinámico, adenitis mesentérica, poliposis intestinal, diverticulosis, úlcera duodenal sangrante, intoxicación alimenticia, laberintitis, absceso cerebral, hemorragia subaracnoidea, aplasia medular, tifus, dengue, polineurorradiculitis ascendente; todos mencionados en orden decreciente en cuanto a su frecuencia.

Dentro de los pacientes a quienes se les admitió con diagnóstico de fiebre tifoidea, se diagnosticó perforación intestinal en 18, meningismo y síndrome de coagulación intravascular en tres casos cada uno, y por último, neumonitis y colangitis en 2 pacientes cada uno; anotando estas entidades como secundarias a la fiebre tifoidea.

En los 202 pacientes se efectuó por lo menos una biometría hemática. En 90 casos se detectó anemia; en el 55.4o/o el recuento leucocitario estuvo dentro de límites normales, y en el 36.7o/o hubo leucopenia. Se detectó neutrofilia en el 94o/o de los casos, mientras que hubo linfopenia en el 53o/o de los pacientes y en el 46.5o/o el porcentaje de linfocitos estaba dentro de límites normales. Eosinopenia se detectó en el 91o/o de los casos, y la velocidad de sedimentación estaba elevada en el 78.7o/o.

En 125 pacientes se practicaron por lo menos dos biometrías hemáticas. En estos casos el recuento leucocitario aumentó en el 36.8o/o, y disminuyó en el 49.6o/o. El porcentaje de polimorfonucleares no sufrió variación significativa en el 32.8o/o, mientras que disminuyó en el 49.6o/o. El porcentaje de linfocitos aumentó en el 44.8o/o, mientras que en el 41.6o/o no experimentó una variación significativa.

En 71 casos se determinaron las bilirrubinas séricas,

encontrándose la fracción conjugada elevada en el 77.50/o de los casos, y la bilirrubina total elevada en el 53.50/o.

La fosfatasa alcalina fué determinada en 37 pacientes, encontrándose elevada en 18 casos. En 50 pacientes se investigó aminotransferasas, encontrándose elevada la aspártica en 40 pacientes y la de alanina en 31 casos.

Se encontró sangre oculta positiva en heces en el 33.40/o de 105 casos en los cuales se investigó. En 179 pacientes se efectuó uroanálisis, que reportó albuminuria en 96 casos y hematuria en 58.

Los datos obtenidos con respecto a la reacción de hemaglutinación para detectar anticuerpos anti-O en el suero del paciente (Prueba de Widal), se resumen en la Tabla 4.

En 51 pacientes fué practicada más de una reacción. En el 41.20/o el título aumentó, permaneció igual en 35.30/o y disminuyó en el 23.50/o.

Con respecto a los resultados de los cultivos de médula ósea, sangre y heces que fueron practicados, están resumidos en la Tabla 4.

Se efectuaron 88 urocultivos, de ellos únicamente dos fueron positivos para *Salmonella typhi*, y ambos fueron practicados durante la tercera semana de la enfermedad, esa misma semana se reportaron 14 urocultivos negativos.

Se efectuó un cultivo de orofaringe en la cuarta semana de la enfermedad, el cual fué positivo; dos cultivos de petequia, uno positivo en la tercera semana y otro negativo durante la cuarta. De 28 cultivos de líquido cefalorraquídeo que fueron efectuados, tan sólo uno fué positivo, tomado durante la tercera semana. Se tomaron 3 cultivos de líquido peritoneal y cinco de

bordes de perforaciones de íleon terminal; tan sólo en uno de los últimos creció *Salmonella typhi*, en los demás crecieron diversos tipos de enterobacterias distintas de la mencionada.

Se efectuaron 30 estudios de química del LCR, revelando hiperproteinorraquia en 8 casos e hipoglucorraquia en dos casos; el estudio fué normal en 22 casos. Se detectaron eritrocitos en dos casos de 30 estudios de citología del LCR que fueron efectuados.

TABLA NUMERO 4
REACCION DE WIDAL* Y CULTIVOS

SEMANA DE ENFERMEDAD (**)									
1	2	3	4	5	6	9	10	TOTAL	
No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)
-W:									
a: 18 (46.2)	28 (36.8)	24 (35.8)	3 (20)	3 (25)	0	0	0	76 (35)	
b: 13 (33.3)	23 (30.3)	17 (25.4)	5 (33.3)	2 (16.7)	1 (25)	0	1 (50)	62 (28.6)	
c: 4 (10.2)	7 (9.2)	12 (17.9)	1 (6.6)	3 (25)	1 (25)	0	0	28 (12.9)	
d: 4 (10.2)	18 (23.7)	14 (20.9)	6 (40)	4 (33.4)	2 (50)	2 (100)	1 (50)	51 (23.5)	
Total:	39 (18)	76 (35)	67 (30.9)	15 (6.9)	12 (5.5)	4 (1.8)	2 (0.9)	217 (100)	
-M:									
p: 34 (92)	61 (93.8)	40 (88.9)	6 (85.7)	9 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (100)	155 (92.3)	
n: 3 (8)	4 (6.2)	5 (11.1)	1 (14.3)	0	0	0	0	13 (7.7)	
Total:	37 (22)	65 (38.7)	45 (26.8)	9 (5.4)	2 (1.2)	2 (1.2)	1 (0.5)	168 (100)	
-H									
p: 26 (49.1)	34 (44.2)	16 (29.6)	2 (18.2)	2 (22.2)	0	1 (33.3)	1 (33.3)	82 (38.5)	
n: 27 (50.9)	43 (55.8)	38 (70.4)	9 (81.8)	7 (77.8)	3 (100)	2 (66.7)	2 (66.7)	131 (61.5)	
Total:	53 (24.9)	77 (36.2)	54 (25.4)	9 (4.1)	3 (1.4)	3 (1.4)	3 (1.4)	213 (100)	
-C:									
p 10 (24.4)	23 (39.6)	16 (30.8)	2 (20)	4 (44.4)	0	1 (33.3)	0	56 (31.3)	
q-n: 31 (75.6)	35 (60.4)	36 (69.2)	10 (80)	5 (55.6)	2 (100)	2 (66.7)	2 (100)	123 (68.7)	
Total:	41 (22.9)	58 (32.4)	52 (29)	9 (5)	2 (1.2)	3 (1.7)	2 (1.2)	179 (100)	

NOTAS: *: Sólo se tomó en cuenta aglutinina anti-O.

** : Durante la séptima y octava semanas no se efectuó en ningún paciente estudio alguno.

W: Reacción de Widal. M: Mielocultivo. H: Hemocultivo. C: Coprocultivo.

a: Negativo. b: 1:80 ó menos. c: 1:160. d: 1:320 ó más.

p: Positivo. n: negativo.

En 94 casos se efectuó frote periférico, encontrándose trombocitopenia en 29 de ellos, y en 21 casos se detectaron segmentados con granulaciones tóxicas.

El Tiempo de Protrombina se estimó en 65 casos, encontrándose prolongado en 45 de ellos. El Tiempo de Coagulación se encontró prolongado en 4 pacientes de 12 en los cuales fué determinado. El Tiempo Parcial de Tromboplastina y el Tiempo de Sangría también se determinaron, el primero en dos casos y el segundo en cuatro; en ambos parámetros se encontró el tiempo prolongado únicamente en un caso. El Fibrinógeno fué estimado en 24 casos, encontrándose disminuído en 16 pacientes.

En 144 pacientes se tomó radiografía de tórax, encontrándose normal en 99 casos. Se encontró infiltrado y consolidación neumónica en 14 casos, infiltrado intersticial en 10 e infiltrado bronconeumónico en 6. En 5 pacientes se encontró derrame pleural, mientras que en 3 casos se evidenció atelectasia pulmonar. En 15 pacientes se encontró neumoperitoneo subdiafragmático como signo de perforación intestinal.

En 62 casos se tomó radiografía simple de abdomen, siendo ésta normal en 12 pacientes. Entre los hallazgos anormales encontrados están los siguientes: aumento del líquido intraperitoneal, distensión de asas, paresia de asas, edema interasas, y neumoperitoneo; mencionados en orden decreciente de frecuencia.

Se efectuaron dos biopsias hepáticas, ambas reportadas como normales. En 18 casos se efectuó un estudio anatomopatológico de los bordes resecaos de perforaciones de ileon terminal, encontrándose un proceso inflamatorio agudo con predominio de mononucleares en 14 estudios; otros hallazgos incluyen: peritonitis, necrosis, proceso inflamatorio agudo y crónico inespecífico, ulceración, eritrofagocitosis, infiltrado histiocitario, y fibrosis cicatrizal, todos mencionados en orden

decreciente de frecuencia.

En 7 casos se efectuó un estudio de médula ósea, reportándose éste como normal en 3 casos. Entre los hallazgos anormales se incluyen hiper celularidad, hiperplasia y vacuolización de la serie roja, eritrofagocitosis, y aumento de células plasmáticas; mencionados en orden decreciente.

Se efectuaron nueve necropsias, cuyo diagnóstico macroscópico y bacteriológico evidenció fiebre tifoidea en la totalidad de los casos; peritonitis en 5 casos, placas de Peyer ulceradas y perforación de íleon terminal en 4 casos cada uno. Otros hallazgos menos frecuentes incluyen: bronconeumonía, atelectasia pulmonar, úlceras gástricas de Curling, esplenitis aguda, neumonía, perforación yeyunal, hipertensión intracraneana, amebiasis, coagulación intravascular, infarto pulmonar infectado y absceso sub-frénico, mencionados en orden decreciente.

Se efectuaron 23 intervenciones quirúrgicas en igual número de pacientes. En 21 casos se encontró peritonitis fibrinopurulenta generalizada; perforación en íleon terminal en igual número de pacientes, en 6 de los cuales había dos perforaciones. Hallazgos operatorios menos frecuentes, mencionados en orden decreciente, incluyen: placas de Peyer hipertróficas y desfaceladas, adenopatía mesentérica, edema de paredes intestinales, colecistitis, y en un caso Necrosis Focal Múltiple de Íleon Terminal SIN perforación.

Se efectuaron 6 proctosigmoidoscopías, reportándose como normales en 3 casos, en los restantes se encontró la mucosa colónica edematizada e hiperémica.

Se presentaron un total de 164 complicaciones en 86 pacientes, los resultados se resumen en la Tabla 5.

TABLA NUMERO 5

COMPLICACIONES

	SEMANA DE ENFERMEDAD *								TOTAL
	1	2	3	4	5	6	9		
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	
1:	10 (23.8)	20 (47.6)	7 (16.7)	4 (9.5)	0	0	1 (2.4)	42 (25.6)	
2:	11 (26.8)	18 (43.9)	8 (19.5)	1 (2.4)	2 (4.9)	0	1 (2.4)	41 (25)	
3:	7 (28)	11 (44)	6 (24)	0	1 (4)	0	0	25 (15.2)	
4:	7 (38.9)	7 (38.9)	4 (22.2)	0	0	0	0	18 (11.1)	
5:	1 (8.3)	4 (33.3)	5 (41.7)	2 (16.7)	0	0	0	12 (7.3)	
6:	3 (25)	4 (33.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	0	0	0	12 (7.3)	
7:	1 (12.5)	2 (25)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (37.5)	0	0	8 (4.9)	
8:	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0	6 (3.6)	
Total:	42 (25.6)	68 (41.5)	36 (22)	9 (5.5)	6 (3.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	164 (100)	

NOTAS:

- *: Durante las semanas séptima y octava no se detectó en ningún paciente complicación alguna.
 1: Complicaciones Broncopulmonares: Neumonitis, Neumonía lobar, Bronconeumonía, Infarto Pulmonar Séptico, citadas en orden decreciente.
 2: Hemorragia intestinal macroscópica.
 3: Perforación intestinal.
 4: Complicaciones Hepatobiliares: Colangitis, Hepatitis, Colecistitis, citadas en orden decreciente.
 5: Síndrome de coagulación intravascular diseminado.
 6: Choque séptico.
 7: Complicaciones Neuropsíquicas.
 8: Otras complicaciones: Faringoamigdalitis, Pancreatitis, Hemorragia Vaginal Masiva, Tromboflebitis femoral, Polineurorradiculitis, Meningitis, citadas en orden decreciente.

En tres pacientes se presentó recaída, durante la quinta, novena y décima semanas de enfermedad en cada uno de los casos.

Se presentaron un total de 27 infecciones secundarias en 24 pacientes, éstas incluyeron: 8 infecciones de herida operatoria, 7 infecciones urinarias, 4 flebitis, 3 bronconeumonías y neumonía. En menor frecuencia: septicemia, endometritis, faringoamigdalitis, y abscesos subcutáneos múltiples, mencionados en orden decreciente.

Los gérmenes infectantes fueron, en su orden: *E. coli*, otras enterobacterias, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Streptococo beta hemolítico del grupo A*, y anaerobios

Un 30.2o/o de los pacientes presentaron desnutrición, y un idéntico porcentaje padecía parasitismo intestinal de diversos tipos. Se detectó amebiasis intestinal en el 7.4o/o de los casos. Seis pacientes se encontraban embarazadas. En tres oportunidades se presentó sífilis latente, enfermedad péptica, y síndrome convulsivo tipo gran mal. En dos oportunidades se diagnosticó tuberculosis pulmonar y paludismo vivax. Otros procesos subyacentes encontrados en menor frecuencia fueron: pequeño mal, crisis mioclónicas, diabetes sacarina, enfermedad de Hodgkin, etilismo crónico, poliposis intestinal, cirrosis de Laennec, gastritis exógena, enfermedad de Hirschprung, fibroelastosis endocárdica, estenosis subaórtica hipertrófica ideopática, cor pulmonale crónico, y premadurez.

De las pacientes embarazadas, una de ellas presentó amenaza de aborto, otra amenaza de parto prematuro, otro parto prematuro aunque el recién nacido sobrevivió y aparte de la premadurez no presentó ningún problema. Una paciente presentó trabajo de parto irregular, sin embargo el parto fue eutócico y el recién nacido no tuvo ninguna complicación. Las demás pacientes (2) no presentaron complicación alguna en lo que al proceso

gestacional se refiere.

El 63.4o/o de los pacientes presentó hipovolemia de diverso grado. Procesos sobreagregados menos frecuentes citados en orden decreciente, fueron: íleo adinámico, fallo cardíaco congestivo, dehiscencia de herida operatoria, fístula entero-cutánea, edema agudo del pulmón, aspiración, úlceras gástricas de Curling, embolia pulmonar, depresión medular reversible secundaria al uso de Cloramfenicol, y fiebre medicamentosa.

En 11 casos no se instituyó el tratamiento antimicrobiano considerando como adecuado. En 15 pacientes que sí fue instituido se careció de una información completa al respecto, por lo que no fueron incluidos en esta parte del estudio.

Entre los 176 pacientes restantes, se prescribió, de primera elección, Cloramfenicol en el 69.3o/o, Co-Trimoxazole en el 24.4o/o, y Ampicilina en el 6.3o/o.

En 20 casos este primer tratamiento fue ineficaz para conseguir la apirexia, por lo que se instituyó un segundo tratamiento con otro antimicrobiano, siendo éste Co-Trimoxazole en 12 casos, Cloramfenicol en 7 y Ampicilina en 1.

En el 35o/o de los casos en los cuales hubo un segundo tratamiento antimicrobiano, éste fue iniciado 16 a 20 días después del inicio de la enfermedad. En el 30o/o el cambio se efectuó 11 a 15 días después, y en el 15o/o dentro de los primeros diez días de la enfermedad.

La eficacia del tratamiento antimicrobiano se valoró según la respuesta clínica al mismo, y ésta a su vez por medio del hecho de lograr o no la apirexia y el tiempo requerido para ello. Los resultados se resumen en las tablas 6 y 7.

TABLA NUMERO 6

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO Y APIREXIA

Apirexia	ANTIMICROBIANO			Total
	Cloramfenicol	TMP/SMX	Ampicilina	
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No.
Sí:	116 (89.9)	54 (98.2)	6 (50)	176
No:	13 (10.1)	1 (1.8)	6 (50)	20
Total:	129 (100)	55 (100)	12 (100)	196

TABLA NUMERO 7

DIAS NECESARIOS DE TRATAMIENTO PARA CONSEGUIR APIREXIA

Días	ANTIMICROBIANO			Total
	Cloramfenicol	TMP/SMX	Ampicilina	
	No. (o/o)	No. (o/o)	No. (o/o)	No.
0-3:	41 (35.3)	28 (51.8)	5 (83.3)	74
4-6:	44 (37.9)	19 (35.2)	1 (16.7)	64
7-9:	24 (20.7)	3 (5.6)	0	27
10-más:	7 (6.1)	4 (7.4)	0	11
Total:	116 (100)	54 (100)	6 (100)	176

El 70.4o/o de los casos estudiados a este respecto recibió el tratamiento por 11 a 15 días, el 15.9o/o lo recibió por 6 a 10 días, y un 10.3o/o por 16 días o más.

De 41 pacientes con hemorragia intestinal macroscópica, 30 fueron transfundidos con sangre completa, y 5 con células empacadas.

De los 25 pacientes que presentaron perforación intestinal, cuatro fueron manejados con tratamiento médico exclusivamente, y 21 con tratamiento médico-quirúrgico.

En los 25 pacientes se utilizó succión gástrica continua. En 11 casos se añadió Penicilina al antimicrobiano utilizado para el proceso básico, en 4 pacientes se añadió Gentamicina, mientras que ambas drogas fueron utilizadas en 10 casos.

A todos los pacientes que fueron objeto de intervención quirúrgica para el tratamiento de esta complicación les fue practicado lavado peritoneal con solución salina, además de resección de bordes y cierre primario de la perforación(es). En 14 casos se practicó ileotransversocolostomía término lateral, mientras que en 7 se efectuó ileostomía. En 3 casos fueron reforzadas las placas de Peyer que se observaron necróticas, y en 2 pacientes se practicó resección parcial de íleo terminal.

Los 12 pacientes que presentaron coagulación intravascular fueron tratados con transfusiones de sangre completa y vitamina K. Se utilizó heparina en dos casos.

En 5 de los 12 pacientes que presentaron choque séptico se administró Succinato Sódico de Hidrocortisona por vía endovenosa, y en dos oportunidades se administró Isoproterenol.

De los 3 casos que presentaron recaída, dos fueron tratados con Cloramfenicol y uno con Trimetoprim/Sulfametoxazol. En todos los tratamientos se obtuvo una respuesta adecuada.

Se aplicó succión gástrica continua en los dos casos que

presentaron colecistitis, y en uno de ellos se practicó colecistectomía.

Un total de 168 pacientes egresó del hospital en buenas condiciones, 9 egresaron bajo contra-indicación médica, y 25 pacientes murieron.

De los 177 pacientes que egresaron del hospital, tan sólo 15 fueron objeto de seguimiento posterior en Consulta Externa, y en el 73.3o/o de ellos este seguimiento duró solamente un mes. Se efectuaron un total de 10 coprocultivos (todos negativos) con posterioridad al tratamiento antimicrobiano.

Las causas de muerte se resumen en la Tabla 8. En cuanto a la perforación intestinal, de los 4 pacientes que recibieron tratamiento médico exclusivamente, murieron el 75 o/o. Entre los 21 pacientes que recibieron tratamiento médico-quirúrgico, hubo una mortalidad de 47.6o/o. Entre los pacientes a quienes se les añadió exclusivamente Penicilina la mortalidad fué de 63.6o/o, siendo ésta de 50o/o entre los casos a los cuales se administró Gentamicina únicamente. La mortalidad fué de 40o/o entre los pacientes que recibieron ambas drogas.

TABLA No. 8
CAUSAS DE MUERTE.

	No.	o/o
Peritonitis:	13	(52)
Choque Séptico	12	(48)
Coagulación Intravascular	12	(48)
Otras*	8	(32)

*: Aspiración, edema agudo del pulmón, embolia pulmonar, bronconeumonía, meningitis.

IV. DISCUSION

La fiebre tifoidea es una enfermedad que afecta al infante y adulto joven, y a ambos sexos por igual(2,8,9,24,28,31,32), hechos nuevamente comprobados en el presente estudio

Los datos obtenidos con relación al lugar de residencia de los pacientes están influenciados por el área de cobertura del Hospital Roosevelt. Este aspecto debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados del trabajo. Llama la atención el relativo alto porcentaje de casos procedentes del departamento de Santa Rosa

Uno de los principales aspectos en el control epidemiológico de la enfermedad es, además del saneamiento ambiental, la identificación, vigilancia, instrucción y tratamiento adecuado de los portadores de *Salmonella typhi*(2,7,33). El enfermo puede continuar excretando organismos por las heces durante un período variable en la convalecencia. Aproximadamente en el 3o/o de ellos la excreción del bacilo está documentada por cultivo por más de un año, o sea, son portadores crónicos(2,7). Es por ello que no debe suspenderse la vigilancia epidemiológica de los enfermos hasta haber obtenido tres cultivos negativos de heces, efectuados a intervalos de 24 horas y con carácter sucesivo, y nunca antes de un mes de haberse iniciado la enfermedad(7). Este tipo de vigilancia epidemiológica fué muy deficiente en el grupo de estudio. Las consecuencias de ello son mayores si consideramos que el 48o/o de los pacientes se ven involucrados por su ocupación en la manipulación de alimentos. Debe concientizarse más al médico y por medio de él al paciente sobre este importante aspecto de la enfermedad.

El paciente consulta al hospital durante un período relativamente tardío de la enfermedad. A pesar de que el

diagnóstico bacteriológico es efectuado, y la terapia antimicrobiana eficaz es iniciada dentro de un corto período de tiempo después de ser admitido el paciente al hospital, estos dos aspectos se ven retrasados por el factor antes mencionado.

Las complicaciones se presentan con mayor frecuencia durante la segunda a tercera semanas(2,18,24). Sin embargo, en nuestro grupo de estudio, tanto las complicaciones más frecuentes, como el total de ellas; se presentaron con mayor frecuencia durante las dos primeras semanas de la enfermedad. Podemos afirmar que la mayor parte de pacientes que desarrollan complicaciones, lo hacen antes o muy poco tiempo después de consultar al hospital.

El único síntoma por entero constante es la fiebre(19), hecho que se comprueba en el presente estudio. Llama la atención la mayor frecuencia de diarrea que de estreñimiento. Tan sólo el 30/o de los casos presentaron estreñimiento y posteriormente diarrea, hecho considerado como el más frecuente(1,2,28).

Se comprueba nuevamente la extrema variabilidad de los síntomas, aunque un grupo de éstos sea más frecuente(2,19). Los signos físicos son aún más inconstantes que los síntomas, notándose que tan sólo tres de los primeros fueron observados en más del 50o/o de los casos, siendo además por entero inespecíficos.

El cuadro clínico de la enfermedad es pues, muy variable(1,2,19), hecho que también se comprueba al observar la diversidad de entidades clínicas que fueron enunciadas en el diagnóstico diferencial al ser admitido el paciente al hospital. Sin embargo, el cuadro clínico es lo suficientemente característico y el médico está entrenado para reconocer clínicamente la enfermedad; pues ésta fué diagnosticada en poco más de las tres cuartas partes de los casos al ingresar éstos al hospital. Ello

puede estar influenciado por el hecho de que el paciente consulta generalmente durante la segunda semana de la enfermedad, período durante el cual se desarrollan signos más característicos de la misma(1,2,28).

En este trabajo se demuestra nuevamente que el cuadro clínico nunca constituye un criterio científico para diagnosticar la fiebre tifoidea en forma definitiva, dada la inconstancia y variabilidad de las manifestaciones clínicas(2,9,19).

La frecuencia de hepatomegalia en nuestro estudio es similar a la comprobada por otros autores(15), aunque la esplenomegalia fué encontrada en un porcentaje mucho menor al reportado(2).

Nuestra serie reportó un porcentaje mucho mayor de ictericia al comprobado por otros autores(2,15,16,34). Se ha mencionado que las manifestaciones hepatobiliares pueden dominar la presentación clínica de la enfermedad, hasta en un 5.40/o de los casos(2,15,16). La ictericia puede deberse a infiltración extensa del hígado por células mononucleares y necrosis de células hepáticas. También puede ser debida a hepatitis, colangitis o colecistitis, todas ellas referidas como complicaciones raras de la enfermedad(16). Sin embargo, en el presente trabajo, las complicaciones hepatobiliares no constituyeron un evento poco frecuente.

En estudios previos se describe un aumento sobre los valores normales de las diversas pruebas hepáticas en el 24 al 35o/o de los casos en que son estimadas, dependiendo del tipo de prueba realizada(15). En nuestro reporte este porcentaje fué mayor al descrito en todas y cada una de este tipo de pruebas.

Ha sido demostrado en el hígado hallazgos histológicos compatibles con una hepatitis reactiva no específica a pesar de no existir hepatomegalia(5,15), aunque las dos biopsias hepáticas

efectuadas en este grupo de casos fueron reportadas como normales. Nuestra opinión es que el grado de compromiso hepatobiliar en esta enfermedad es mayor de lo que habitualmente se cree, e incluso que lo reportado previamente. El médico debiera de percatarse de este hecho.

En estudios anteriores se ha llamado la atención sobre las manifestaciones respiratorias de la enfermedad (2,5,17), hecho frecuentemente olvidado por el clínico. Se ha descrito que las manifestaciones más frecuentes en este caso son tos, estertores y broncoespasmo(17), lo cual es comprobado en el presente estudio.

La radiografía de tórax evidenció los mismos hallazgos que han sido reportados(17), los cuales incluyen infiltrado neumónico, intersticial y bronconeumónico, así como derrame pleural

Más aún, entidades que afectan principalmente al aparato respiratorio fueron enunciadas en el diagnóstico diferencial de ingreso en un importante número de casos.

Las complicaciones broncopulmonares se presentaron en 42 casos y representaron más del 250/o del total de complicaciones, siendo también las más frecuentes.

La *Salmonella typhi* al ingresar por la boca, puede localizarse en los tejidos linfoides de naso y bucofaringe(28). Llama la atención el número importante de casos que presentaron manifestaciones clínicas relacionadas con el tejido faringoamigdalino, así como el porcentaje en que la Faringoamigdalitis fué incluida en el diagnóstico diferencial de ingreso. Además, un orocultivo fué positivo para *Salmonella typhi*.

El médico debe recordar que las manifestaciones y complicaciones respiratorias de la fiebre tifoidea ocupan un sitio importante en la enfermedad. Pueden ser ocasionadas por *Salmonella typhi*, como por invasores bacterianos secundarios, tales

como *S. pneumoniae* y *K. pneumoniae*, especialmente la neumonía. Este último aspecto fué comprobado en el presente estudio, tal como ha sido descrito previamente(2).

Llama la atención el número de casos que presentaron manifestaciones clínicas propias de una pielonefritis aguda, así como el porcentaje en el cual esta entidad se considera en el diagnóstico diferencial de ingreso, lo cual no ha sido mencionado previamente. Si consideramos además que en 7 oportunidades se aisló *E. coli* de la orina, podemos afirmar que este es otro aspecto importante de la enfermedad que frecuentemente es olvidado y que debe tomarse en cuenta. Por otro lado, esta bacteriuria puede constituir un dato desorientador, al considerársele como la causa de la fiebre y el mal estado general del paciente.

Durante la segunda semana de la enfermedad el tipo de curva febril que se describe como el más frecuente es de carácter continuo, es decir, con pequeñas variaciones de día a día que no pasan de un grado centígrado(8). Siendo durante esta semana que ingresa el mayor número de pacientes, esperaríamos observar este tipo de curva febril en la mayoría de casos. Sin embargo, este hecho es poco frecuente, siendo la curva irregular en la mayor parte de pacientes. Podemos afirmar que el tipo de curva febril no constituye ayuda diagnóstica alguna en esta enfermedad.

En la generalidad de los casos se desarrolla anemia(2,19,24), hecho nuevamente evidenciado en este estudio.

Tradicionalmente ha sido aceptado que en más de la mitad de los casos hay leucopenia, aunque el recuento leucocitario puede ser normal e incluso elevado, encontrándose linfocitosis relativa o absoluta(1,2,19). Sin embargo, nuestros resultados indican un recuento leucocitario normal en poco más de la mitad de los casos, y leucopenia tan sólo en el 36.70/o; existiendo neutrofilia en más del 900/o de los pacientes, hallazgos que

concuerdan con un estudio previo(15).

El recuento leucocitario así como el porcentaje de polimorfonucleares tienden a disminuir durante el curso de la enfermedad, mientras que el porcentaje de linfocitos tiende a aumentar.

Nuestro estudio confirmó que tanto la eosinopenia como el aumento en la velocidad de sedimentación se observan en la generalidad de los casos(2,19,28).

Estamos de acuerdo con Bran y DeGandarias(19), quienes afirman que los hallazgos de la biometría hemática no son lo suficientemente constantes ni característicos como para poder efectuar a partir de ellos un diagnóstico de certeza en esta enfermedad. Debe puntualizarse, sin embargo, que este puede ser un dato muy orientador. El diagnóstico de fiebre tifoidea debe ser considerado en todo paciente que presente un cuadro febril tóxico generalizado con un recuento leucocitario normal o disminuído.

La interpretación de la reacción de Widal requiere del conocimiento de los factores que pueden afectar el resultado de la misma.

Esta prueba serológica descubierta por Widal en 1896(3), determina la presencia y título de los anticuerpos que desarrolla el huésped contra los antígenos O y H de *Salmonella typhi*(2,35,36).

Las aglutininas contra el antígeno H son del tipo IgG, su título aumenta de manera detectable después de la tercera semana de la enfermedad, y persisten por más tiempo que las aglutininas contra el antígeno O. Aunque ciertos autores les adjudican un valor en el diagnóstico de la enfermedad(6), la mayor parte de ellos coincide en señalar que no tienen ningún valor en tal

sentido, siendo más inespecíficas que las aglutininas anti-O, y su valor reside en la identificación de una vacunación o infección previa(1,2,36,37).

Las aglutininas contra el antígeno O son del tipo IgM y su título aumenta de la primera a la tercera semana de la enfermedad(2,6). Se ha demostrado que también los títulos de estas aglutininas pueden estar influenciados por exposiciones previas al bacilo, se haya desarrollado clínicamente la enfermedad o no(36,38), aunque existen evidencias que contradicen esta afirmación(37). Otro factor que debe tomarse en cuenta al interpretar estas pruebas es el estado inmunológico del huésped(37). Debe recordarse también que *Salmonella typhi* comparte con otros serotipos del mismo género, tanto de su grupo como de otros grupos serológicos, los diversos antígenos flagelares y somáticos que posee(6).

La mayor parte de autores coinciden en señalar que un título de 1:160 o mayor puede considerarse significativo, aunque es de mucha mayor asistencia diagnóstica dos pruebas que una sola, especialmente si son realizadas con una semana de intervalo(1,2,8,9,19,36,38,39). Se sostiene que un aumento del cuádruplo o más en el título de estas aglutininas es fuertemente sugestivo de una infección activa por *Salmonella typhi*.

En este trabajo decidimos estudiar exclusivamente el comportamiento de los títulos de las aglutininas anti-O.

Nuestros resultados demuestran que tan sólo el 36.4o/o del total de las reacciones reportaron un título igual o superior al considerado como significativo, siendo negativas el 35o/o de ellas. Incluso durante la quinta y sexta semanas de la enfermedad, cuando ha sido reportado que estas aglutininas alcanzan un título máximo(2), sólo el 58.4o/o y el 75o/o de las reacciones reportaron títulos iguales o superiores a 1:160. Aún más, en el 58.8o/o de los casos en los que se practicaron dos o más

reacciones, éstas presentaron títulos estacionarios e incluso con tendencia a disminuir.

Nuestros resultados apoyan las conclusiones de estudios previos en el sentido que las pruebas serológicas que actualmente se utilizan en la fiebre tifoidea tienen un valor limitado en el diagnóstico de la enfermedad. No puede basarse sobre ellas un diagnóstico preciso(8,9,19,35,36,38,39).

Prácticamente todos los autores comparten el criterio que el diagnóstico de certeza en la fiebre tifoidea es bacteriológico, ya que éste es el único dato por entero específico de la enfermedad(1,3,19,36,39).

Tradicionalmente ha sido reconocido que el hemocultivo tiene un índice de positividad del 70 al 90o/o durante las dos primeras semanas de la enfermedad, cuando se produce una bacteriemia relativamente sostenida. Al final de la tercera semana la bacteriemia es transitoria y esporádica, entonces los cultivos son positivos tan sólo en el 30 al 50o/o de los casos(1,2,10,21,28,31). Durante la fase de bacteriemia persistente se produce en forma casi invariable la infección de la vesícula biliar, el microorganismo se reproduce altamente en la bilis, por medio de la cual pasa el lumen intestinal(5,28). Los coprocultivos pueden ser positivos desde la primera semana de la enfermedad, aproximadamente en el 10 al 15o/o de los casos, alcanzando un máximo de positividad (75 a 85o/o) durante la tercera a quinta semanas(1,2,9,21). El urocultivo puede ser positivo a partir de la segunda semana de la enfermedad y alcanza su máximo de positividad durante la tercera y cuarta semanas, siendo éste de aproximadamente 25o/o(1,9,28).

Algunos autores recomiendan el uso del mielocultivo únicamente cuando los demás cultivos son negativos, ya que su índice de positividad es similar al del hemocultivo (2,9,32).

Varios estudios han demostrado el mayor porcentaje de positividad del mielocultivo sobre el hemocultivo (19, 22, 40, 50). También ha sido comprobado que el mielocultivo presenta, a diferencia del hemocultivo, altos porcentajes de positividad incluso en etapas tardías del período agudo de la enfermedad (1,21,22,40).

Todo ello es plenamente comprobado en nuestro reporte. El índice general de positividad del mielocultivo fué del 92.3o/o, mientras que el del hemocultivo fué de sólo el 38.5o/o. En todas las semanas de la enfermedad en las cuales fué efectuado, el mielocultivo presentó índices de positividad superiores al 85o/o. El hemocultivo fué positivo solamente en el 49.1o/o de los casos en la primera semana, siendo éste su índice más alto y disminuyendo luego a lo largo del curso de la enfermedad.

Han sido postulados varios argumentos teóricos para explicar el motivo de aislar a *Salmonella typhi* con más seguridad de la sangre medular que de la periférica venosa. Después de 24 a 72 horas de ingerirse el bacilo se produce una bacteriemia transitoria y asintomática, que desaparece cuando los organismos son fagocitados por células mononucleares en el sistema retículo-endotelial, incluyendo a la médula ósea. Las bacterias sobreviven y aún más, se reproducen dentro de los mononucleares, hecho que persiste hasta etapas tardías de la enfermedad (5, 28). Ha sido demostrado que, incluso durante las dos primeras semanas de la enfermedad, cuando se ha creído que la bacteriemia es constante, en realidad es intermitente y de baja densidad (10). Otro punto a considerar es la menor velocidad sanguínea en los capilares medulares que en las venas periféricas de donde se extrae usualmente la sangre para hemocultivo (21).

Gilman y colaboradores (22), demostraron que ante la administración previa de antimicrobianos, se dificulta el diagnóstico bacteriológico de la enfermedad, al suprimirse la bacteriemia. Sin embargo, no son erradicados fácilmente los

organismos secuestrados en la médula ósea, teniendo el mielocultivo aún más valor en estos casos. Los porcentajes de positividad de los diversos cultivos reportados en dicho estudio son muy similares a los obtenidos por nosotros. Si consideramos el porcentaje significativo de casos en los cuales se administraron antibióticos antes de consultar al hospital, y que la mayor parte de ellos recibieron drogas consideradas como efectivas para la fiebre tifoidea; podemos argumentar que este hecho influyó en los resultados obtenidos con respecto a los índices de positividad del mielo y hemocultivos. Ello reafirma aún más la importancia de practicar mielocultivos en nuestro medio a todo paciente en el que se sospeche fiebre tifoidea.

Los porcentajes de positividad del coprocultivo fueron más bajos aún que los del hemocultivo. Por lo tanto, al igual que otros autores (8, 19), consideramos a este cultivo de menor valor diagnóstico que el hemocultivo.

Dado que el urocultivo fué positivo tan sólo en dos casos, estamos de acuerdo con otros autores quienes recomiendan descartar este procedimiento debido a que el porcentaje de positividad del mismo es tan bajo que no amerita su utilización (19, 31).

En resumen, recomendamos efectuar mielo, hemo y coprocultivo a todo paciente en el cual se sospeche fiebre tifoidea, no importando el período de la enfermedad en el que se encuentre. Por ningún motivo debe prescindirse de efectuar mielocultivo, ya que al igual que otros autores (19), lo consideramos como el medio más eficaz para diagnosticar de manera exacta la fiebre tifoidea.

La hemorragia intestinal, tanto micro como macroscópica se presentó con una frecuencia similar a la reportada previamente (2,41).

La frecuencia total de complicaciones fué superior al 30o/o reportado en casos NO tratados (28). También la frecuencia de la perforación intestinal fué superior al mayor porcentaje (11.1o/o) que ha sido reportado (18). El autor de este último estudio especula que el tratamiento antimicrobiano instituido en forma tardía y la desnutrición pueden ser responsables de tan alta frecuencia. Ambos factores se encontraron presentes en nuestro grupo de estudio en un porcentaje significativo de los casos.

Los signos radiográficos de perforación intestinal observados concuerdan con los descritos en estudios previos (2, 18).

La mortalidad general por perforación intestinal fué similar a la reportada previamente (1,2,18,28). Dado que la perforación intestinal en nuestro grupo de estudio constituyó causa contribuyente de muerte en más de la mitad de las fatalidades, es importante conocer bien su tratamiento.

Existe cierta controversia acerca de cual de los dos tipos de tratamiento que actualmente se emplean sea el más indicado (1, 2, 18). Sin embargo, puede decirse que a pesar de que los pacientes con fiebre tifoidea no son buenos candidatos para la cirugía, existen dos indicaciones que se postulan para un tratamiento quirúrgico, y son: la perforación súbita en un paciente por lo demás en buenas condiciones, y cuando la perforación conduce a complicaciones tales como obstrucción o absceso (1, 2). En nuestro grupo de estudio todas las perforaciones condujeron a obstrucción intestinal.

El porcentaje de supervivencia varía según las distintas series, oscilando para ambos tipos de tratamiento entre 50 a 88o/o (18). En nuestro grupo de estudio el porcentaje de supervivencia en los pacientes que fueron objeto de tratamiento médico-quirúrgico fué similar al reportado. Sin embargo, la supervivencia de los pacientes que fueron tratados por métodos

médicos exclusivamente fué muy baja. Debe considerarse, empero, que en primer lugar, la muestra en este último grupo fué muy pequeña, y en segundo lugar, que dos de estos cuatro pacientes fueron admitidos al hospital en condiciones hemodinámicas tan deficientes que no fué posible corregirlas y decidir el tratamiento quirúrgico posteriormente.

Al presentarse esta complicación, una de las medidas terapéuticas más importantes es el añadir Gentamicina a la dosis usual, para combatir la multiplicación de la flora intestinal en la cavidad peritoneal (1, 2, 18). Sin embargo, nos sorprendió el hecho de que la Penicilina fué utilizada con mayor frecuencia que la Gentamicina en estos casos. La mortalidad fué menor en pacientes en los cuales se utilizaron ambas drogas y mayor en los casos en los que únicamente se administró Penicilina. Mientras se dispone de un estudio mejor controlado al respecto, recomendamos la administración rutinaria de Gentamicina en estos pacientes, y agregando Penicilina según el caso en particular. Es importante señalar que en todos estos casos debe utilizarse estrictamente el Cloramfenicol para el tratamiento de base de la enfermedad, pues este antimicrobiano actúa en forma eficaz sobre los anaerobios de la flora intestinal.

Un aspecto poco comprendido dentro de la patogénesis de la enfermedad es la tendencia hemorrágica de los pacientes con fiebre tifoidea (10).

Tal como ha sido descrito (10), encontramos trombocitopenia e hipofibrinogenemia en un porcentaje significativo de casos en los cuales fueron estimados tales parámetros. También encontramos prolongados los tiempos de protrombina y coagulación con una frecuencia similar.

La trombocitopenia puede ser por una baja producción en la médula ósea y por destrucción a nivel esplénico, aunque también ha sido postulado que la endotoxina pudiese producir

agregación plaquetaria. Ha sido demostrado que la intensidad de este fenómeno es inversamente proporcional a la gravedad de la enfermedad (10, 42).

La hipofibrinogenemia puede ser debida a disminución de la función hepática durante el curso de la enfermedad (10). Llama la atención que tanto la hipofibrinogenemia como la hipoprotrombinemia fueron los hallazgos más frecuentes en lo que respecta a anormalidades de las pruebas de coagulación. Esto podría sugerir que el papel del compromiso hepático en la enfermedad es importante en la tendencia hemorrágica de estos pacientes.

También ha sido demostrado un título elevado de productos de degradación del fibrinógeno en un porcentaje importante de pacientes durante el curso de la enfermedad, a pesar de no presentar hemorragias clínicamente detectables. Ya que ello puede atribuirse únicamente a un Síndrome de Coagulación Intravascular, se ha referido que éste puede constituir un evento subclínico en la mayoría de casos, aunque puede presentarse clínicamente (10). Bran y DeGandarias (51), reportan, en las pruebas de coagulación, alteraciones correspondientes a esta entidad en más del 50% de los casos.

Respecto a la patogénesis de estas alteraciones de la coagulación, ha sido postulado que la endotoxina puede activar el factor Hageman o que puede estimular tanto a linfocitos como a monocitos para que liberen sustancias procoagulantes. Se ha especulado también sobre la existencia, en esta enfermedad, de proteasas granulocíticas circulantes que pudiesen desdoblar ciertas proteínas de la coagulación (12). Otra posibilidad es la lesión del endotelio capilar por parte de la endotoxina (42).

El síndrome de coagulación intravascular no ha recibido, dentro de las complicaciones de la fiebre tifoidea, la importancia que ha sido otorgada a otras.

En nuestro grupo de estudio esta entidad, al igual que el Choque Séptico, no constituyó un porcentaje importante del total de las complicaciones. Sin embargo, ambas fueron uniformemente mortales, a pesar de ser reconocidas y tratadas en la forma establecida en todos los casos. Además, cada una de ellas, constituyó un factor contribuyente de muerte en poco menos de la mitad de los casos fatales.

Desconocemos la relación exacta entre las anormalidades de las diversas pruebas de coagulación y la instauración clínica de un síndrome de coagulación intravascular. Sin embargo, el 89o/o de estos casos presentaron anormalidades en las pruebas de coagulación, especialmente el tipo de protrombina, antes de reconocerse clínicamente esta complicación. El médico debiera estar preparado para enfrentar a esta complicación en todo paciente con fiebre tifoidea y que presente pruebas de coagulación alteradas, no importando la calidad ni intensidad de dichos cambios.

Las manifestaciones clínicas de las complicaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad fueron similares a las reportadas previamente, aunque su frecuencia fué menor (14,43,44). Estamos de acuerdo que este tipo de complicación no requiere más que de cuidados especiales y el tratamiento básico de la enfermedad (14,43), pues desaparece sin requerir de algún otro tipo de tratamiento, tal como es predicado por ciertos autores (45). El análisis del líquido cefalorraquídeo fué normal en la mayoría de pacientes, aunque en un estudio previo, fué reportado como tal en todos los casos (44).

La etiopatogenia de las complicaciones neuropsiquiátricas en la fiebre tifoidea no se conoce con certeza, aunque se ha mencionado que la desnutrición y la deficiencia de folatos pueden ser factores predisponentes de importancia (14).

La mujer embarazada está igualmente expuesta a la

infección. La frecuencia de abortos y partos prematuros en estos casos varía del 40 al 80o/o entre los distintos reportes. La mortalidad fetal puede ser del 60 al 75o/o, mientras que la materna oscila entre 15 y 25o/o (34,46).

Riggall y colaboradores (47), aunque su muestra fué de sólo 7 pacientes, reportaron una frecuencia del 14.3o/o tanto de abortos como de mortalidad fetal, mientras que el porcentaje de mortalidad materna fué de cero. En las seis pacientes embarazadas de nuestra serie, el porcentaje de AMENAZAS de aborto y parto prematuro fué similar al descrito en el párrafo anterior, sin embargo, no se registró ninguna mortalidad tanto materna como fetal. Tanto los resultados obtenidos por Riggall y colaboradores como los nuestros ponen en evidencia un mejor pronóstico para las pacientes embarazadas y el producto en esta enfermedad.

Las evidencias concernientes a la eficacia de los distintos antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la fiebre tifoidea son contradictorias. Sin embargo, predomina la opinión que tanto el Cloramfenicol como el Co-trimoxazole poseen una eficacia similar para terminar el curso febril de la enfermedad, mientras que con la Ampicilina la respuesta al tratamiento es más retardada. Además, el porcentaje de fallo en el tratamiento con esta última es mayor, oscilando entre 10 y 30o/o (1,2,23,25-28, 30, 48).

Nuestros resultados evidencian que el tratamiento con Co-trimoxazole produjo la apirexia en un mayor porcentaje de casos y en un período de tiempo más corto que el constituido por el Cloramfenicol, como se ha demostrado en estudios previos (25, 27, 49). Sin embargo, debe puntualizarse que ello no significa que la respuesta al tratamiento con Cloramfenicol no la consideremos en general adecuada. Además, al no disponerse usualmente de Co-trimoxazole para uso endovenoso, se utiliza Cloramfenicol en los casos más graves que requieren del uso de esta vía de administración. Este pudiera ser un factor de

importancia que afecte los resultados obtenidos. La respuesta al tratamiento con Ampicilina no la consideramos adecuada, a pesar del corto período de tiempo requerido para lograr la apirexia en aquellos casos en los cuales se consiguió.

Nuestra opinión es que debe continuarse utilizando el Cloramfenicol como antimicrobiano de primera elección, especialmente en los casos en los que por cualquier motivo se requiera de la administración endovenosa del tratamiento. En otros casos puede utilizarse Co-trimoxazole, aunque de preferencia debe reservarse para el tratamiento de pacientes en los cuales la respuesta al Cloramfenicol no sea adecuada o se presente resistencia *in-vitro* a éste último, hecho que ha sido reportado en diversas regiones del mundo (2, 25, 27). No aconsejamos el uso de Ampicilina en el tratamiento de la fiebre tifoidea por su alto porcentaje de fracasos en relación con la respuesta de la curva térmica a su administración.

El índice de mortalidad de la fiebre tifoidea ha disminuído desde la introducción del Cloramfenicol en el tratamiento de la misma. Actualmente en países desarrollados es del 2 al 3o/o. Las muertes ocurren principalmente en lactantes, ancianos, desnutridos, y en aquellos casos que presentan alguna enfermedad subyacente (2). El índice de mortalidad en nuestro grupo de estudio fué similar al que se describe que existía previo al uso del Cloramfenicol en países desarrollados (28). Entre los factores responsables de esta alta tasa de morboletalidad podemos citar la desnutrición y el retraso en la institución del tratamiento antimicrobiano adecuado, este último consecuencia de la consulta tardía al hospital. Ambos factores ocurrieron en un importante porcentaje de casos en nuestro grupo de estudio como ya fué comentado previamente.

V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 1.- La fiebre tifoidea constituye un problema de salud importante en Guatemala. Su carácter endémico es debido a las malas condiciones higiénico-ambientales prevalecientes. Un factor contribuyente de menor importancia es la deficiencia de la vigilancia epidemiológica que se practica a los enfermos. Debe concientizarse más al médico y por medio de él al paciente sobre este importante aspecto de la enfermedad.
- 2.- La desnutrición y el retraso en la institución del tratamiento antimicrobiano adecuado desempeñan un papel de suma importancia en la alta incidencia de complicaciones y la elevada tasa de morboletalidad que presentara esta enfermedad en nuestro grupo de estudio.
- 3.- El cuadro clínico de la fiebre tifoidea refleja el carácter sistémico de la misma. Es por ello que la enfermedad puede manifestarse en forma muy variable. En consecuencia, no puede efectuarse un diagnóstico definitivo sin el auxilio de los datos proporcionados por los exámenes de laboratorio.
- 4.- El papel del laboratorio, a excepción de los estudios bacteriológicos, no es significativo en el diagnóstico de la fiebre tifoidea. El aislamiento de *Salmonella typhi* por medio de los cultivos constituye el único dato por entero específico de la enfermedad. En todo paciente en el que se sospeche esta enfermedad deben efectuarse mielo, hemo y coprocultivo. Por ningún motivo debe prescindirse del cultivo de médula ósea, ya que éste constituye el método más seguro para aislar a *Salmonella typhi* durante todo el curso agudo de la fiebre tifoidea. El urocultivo presenta índices de positividad muy bajos, por lo que no se justifica su utilización.

- 5.- El compromiso de los sistemas hepatobiliar y respiratorio desempeña un papel de suma importancia en las manifestaciones clínicas y complicaciones de la fiebre tifoidea. Este hecho debe de ser tomado en cuenta por el médico.
- 6.- El Síndrome de Coagulación Intravascular constituye una de las complicaciones más importantes de esta enfermedad, dada su uniforme mortalidad. El médico debe estar preparado para enfrentarse a la misma en todo paciente que presente pruebas de coagulación anormales, no importando la calidad ni intensidad de dichos cambios.
- 7.- El Cloramfenicol y la combinación de Trimetoprim con Sulfametoxazol poseen una eficacia similar para terminar el curso febril de la fiebre tifoidea. Debe continuarse utilizando el Cloramfenicol como el antimicrobiano de primera elección, especialmente en los casos que requieran de la administración endovenosa del tratamiento. El Co-trimoxazole debería reservarse para aquellos pacientes en los cuales la respuesta al tratamiento con Cloramfenicol no sea adecuada. No aconsejamos el tratamiento con Ampicilina debido al elevado porcentaje de fallos que éste presentó en nuestro grupo de estudio.

- 1.- Butler T, Mahmoud AA, Warren KS: Algorithms in the Diagnosis and Management of Exotic Diseases XXIII: Typhoid Fever. *Journal of Infectious Diseases*. 135(6): 1017-20. 1977.
- 2.- Hook EW, Guerrant RL: Salmonella Infections en: *Harrison's Principles of Internal Medicine* por Thorn GW et al. Octava edición, 1977. McGraw-Hill Book Company (New York). pp 839-47.
- 3.- Estrada J. Consideraciones sobre la Fiebre Tifoidea en la Ciudad de Guatemala. Tesis de graduación. Guatemala, 1946. Imprenta Universitaria.
- 4.- Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: Las Salmonelas en: *Manual de Microbiología Médica*. Quinta edición, 1973. El Manual Moderno S.A. (México). pp 233-7.
- 5.- Robbins SL: Infecciones por Salmonelas en: *Tratado de Patología*. Tercera edición, 1968. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. (México). pp 289-92.
- 6.- Brodie J: Antibodies and the Aberdeen Typhoid Outbreak of 1964. Part I: The Widal Reaction. Part II: Coombs Complement Fixation and Fimbrial Agglutination Tests. *Journal of Hygiene*. 79(2): 161-92. 1977.
- 7.- Benenson AS, et al. Fiebre Tifoidea en: *El Control de las Enfermedades Transmisibles en el Hombre*. Undécima edición, 1970. Organización Panamericana de la Salud. (Washington D.C.) pp 171-6.
- 8.- Cabrera MA: Fiebre Tifoidea: Estudio Clínico y Diagnóstico. *Revista de la Juventud Médica* (Guatemala). Año 65 Epoca V No. 13. 1964.

Estudio sobre Salmonelosis. *Revista del Colegio Médico* (Guatemala. 2(4). 1951.

- 10.- Butler T, et al: Typhoid Fever: Studies of Blood Coagulation, Bacteremia and Endotoxemia. *Archives of Internal Medicine*. 138(3): 407-10. 1978.
- 11.- Colman RW, et al: Plasma Kallikrein Activation and Inhibition during Typhoid Fever. *Journal of Clinical Investigation*. 61(2): 287-96. 1978.
- 12.- Hornick RB, Greisman S: On the Pathogenesis of Typhoid Fever. *Archives of Internal Medicine*. 138(3): 357-9. 1978.
- 13.- Franco G, Llausás A, Kumate J: Tumor de Wilms, Parasitosis Intestinal Múltiple y Fiebre Tifoidea. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 34(4): 823-32. 1977.
- 14.- Abu-Asha H, Kaballo A: Morbidity and Psychiatric Complications in relation to Anaemia in Typhoid Fever. *East African Medical Journal*. 53(9): 516-21. 1976.
- 15.- Ramachandran S, Godfrey J, Perera M: Typhoid Hepatitis. *JAMA*. 230(2): 236-40. 1974.
- 16.- Singh DS, et al: Jaundice in Typhoid Fever. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 81(4): 68-70. 1978.
- 17.- Lezana C, Sabbaj J, Arango L: Manifestaciones Pulmonares de la Fiebre Tifoidea. *Revista del Colegio Médico* (Guatemala). Vol. 28 No. 3. 1977.
- 18.- Khosla SN: Typhoid Perforation. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 80(4): 83-7. 1977.

- 19.- DeGandarias L, Bran JL: Laboratorio en el Diagnóstico de la Fiebre Tifoidea. *Revista del Colegio Médico*. (Guatemala, Vol. 28 No. 4. 1977.
- 20.- Fernández V: Necesidad de la Vacuna Antitífica Obligatoria en Guatemala. *Tesis de Graduación*. Guatemala, 1925. Tipografía Sánchez y DeGuise.
- 21.- Tercero M: El Mielocultivo por Punción Iliaca en el Diagnóstico de la Fiebre Tifoidea. *Tesis de Graduación*. Guatemala, 1949. Imprenta Universitaria.
- 22.- Gilman RH, et al: Relative Efficacy of Blood, Urine, Rectal Swab, Bone-Marrow, and Rose Spot Cultures for Recovery of *Salmonella typhi* in Typhoid Fever. *The Lancet*. 1(7918): 1211-3. 1975.
- 23.- Boedeker EC, Dauber JH: Enteric Infections en: *Manual of Medical Therapeutics*. 21a edición, 1976. Little, Brown and Company (Boston). pp 220-1.
- 24.- Bradford WL: Fiebre Tifoidea en: *Tratado de Pediatría por Nelson WE, Vaughan VC y McKay RJ*. Sexta edición, 1973. Salvat Editores S.A. (Barcelona). pp 588-91.
- 25.- Clarke PD, Snyder MJ: Drugs for Typhoid Fever. *The Lancet*. 1(8010): 545-6. 1977.
- 26.- Graef JW, Cone TE: *Salmonella* en *Manual of Pediatric Therapeutics*. Primera edición, 1976. Little, Brown and Company (Boston). pp 218-9.
- 27.- Herzog CH: Drug Treatment of Typhoid Fever. *British Medical Journal*. 2(6041): 941. 1976.

- 28.- Hook EW *Fiebre Tifoidea en: Tratado de Medicina Interna de Cecil-Loeb.* por Beeson PB, y McDermott W. Decimotercera edición, 1972. Nueva Editorial Interamericana S.A. de C.V. (México). pp 599-603.
- 29.- Ordóñez JV, Ramírez C: *Suceptibilidad a Agentes Microbianos de Bacterias Aisladas de Especímenes Clínicos.* *Revista del Colegio Médico.* (Guatemala). Vol. 27 Nos. 1-2. 1976.
- 30.- Snyder MJ, et al: *Comparative Efficacy of Chloramphenicol, Ampicillin and Co-Trimoxazole in the Treatment of Typhoid Fever.* *The Lancet.* 2(7996): 1155-7. 1976.
- 31.- Behar A: *Consideraciones sobre la Fiebre Tifoidea.* Tesis de Graduación. Guatemala, 1955. Imprenta Universitaria.
- 32.- Soto CA: *Estudio sobre Cien Casos de Fiebre Tifoidea en el Hospital San José.* Tesis de Graduación. Guatemala, 1950. Imprenta Universitaria.
- 33.- Chattopadhyay B: *Imported Enteric Diseases.* *British Medical Journal.* 2(6087): 637. 1977.
- 34.- Schiffman P, et al: *Typhoid Fever in Pregnancy with Probable Typhoid Hepatitis.* *New York State Journal of Medicine.* 77(11): 1778-9. 1977.
- 35.- Brodie J: *Typhoid and its Serology.* *British Medical Journal.* 1(6110): 389-90. 1978.
- 36.- Levine MM: *Diagnostic Value of the Widal Test in Areas Endemic for Typhoid Fever.* *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 27(4): 795-800. 1978.
- 37.- Senewiratne B, et al: *Reassessment of the Widal Test in the Diagnosis of Typhoid.* *Gastroenterology.* 73(2): 233-6. 1977.
- 38.- Haggstrom G, Mihas A: *Specificity of the Widal Test for Typhoid Fever.* *Gastroenterology.* 74(5pt1): 965. 1978.
- 39.- González CL, et al: *La Prueba de Widal y la Fiebre Tifoidea.* *Revista del Colegio Médico.* (Guatemala). Vol. 28 No. 3. 1977.
- 40.- Escárzaga E, et al: *Laboratory and Clinical Evaluation of Tobramycin, a new Aminoglycoside Antibiotic.* *Journal of Infectious Diseases.* 134 Suppl: S158-64. 1976.
- 41.- Strate R, Bannayan G: *Typhoid Fever Causing Massive Lower Gastrointestinal Hemorrhage: A. Reminder of Things Past.* *JAMA.* 236(17): 1979-80. 1976.
- 41.- Getaz EP, Staples WG: *Typhoid Fever Presenting as Immune Thrombocytopenic Purpura.* *South African Medical Journal.* 51(1): 3. 1977.
- 43.- Johnson S, Samantaray SK: *An Unusual Case of Typhoid Fever.* *Indian Journal of Medical Sciences.* 30(4): 156-7. 1976.
- 44.- Khosla SN, Srivastava SC, Gupta S: *Neuro-Psychiatric Manifestations of Typhoid.* *Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 80(5): 95-8. 1977.
- 45.- Skrabanek P, Breakey WR, Kala AK: *Typhoid Catatonia and ECT.* *British Medical Journal.* 2(6091): 892-3. 1977.
- 46.- Hellman LM, Pritchard JA: *Fiebre Tifoidea en: Williams Obstetricia.* Primera edición, 1973. Salvat Editores S.A. (México). p 705.

47. Riggall F, et al: Typhoid Fever Complicating Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 44(1): 117-21. 1974.
48. Ramachandran S, Godfrey J, Lionel ND: A Comparative Trial of Co-trimoxazole and Chloramphenicol in Typhoid and Paratyphoid Fever. *Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 81(2-3): 36-9. 1978.
- 49.- Obineche EN, Traub NE: Some Clinical and Haematological Features of Typhoid Fever Treated in Zambia with Co-Trimoxazole. *East African Medical Journal*. 53(8): 484-7. 1976.
- 50.- Ramírez C, Ordóñez K, Sabbaj J: Diagnostic Considerations and Complications in Typhoid Fever. 16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Illinois. Octubre, 1976.
- 51.- DeGandarias L, Bran JL: Fiebre Tifoidea: Coagulación Intravascular Diseminada. *Revista del Colegio Médico*. (Guatemala). Vol. 28 No. 3. 1977.


Br. Bruno Escaler Vielman


Asesor

Dr. Ernesto Ponce B.


Revisor

Dr. Jacobo Sabbaj K.


Director de Fase III

Dr. Mario R. Moreno C.


Secretario General

Dr. Raúl A. Castillo R.

Vo.Bo.


Decano

Dr. Rolando Castillo Montalvo