

11237  
11237  
2e)  
105



Universidad Nacional Autónoma de Mé...

FACULTAD DE MEDICINA

*4/c.*

# FIEBRE TIFOIDEA

## T E S I S

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

P r e s e n t a :

**DRA. SOFIA IRENE MARTINEZ SILVA**

México, D. F.

1985

FALLA DE ORIGEN

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

<b>T E M A :</b>	<b>P A G I N A</b>
<b>INTRODUCCION.</b>	<b>1</b>
<b>PRIMERA PARTE: ANTECEDENTES.</b>	
Definición.	2
Historia.	3
Etiología.	5
Epidemiología.	6
Patogenia.	12
Anatomía patológica.	17
Cuadro clínico.	20
Diagnóstico.	24
Diagnóstico diferencial.	30
Complicaciones.	31
Tratamiento.	36
Prevención.	41
Historia Natural de la Enfermedad.	43
<b>SEGUNDA PARTE: REVISION DE CASOS.</b>	
Material y métodos.	44
Resultados.	45
Análisis.	59
Conclusiones.	66
<b>BIBLIOGRAFIA.</b>	<b>68</b>

## I N T R O D U C C I O N

La importancia de elaborar un estudio acerca de fiebre tifoidea, radica en el hecho de que en México, este padecimiento tiene un comportamiento endémico, siendo capaz de producir brotes epidémicos, como ocurrió durante la epidemia de 1972, por lo cual constituye todo un problema a nivel de salud pública en nuestro país, en donde tenemos tasas elevadas de morbilidad en relación con países con un nivel de vida superior.

Resulta interesante efectuar esta revisión de la experiencia en un hospital que maneja una población tan amplia, en un periodo de tiempo de 15 años, habiéndose recopilado un total de 64 casos, haciendo un análisis de los datos presentados por estos pacientes, así como el manejo y los resultados obtenidos, y así mismo establecer una comparación con los datos que nos aporta la literatura a éste respecto.

La intención de esta revisión, es el aportar un mayor conocimiento acerca del comportamiento de esta patología en ~~los~~ pacientes, con el interés de mejorar la atención futura de los siguientes casos.

P R I M E R A P A R T E

A N T E C E D E N T E S

## D E F I N I C I O N

La Fiebre tifoidea, es una infección generalizada, que afecta--- en forma exclusiva al hombre, producida por la ingestión de *Salmonella typhi*, comportandose en forma aguda, febril, de curso prolongado y severo, siendo los datos clínicos predominantes; fiebre, ce falea, dolor abdominal, anorexia, ataque al estado general, en oca siones esplenomegalia y manchas rosadas características, pudiendo presentarse complicaciones graves intestinales y sistémicas, el--- diagnóstico se confirma por el aislamiento del germen, o por el--- aumento de los títulos de aglutininas específicas en la sangre del paciente .

H I S T O R I A

La palabra tifoidea , se deriva del griego "tiphos", que significa humo y estupor, es probable que la relación entre ambas palabras se haya debido a la sensación de obnubilación provocada por el humo que se utilizaba para adormecer a las abejas durante la obtención de la miel, por lo que tanto el tifo como la tifoidea, deben sus nombres al estado estuporoso que suele acompañarlas.

Ambas enfermedades se confundieron en el pasado, Huxham en 1782 describió clínicamente la "fiebre nerviosa lenta" que corresponde al tifo, y a la "fiebre maligna putrefacta" que corresponde a fiebre tifoidea.

En 1829 Louis reporta 158 casos, en los que describe lesiones intestinales, adenopatía mesentérica, esplenomegalia, manchas rosadas, hemorragia intestinal, y perforación, siendo el primero en emplear el término "tifoidea", sin embargo los ingleses continuaron considerando la lesión intestinal, como una complicación del tifo, hasta que en 1836, William Gerhard en Filadelfia (un antiguo alumno de Louis), presentó la primera diferenciación definida entre el tifo y la tifoidea, basándose en características precisas clínicas y anatómicas.

Francisco de Asís Flores y Troncoso , en su "Historia de la medicina en México", menciona entre los pioneros el médico mexicano D.Miguel Francisco Jiménez, escribiendo :

"Por sus apuntes para la historia de la fiebre petequial o tabardillo que se observa en México, publicada en los años de 1846 y 1847, fué por la que primero se empezaron a conocer tanto aquí como en Europa, las analogías y diferencias entre nuestro tifo y la fiebre tifoidea...."

Se acredita el descubrimiento del germen a Eberth en 1880, aislando el microorganismo en frotis de ganglios mesentéricos y de bazo.

Desde los años de 1856 a 1870, Budd, médico inglés sugirió que la enfermedad era contagiosa y estableció la importancia de la di-

seminación por medio de las evacuaciones de las personas infectadas, ésta hipótesis se confirmó hasta 1885, cuando Pfeiffer aisló por primera vez el germen en una muestra de materia fecal.

En 1829 Quincke encontró casi sin excepción *Salmonella typhi* en la médula ósea de sujetos que morían por fiebre tifoidea, en ese mismo año, fueron descritas por Louis las manifestaciones hemorrágicas que se presentan en esta enfermedad.

En 1948 Woodward demostró la eficiencia del cloranfenicol en el tratamiento de estos pacientes , y desde 1898 existen vacunas específicas.

## E T I O L O G I A

*Salmonella typhi*, es un bacilo gramnegativo, móvil, que pertenece a la tribu Salmonelae de la familia Enterobacteriaceae, y que en la clasificación de Kauffman-White pertenece al grupo D, compartiendo con 96 especies de ese grupo los antígenos somáticos 9 y 12, los flagelos contienen el antígeno "d", además de que posee un antígeno de superficie llamado Vi, por lo que en forma abreviada, la fórmula 9,12,d,Vi, denota a *S. typhi*.

Esta bacteria es muy resistente a las bajas temperaturas, pudiendo sobrevivir en el invierno en terrenos congelados, permaneciendo viable en el agua de pozos y depósitos por semanas, pudiendo ser destruida por calentamiento a 60 GC. durante 15 a 20 min.

*Salmonella typhi* mide de 2 a 3 u, por 0.6 u, es flagelado, no encapsulado, citofílico, no esporulado y aerobio (anaerobio facultativo), crece en medio de cultivo de agar-sangre, en forma de colonias grandes grisáceas y brillantes, fermenta la glucosa produciendo ácido, no fermenta la lactosa ni la sacarosa.

Con fines epidemiológicos, se ha clasificado al bacilo tífico en 97 tipos, de acuerdo con cambios en su genoma por bacteriófagos selectivos, determinando tipos fágicos, que son característicos de cada región, por lo que puede detectarse el origen de una infección, siendo en México los más frecuentes el A y el E.

Las características que le confieren la virulencia a éste microorganismo, pueden verse modificadas por otras enterobacteriaceas o bacteriófagos, a través de plásmidos R, que son fragmentos de DNA, que pueden aumentar su virulencia, o condicionarle resistencia a los antimicrobianos.

*Salmonella typhi* cuenta con una endotoxina, que se encuentra en las capas exteriores de su pared, está constituida por lípidos, polisacáridos, así como pequeñas cantidades de péptidos y fósforo, que le confiere al bacilo ciertas características que intervienen en la patogenia de la enfermedad.

## E P I D E M I O L O G I A

Se trata de una enfermedad de distribución universal, que tiene una incidencia mayor en países que tienen condiciones sanitarias-- deficientes, y sobre todo en poblaciones que carecen de agua potable, y los alimentos sufren contaminaciones propiciadas en su mayoría por fecalismo a ras del suelo como consecuencia de la falta de drenaje y letrinas, todo ésto asociado a una mala educación sanitaria de la población, hacen de la fiebre tifoidea una enfermedad en démica en nuestro país, constituyendo un problema de salud pública.

En lo que se refiere a la frecuencia del padecimiento, no hay estadísticas exactas, ya que oficialmente sólo se reportan los casos comprobados, y existen muchos otros que no son reportados, por lo que suponemos que las cifras reales son mayores; en México, para--- 1970, se reporta una frecuencia de 17.6 por 100000 habitantes y--- para 1970 descendió a 5.7 por 100000 habitantes, pero en 1972 se-- registró una epidemia, que triplicó las cifras, alcanzando una tasa de 18 por 100000 habitantes.

Se observa una mayor frecuencia en los menores de 20 años, y en los mayores de 70 años, en lo que se refiere a la edad pediátrica, los escolares y los adolescentes son los más afectados, menos frecuentemente los preescolares y raramente los lactantes, la mortalidad es mayor en niños menores de 12 años, y en adultos mayores de 60 años, así como también en pacientes portadores de enfermedades-- crónicas graves y desnutridos. Ambos sexos son igualmente afectados; en lo que se refiere a la variación estacional, se observa--- una mayor incidencia en el verano, y en segundo lugar en el otoño.

La distribución geográfica en la República Mexicana, revela un-- predominio en la altiplanicie septentrional y en la costa suroeste del pacífico.

La fuente de infección principalmente la constituyen, los pacientes que presentan el cuadro agudo, y los portadores asintomáticos--

sobre todo si son manejadores de alimentos, los pacientes con tifoidea, excretan gran cantidad de bacilos en orina, heces, y secreciones, los portadores asintomáticos, son capaces de excretar bacilos en una cantidad aproximada de  $10^6$  por gramo de heces; puede aislarse el bacilo en materia fecal 7 a 10 días después de iniciada la enfermedad, en el 50% de los pacientes podemos encontrarlo un mes después, en el 20% después de dos meses, y en el 10% después de tres meses, pudiendo continuar excretándose después de un año, lo que constituye un estado de portador asintomático, lo cual ocurre en el 3 al 5% de los casos.

Los bacilos eliminados por portadores, contaminan el agua y los alimentos, pudiendo sobrevivir por largo tiempo en ellos; aproximadamente el 85% de los casos epidémicos, se relacionan con un vehículo común (alimentos y bebidas), generalmente en relación con portadores que manejan alimentos, a través de contaminación de las manos con materia fecal, siendo responsables de centenares de casos, otra fuente de infección la constituyen las hortalizas si recordamos que para su riego se utilizan aguas negras, por otra parte, el agua de mar también es contaminada por drenajes, y las osstras concentran la bacteria, constituyendo otra fuente de infección; más raramente, la enfermedad puede adquirirse a través de transfusiones de concentrados plaquetarios, o por medio de instrumentos utilizados para diagnóstico (endoscopios) mal esterilizados o medicamentos como extractos de hígado, tiroides, adrenales o hipófisis, sales biliares, gelatina, pepsina y vitaminas.

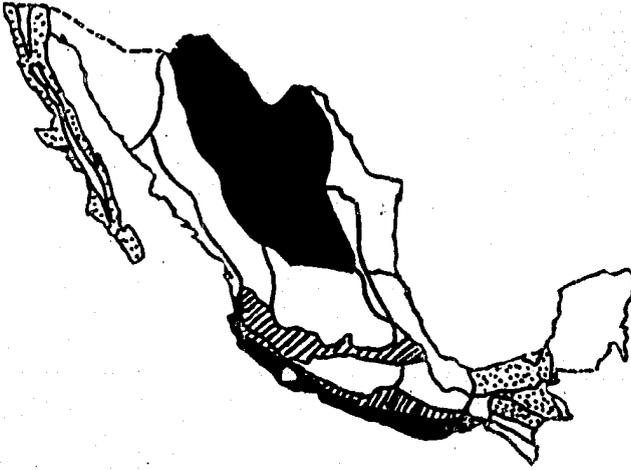
En los hospitales, la enfermedad puede adquirirse en un 60% por diseminación de persona a persona, y casi en el 100% en epidemias en servicios de recién nacidos y en guarserías. Otro hecho importante, es que cuando un miembro de una familia padece esta enfermedad, existe una probabilidad del 30% por lo menos, de que otro miembro de la familia la presente.

Ya que la fiebre tifoidea es una enfermedad endémica en nuestro

país, condiciona que los niños tengan contacto con el bacilo, y de esta forma desarrollen resistencia paulatinamente, estudios para-- medir reacción de fijación de superficie en la edad escolar, han-- revelado que los niños procedentes de zonas mal saneadas, en un-- 50% tienen niveles serológicos significativos a Salmonella typhi.

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA FIEBRE TIPOIDEA EN

LA REPUBLICA MEXICANA EN 1974



PORCENTAJE DE ANTICUERPOS :

Menor a 9.9% 

10.0 a 14.9% 

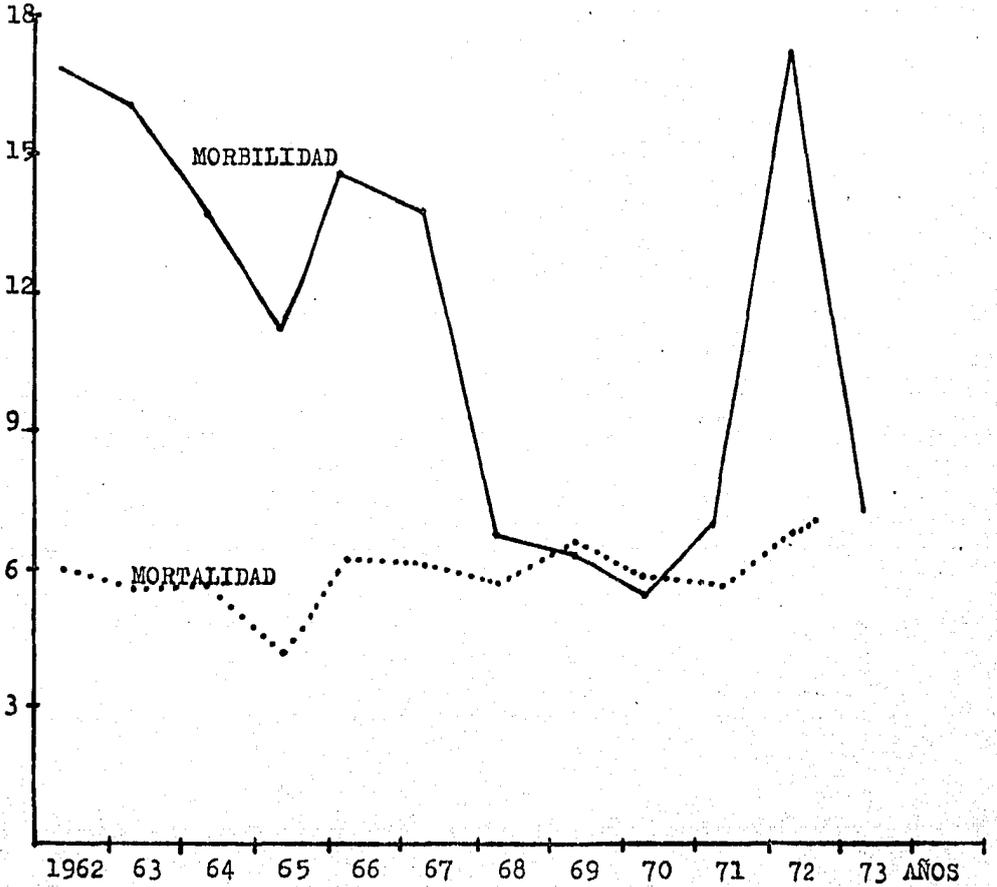
15.0 a 19.9% 

Mayor al 20% 

Gutierrez, y cols. Gac.Med, Mex. 111:97. 1976.

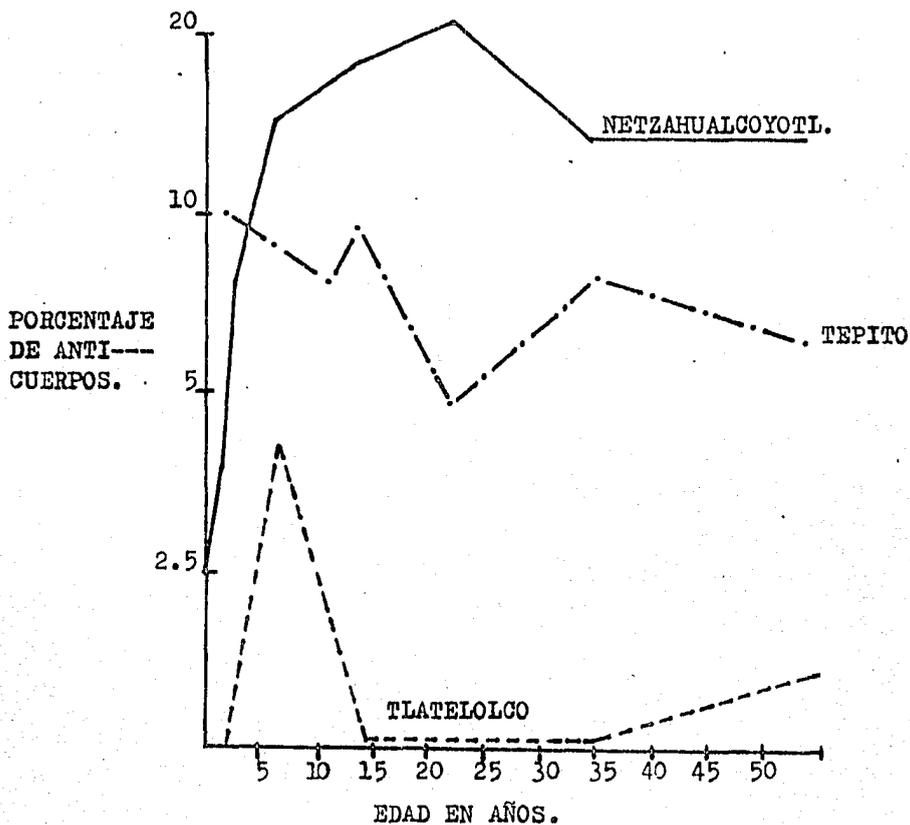
TASAS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR FIEBRE TIFOIDEA  
EN LA REPUBLICA MEXICANA DE 1962 A 1972

TASA POR 100000  
HABITANTES



Valenzuela, R.H. y cols.: Manual de Pediatría. Ed. Interamericana 1975, 442.

SEROEPIDEMIOLOGIA DE LA FIEBRE TIFOIDEA EN 1974 DE  
ACUERDO A LA EDAD EN TRES AREAS DE LA CD. DE MEXICO



Gutierrez, G. y cols. :Seroepidemiología de la fiebre tifoidea-  
en la Rep. Mex. Gac.Med.Mex. 3:97-102. 1976.

## P A T O G E N I A

La vía de entrada del bacilo, es a través de la boca, al ser ingerido, se han descartado otras vías, como son: la faríngea (por absorción directa), y la respiratoria. La producción de enfermedad está determinada por: la dosis ingerida, la virulencia del germen y condiciones relacionadas al huésped. Se ha observado, que a mayor número de bacilos, corresponde un porcentaje mayor de cuadros clínicos, una dosis de  $10^7$  microorganismos, enfermará a un 50% de personas, y una dosis de  $10^9$ , a un 95%, además de que a mayor inóculo, menor será el periodo de incubación.

En lo que se refiere a la virulencia, se ha observado que el antígeno Vi, se relaciona a una mayor virulencia, se reportan estudios en los que la DI50 con cepas que contienen el antígeno Vi, es de  $10^7$ , mientras que con cepas que no lo contienen, se produce la enfermedad en un 26%, además de que los hemocultivos resultan positivos en el 80% de los casos producidos con cepas con antígeno Vi, contra un 40% de casos, con cepas que no lo contienen.

En un lapso de 24 a 72 hrs posterior a la ingesta del germen, se decide la producción o no de la enfermedad. En una primera etapa, los microorganismos deberán resistir la acción del jugo gástrico-- habiéndose observado que los alimentos y medicamentos que tienen acción alcalinizante del contenido gástrico, propician el desarrollo de la infección, así como también las enfermedades que cursan con disminución de la acidéz gástrica, así, se ha observado que la administración previa de agentes alcalinizantes, disminuye en mil o más veces el inóculo infectante, y cuando se incuban los bacilos en presencia de secreciones gástricas, éstos dejan de ser viables-- después de 30 minutos.

A nivel intestinal, en un periodo de 3 a 4 días, Salmonella typhi, sufre un proceso de proliferación, condicionando cuadros diarréicos leves en el 10% de los pacientes, aunque se menciona que--

puede haber penetración de la mucosa intestinal sin reproducción--previa del germen, dicha penetración, acontece en el intestino del gado, en yeyuno e ileon, pero otros autores mencionan ciego y primeras porciones del intestino grueso. Otro elemento que deben resistir los microorganismos para producir enfermedad, es la acción de bacterias comensales, así como la actividad fagocitaria de la mucosa intestinal.

Al ser invadida la pared intestinal, *Salmonella typhi*, se multiplica en las células mononucleares al llegar a los folículos linfáticos, ocasionándose una reacción inflamatoria y daño de la mucosa intestinal a nivel de las placas de Peyer, posteriormente, los ganglios mesentéricos son afectados por el bacilo, que a través del conducto torácico llega a la circulación general, condicionando una bacteriemia, distribuyéndose en todo el organismo, siendo fagocitado por células del sistema reticuloendotelial (hígado, bazo, pulmones) en donde sufre una replicación, y después de 7 a 10 días acontece un segundo periodo bacteriémico que es de mayor duración--en relación al primero, prolongándose por varios días o semanas.

Como consecuencia de la bacteriemia, el germen se localiza en diferentes estructuras (además de las ya señaladas), como son: riñón, meninges, hueso, médula ósea, corazón, pulmones, en donde existe una reacción inflamatoria mediada por polimorfonucleares, o la formación de abscesos. A nivel hepático, puede localizarse en el árbol biliar extrahepático, en donde ocasiona colangitis, y la bilis infectada pasará nuevamente al intestino, ocasionando una eliminación de grandes cantidades de *Salmonella typhi* durante la 2a y 3a. semanas de la enfermedad, o continuar eliminándose en forma crónica.

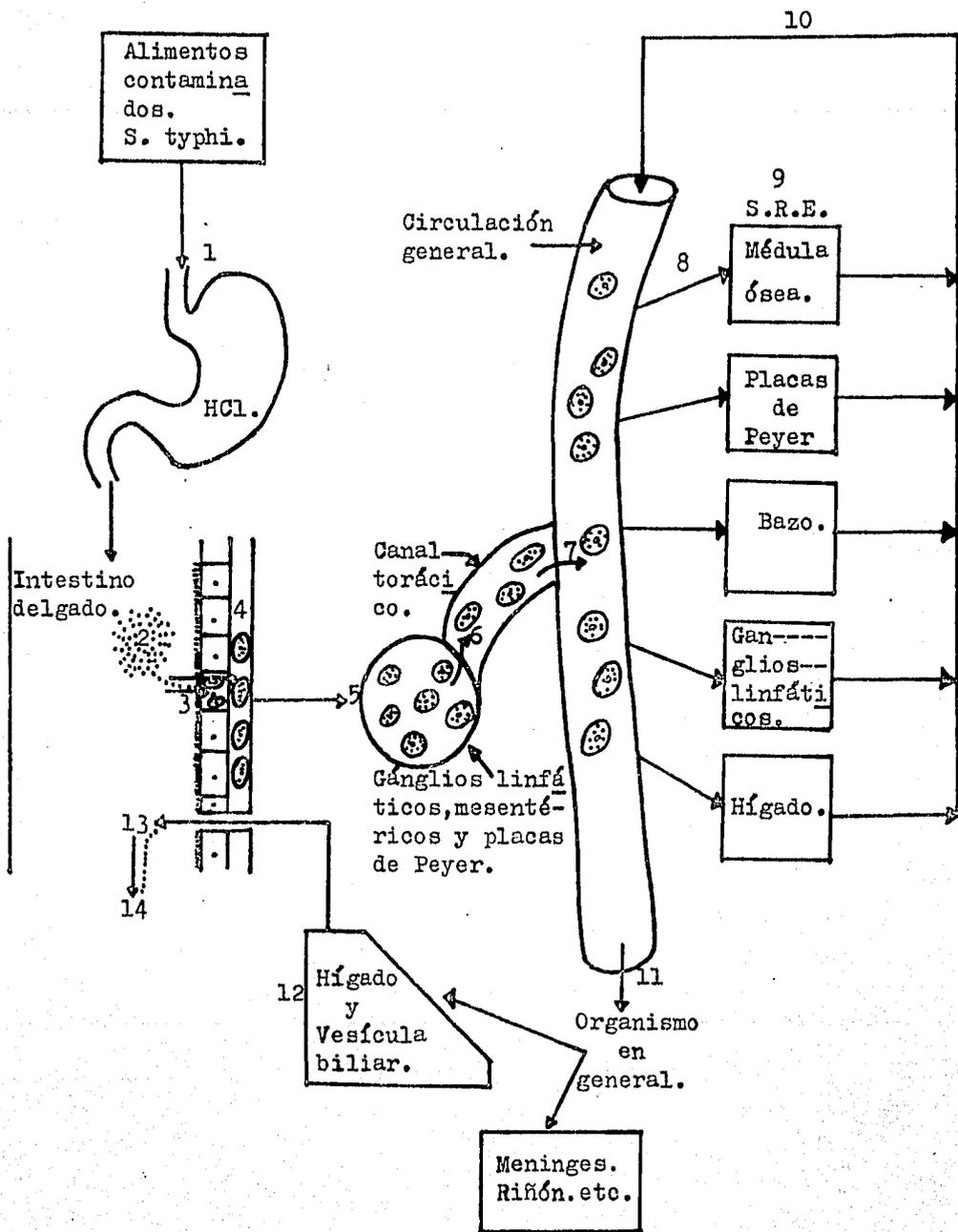
Las manifestaciones clínicas de la fiebre tifoidea, se han atribuido a la acción de una endotoxina de *Salmonella typhi*, que es un complejo lipopolisacárido-proteína, que es derivada de la pared celular, con diversas acciones farmacológicas, al administrarse en

forma experimental, produce fiebre, escalofríos, cefalalgia, náuseas, raquialgia y dolor abdominal, sin embargo, se observó que con 3 a 5 aplicaciones diarias de la endotoxina, se desarrolla tolerancia a su pirogenicidad, lo cual es contrario al curso febril prolongado característico de esta enfermedad, además de que la activación deliberada de la tolerancia antes o durante la fiebre tifoidea, no mitiga el curso febril de la enfermedad, por lo cual, se piensa que la fiebre es producto de la liberación de pirógenos endógenos tisulares, dentro de las acciones que se atribuyen a esta endotoxina se mencionan: trastornos hidroelectrolíticos, movilización leucocitaria, trastornos de la coagulación, trastornos metabólicos de los carbohidratos y efecto necrozante de algunos tejidos.

En la patogénesis de las alteraciones de la coagulación se ha señalado como responsable a la endotoxina de *Salmonella typhi*, a través de varios mecanismos como son: lesión endotelial vascular y efecto sobre plaquetas y granulocitos, dichas toxinas tienen acción sobre médula ósea produciendo depresión, aún cuando existe una fase de excitación inicial, que va seguida de una disminución en la producción de elementos en la serie blanca.

Las lesiones cutáneas denominadas "roseola tifoídica", se explican por la metástasis de bacilos a los linfáticos cutáneos.

P A T O G E N I A



1.-Llegada de Salmonella typhi al estómago, donde debe resistir-

la acción del ácido clorhídrico.

2.-Proliferación en el intestino delgado (3 a 4 días).

3.-Invasión de células epiteliales, con efectos citotóxicos moderados, la bacteria se engloba en una vacuola transitando por la célula.

4.-En la lámina propia, se produce reacción inflamatoria de monocleares, Salmonella typhi se reproduce en el citoplasma sin que exista acción bactericida.

5.-Los macrófagos infectados transportan el bacilo a los ganglios mesentéricos regionales en donde prolifera éste.

6.-Salmonella typhi pasa a través del canal torácico a la circulación general.

7.-La invasión primaria de Salmonella typhi a la circulación general ocurre sin manifestaciones clínicas.

8.-El germen es retirado de la circulación general por macrófagos fijos del sistema reticuloendotelial, que permiten su replicación intracitoplasmática sin acción bactericida.

9.-El sistema reticuloendotelial sufre hipertrofia e hiperplasia sobre todo, hígado, bazo, ganglios linfáticos, placas de Peyer y médula ósea, sitios en los que pueden observarse nódulos tifoídicos.

10.-7 u 10 días más tarde, hay una nueva invasión de la sangre, pero en esta ocasión si hay evidencia clínica de septicemia.

11.-El germen se localiza en diferentes estructuras de la economía.

12.-En el hígado, se localiza en el árbol biliar, produciéndose colangitis, infectándose la bilis.

13.-La bilis infectada pasa al intestino.

14.-Excreción de Salmonella typhi.

## A N A T O M I A P A T O L O G I C A

Se ha observado que los cambios morfológicos producidos por la fiebre tifoidea, aumentan con la edad, por lo que en los pequeños, dichos cambios son menores. Los hallazgos patológicos predominantes son hipertrofia e hiperplasia del sistema reticuloendotelial-- afectandose más los órganos con acumulación de tejido linfoide,--- Vgr. placas de Peyer en el íleon terminal, los ganglios mesentéricos y el bazo.

Inicialmente *Salmonella typhi* se circunscribe a placas de Peyer-- originando tumefacción de folículos linfoides, continuando con la proliferación de bacilos y fagocitos, se presentan elevaciones semejantes a mesetas de 6 a 8 cm. de diámetro que dibujan las placas de Peyer, dichas alteraciones pueden afectar íleon y folículos--- linfoides de sitios más proximales de intestino delgado y colon.-- Cuando maduran las lesiones intestinales en la segunda semana de-- enfermedad, la mucosa que cubre las masas linfoides hipertrofiadas sufre esfacelo probablemente a causa de isquemia por compresión--- produciéndose úlceras en el intestino delgado y colon, dichas úlc<sup>er</sup>as tienen como características, el ser ovaladas, y tener su diá-- metro mayor orientado en el eje longitudinal del intestino, tales ulceraciones pueden perforarse condicionando peritonitis, al ceder la enfermedad, las úlceras curan, y la mucosa se regenera.

Entonces, las lesiones predominantes en el intestino son: hiperplasia, necrosis, ulceración y cicatrización, aunque es frecuente la curación sin formar cicatrices.

Histológicamente el dato predominante es la proliferación de células mononucleares. Las células del retículo, las células reticuloendoteliales y los macrófagos en los conglomerados resultantes-- presentan aspecto hinchado, redondas a ovaladas, con citoplasma abundante, conteniendo bacterias, restos celulares, y eritrocitos-- citoplasmáticos, siendo la eritrofagocitosis un detalle notable--- con el cual casi puede afirmarse que se trate de salmonelosis y---

probablemente tifoidea, además se encuentra infiltrado linfocitario y células plasmáticas en los focos y su alrededor, faltando la presencia de leucocitos polimorfonucleares, con el progreso de la enfermedad puede haber necrosis en las áreas centrales de acumulación de fagocitos, pudiendo presentarse en esta etapa cierta infiltración de polimorfonucleares. Los cambios histológicos mencionados, ocurren en todo el tejido linfático de la economía.

El bazo aumenta de tamaño, siendo de consistencia blanda, presentando hiperemia y proliferación de células reticuloendoteliales de los senos linfoides e hipertrofia de células del retículo en los folículos esplénicos, la aglomeración de células forma "nódulos tifoidicos" con fagocitos activos llenos de hemafes. El crecimiento y congestión rápida del bazo pueden ocasionar su ruptura con la consecuente hemorragia.

El hígado sufre una reacción inflamatoria generalizada catalogada como hepatitis reactiva inespecífica, condicionando hepatomegalia, y al igual que en el bazo, se observan los nódulos tifoidicos, como consecuencia de la hipertrofia e hiperplasia de las células de Kupfer.

La proliferación intensa de las células de Kupfer, con oclusión de los sinusoides vasculares e infarto subsiguiente de las células lesionadas produce zonas de necrosis.

En el riñón, se ha descrito tumefacción y degeneración albuminosa de las células epiteliales de los tubos contorneados proximales puede producirse pielonefritis focalizada, glomerulitis o glomerulonefritis. A nivel pulmonar, puede presentarse bronquitis o bronconeumonía. La médula ósea presenta respuesta mononuclear, pudiendo tener zonas de necrosis focal, observandose un sistema granulopoyético activo, eritroblastopenia, hiperplasia de eosinófilos y megacariocitos normales.

En vesícula biliar existe inflamación inconstante focal y considerablemente superior a la extensión de la multiplicación bacteria

na local ; en corazón pueden presentarse cardiomegalia, necrosis-- y degeneración grasa; el músculo estriado sufre cambios hialinos-- y necrosis, dichos cambios suelen ser más frecuentes en los múscu-- los más activos, como diafragma, intercostales, prevertebrales, y-- pared anterior del abdomen.

Las lesiones cutáneas conocidas como manchas rosadas, consisten-- en acumulación de bacilos tifoídicos, con infiltración de células-- mononucleares y dilatación de los espacios vasculares, con tumefac-- ción de una o varias papilas y formación de necrosis focal de la-- epidermis alrededor de los bacilos, con pequeños focos inflamato-- rios que explican la prominencia de las lesiones.

También pueden encontrarse alteraciones inflamatorias por infec-- ción metastásica a otros niveles, Vgr. artritis, osteomielitis, menin-- gitis, endocarditis, etc. en los que se observan cambios inflamato-- rios agudos.

## C U A D R O C L I N I C O

La fiebre tifoidea, tiene un periodo de incubación que se describe con una duración de 10 a 14 días, con una variación desde 3- hasta 60 días, habiendose observado que suele ser de menor duración cuando el inóculo recibido es mayor, se menciona que en voluntarios inoculados con una dosis de  $10^9$ , el periodo de incubación fué de 5 días, y con dosis de  $10^5$ , fué de 9 días. Los datos clínicos varían de un paciente a otro, presentandose diversas formas de la enfermedad en base a los organos mayormente afectados Vgr: forma septicémica, meningítica, bronconeumónica, enteral, etc, y la evolución también muestra diferencias en base al serotipo, sobretudo en relación a su sensibilidad o no a los antimicrobianos. La enfermedad muestra diferencias clínicas en la edad pediátrica, en relación a los cuadros que se describen en adultos, existiendo una mayor diferencia en los lactantes.

En los lactantes, puede presentarse en forma de una gastroenteritis ligera, en forma de una disentería bacilar, o seguir el curso de una sepsis grave, con un comienzo brusco, fiebre elevada, vómitos, evacuaciones diarréicas frecuentes con sangre, presentar convulsiones, signos meníngeos, y desequilibrio hidroelectrolítico, con mortalidad elevada por ésta causa. En los niños preescolares y mayores, se describe un cuadro diferente, con evolución incidiosa y lenta en sus primeras etapas, que difiere de los cuadros causados por otros gérmenes gramnegativos.

## S I N T O M A S :

El dato que generalmente aparece inicialmente, es la fiebre, en una frecuencia de 95 a 100% de los casos, la cual durante la primer semana de la enfermedad, es progresiva, ascendente, aumentando en escalones, intermitente, vespertina, hasta alcanzar 40 GC. después de 2 a 7 días, al cabo de los cuales se hace en meseta, manteniéndose entre 38.5 y 41 GC. por 15 días, para descender por lisis

al final de la tercera semana, se acompaña de diaforesis y escalofríos, y desaparece entre el 4o. y 5o. días después de iniciado el tratamiento antimicrobiano específico. También se presenta cefalea en 8 a 75%, la cual es generalizada, constante, y aumenta a medida que aumenta la hipertermia, además el paciente se va tornando asténico, adinámico, mostrando apatía por el juego, con anorexia, y mal estado general, apareciendo mialgias y artralgias.

Puede haber diarrea en un 30 a 50% de los casos, siendo las evacuaciones escasas, verdes, fétidas, o por el contrario presentarse constipación, con una frecuencia del 3 al 50%, en otros casos se mencionan evacuaciones disminuidas de consistencia en número de 3 a 4 durante el primer día, para presentarse posterior a esto, constipación que se prolonga por 4 a 5 días, al final de los cuales reaparece el cuadro diarreico. Se menciona dolor abdominal en 13 a 61%, el cual es difuso, de moderada intensidad, a veces más notorio en fosa iliaca derecha; además náusea y vómito en 25 a 68%, así como tos en 8 a 69%, la cual es seca, poco frecuente y poco intensa, algunos niños mencionan dolor faríngeo, reportándose en 2 a 73%, también puede presentarse epistaxis, sobre todo acompañando a la hipertermia.

Puede haber recaídas 1 a 2 semanas después de que la temperatura se ha normalizado.

#### EXPLORACION FISICA :

Los datos recopilados por exploración física, generalmente se encuentran al finalizar la primera y durante la segunda semanas del padecimiento, antes de este periodo, generalmente solo se encuentra un abdomen moderadamente doloroso.

En forma progresiva se instaura mal estado general, observándose el paciente pálido, apático, decaído, con lengua saburral y farínge congestionada, pueden encontrarse algunos ganglios cervicales y axilares ligeramente crecidos, en campos pulmonares pueden auscultarse algunos estertores gruesos diseminados, en el área cardia

ca, los ruidos suelen auscultarse velados, en adultos se menciona bradicardia en presencia de hipertermia, lo cual es inusual en la edad pediátrica, también se reporta hipotensión moderada. El abdomen se encuentra distendido, con zurridos en fosa iliaca derecha-- en donde hay dolor a la palpación, puede encontrarse esplenomegalia en 23 a 68% de los casos, siendo más frecuente este hallazgo-- en adultos, la hepatomegalia, se reporta en 30 a 40% y la zona vesicular suele ser dolorosa, pueden aparecer datos de insuficiencia hepática (ictericia, sangrados), y otros datos clínicos dependientes de las complicaciones que se presenten.

En las diferentes series se reportan lesiones dérmicas que corresponden a la roseola tifoídica, en porcentajes que van del 0 al 13% en la segunda semana del padecimiento, y se describe como un exantema compuesto por maculopápulas lenticulares de color rosado de 2 a 5mm. de diámetro, que se presentan en un número variable de 3 a 20 elementos, localizandose en la piel de la región anterior-- y lateral del tórax y/o abdomen, rara vez se difunde a las extremidades, y en forma excepcional a la cara, desaparecen a la presión, son más visibles en la piel blanca, duran 24 a 72 hrs, dejando posteriormente, en ocasiones una coloración gris pardusca que no desaparece a la presión. En un estudio efectuado en el IMSS de 250 casos de roseola tifoídica durante 8 años, se encontró que el sitio de aparición más frecuente fué el tórax y abdomen en forma simultánea en el 40% de los casos, solamente en abdomen en 27.6%, en tórax 14.4% y de distribución generalizada en el 6%. El número de roseolas fué variable, entre 4 y 20 elementos, la persistencia de las lesiones observadas fué entre 1 y 8 días, con un promedio de 2 días, en ninguno de los casos se observó reaparición de la roseola ni huella de la misma, el tamaño aproximado de las lesiones observadas fué de 2 a 3 mm. de diámetro. Se encontró que el número mayor de lesiones apareció en los primeros 16 días, y en casos extremos 5 y 68 días, generalmente cuando las manifestaciones de toxiin

fección son mayores, asociada a fiebre elevada, la identificación de las lesiones se vió dificultada por: escasez de elementos, obscuridad de la piel, y tratamiento antimicrobiano que posiblemente prevenga la aparición de la roseola, o la modifique.

En la esfera neurológica se describen diferentes alteraciones,--- como son: irritabilidad y meningismo en el 5%; alteraciones psi---quiáticas en 5 a 57%; así como meningitis, crisis convulsivas y---clonus en menos del 1%, en la literatura se menciona el "estado ti---foso", que corresponde a formas graves de la enfermedad, con afec---tación del estado de despierto, mostrandose soporoso, hablando in---coherencias, con movimientos desordenados, y en cuadros más seve---ros comportarse como una meningoencefalitis, o semejar una enferme---dad vascular cerebral, por lo general se presentan cuadros alter---nos de sopor, alucinaciones, delirio y en algunas ocasiones violen---cia y agresión, al presentarse la defervescencia de la enfermedad---ceden los datos clínicos del sistema nervioso central.

La evolución natural de la enfermedad, sin que el paciente reci---ba tratamiento antimicrobiano específico, tendrá un curso hacia---la disminución de la hipertermia y de los datos clínicos, prolon---gandose por cuatro semanas.

## D I A G N O S T I G O

## BASES PARA EL DIAGNOSTICO :

- Aparición súbita de cefalea, anorexia, vómito, constipación o diarrea, deshidratación y fiebre elevada.
- Meningismo, esplenomegalia, manchas rosadas, distensión e hipersensibilidad abdominal.
- Leucopenia, coprocultivo, urocultivo, y hemocultivo---positivos.
- Elevación de los títulos de aglutinación de Widal----cuatro veces más de lo habitual.

## EXAMENES DE LABORATORIO :

Biometría hemática.- Se observa anemia normocítica que por lo---general es moderada, apareciendo en un 60% de los casos aún en ausencia de sangrados, al administrar cloranfenicol, las cifras de---hemoglobina disminuyen 2gr. en el curso de dos semanas de trata---miento. En relación a la fórmula blanca, se presenta leucopenia,---que es más acentuada en la segunda y tercera semanas del padeci---miento, con cuenta de 4000 a 4900 leucocitos por  $\text{mm}^3$  en el 50%, y---de 3900 en el 30%, sin embargo, las cuentas de 10000 leucocitos no son raras. En el 50% de los pacientes se observa neutrofilia rela---tiva, así como eosinopenia en el 70%, en pacientes graves se obser---va linfopenia, cuya magnitud está en relación directa con la grave---dad del cuadro. También encontramos trombocitopenia en el 57% de---los casos.

Aislamiento de Salmonella typhi.- De ésta manera se hace el----diagnóstico definitivo, la positividad depende de la muestra toma---da, y del periodo clínico en que se obtuvieron las muestras, pu---diendo aislarse comunmente en sangre, médula ósea, heces, orina, y---cultivo de roseola, aunque también de bilis, bazo, linfáticos, y---otros sitios, la mayoría de los pacientes tienen cultivos negati---vos después de seis semanas.

-Hemocultivo: Ha sido considerada como la prueba definitiva para el diagnóstico, pudiendo aislarse durante los primeros 7 a 10 días de iniciado el cuadro clínico, con mayor positividad durante el periodo febril, y sobre todo durante la primer semana en un 80%, y en la segunda semana en 40%, y en la cuarta en 10%, esta situación se debe a la aparición de anticuerpos que conducen a la depuración de la sangre.

-Médula ósea: Este procedimiento reporta una positividad elevada según Mendoza del 90%, y de acuerdo con un estudio del IMSS de 1976 se observó que en la primera semana, el porcentaje de positividad fue de 93%, en la segunda de 88.7, en la tercera de 87.5 y en la cuarta de 88.8 a diferencia del hemocultivo, en el que disminuye progresivamente dicho porcentaje.

-Cultivo de biopsia de roseola: Este procedimiento tiene un índice alto de positividad, además de que tiene la ventaja de tomar poco tiempo, y poder hacerse en forma sencilla, la técnica para la toma de la biopsia consiste en: seleccionar la muestra, asear la piel, efectuar un corte superficial de 1mm. de grosor con una hoja delgada estéril, sembrar el material en medio de cultivo, incubar por 24hrs, resembrar para volver a incubar por otras 24 hrs, posterior a las cuales se procede a identificar a *Salmonella typhi* por medios bioquímicos y serológicos, tomando en total 2 días, lo cual es una gran ventaja, ya que el hemocultivo tarda 4 y medio días y el hemocultivo 8 días, como se menciona en un estudio de 250 casos del IMSS de 1970 a 1978, en donde se encontró una tasa de positividad del cultivo de roseola mayor que para el hemo y coprocultivos, siendo mayor del 70%.

Tanto el cultivo de roseola como el de médula ósea, aumentan la probabilidad de confirmar el diagnóstico, aún en pacientes que ya han recibido tratamiento antimicrobiano, a diferencia del hemocultivo que disminuye su positividad a medida que evoluciona el padecimiento y el paciente recibe tratamiento.

-Coprocultivo: Comienza a ser positivo al finalizar la primera semana, aunque algunos autores mencionan que el 10% de los pacientes puede presentar diarrea, la cual estaría causada por la proliferación del bacilo en la luz del intestino, lo que puede propiciar la eliminación de la bacteria, y dar ocasionalmente cultivos positivos mientras dure la disfunción intestinal, al ceder ésta, los cultivos se negativizan hasta el término de la primer semana, en la segunda semana, se reporta una positividad del 50%, que aumenta en la tercera, y que disminuye progresivamente desde la cuarta en adelante, dicha situación está relacionada con los cambios producidos a nivel de las placas de Peyer, ya que durante la primer semana, solamente existe tumefacción de los tejidos, en la segunda existe necrosis y formación de escara, la cual se desprende durante la tercera semana, apareciendo úlceras que exudan bacterias, las que se suman a las que son excretadas por la bilis, aumentando el número de cultivos positivos, las úlceras cicatrizan después de la tercera semana disminuyendo el número de bacterias en heces, por lo tanto, se explica la negativización de los cultivos.

En el 10% de los pacientes, la excreción se prolonga después de la defervescencia (portadores convalescientes). En portadores smpochosos, que tienen coprocultivos negativos, es útil el cultivo de aspirado duodenal para valorar infección biliar.

-Urocultivo: En diferentes series se menciona un porcentaje variable de positividad, de 2 al 35%, en una casuística del IMSS. de 100 pacientes, se menciona una positividad del 25% en la tercera semana.

Reacción de Widal.- Se efectúa con cepas de Salmonella typhi 0-901 y H-901 y debe valorarse de acuerdo al periodo de evolución de la enfermedad, en que se tome la muestra, observandose elevación de los niveles de aglutininas entre la segunda y la tercera semanas, un aumento de cuatro veces las aglutininas 0, sugiere in-

fección, se considera positivo con títulos de 1:160 o mayores. La mayor positividad para el antígeno O es en la cuarta semana en un 52.6 a 60.5% y para el antígeno H de 73.4 a 75.8% éste último pudiendo ser resultado de inmunización previa. Los títulos descienden gradualmente durante varias semanas, y no se aumentan en forma apreciable durante las recaídas, en algunas ocasiones el tratamiento antimicrobiano se ve asociado a disminución de la reactividad serológica, pero la serología no es útil para valorar el pronóstico, ni para predecir recaídas o complicaciones. Puede haber falsas positivas por salmonellas del grupo D y de otros grupos que comparten los mismos determinantes antigénicos comunes a los 9 y 12 de Salmonella Typhi.

Se ha utilizado la medición del antígeno Vi, (capsular), mediante la aglutinación de eritrocitos sensibilizados, asociado al estudio de coprocultivos, para la identificación de portadores asintomáticos, encontrándose que algunos portadores presentan títulos elevados de hemaglutinación Vi, mencionándose que aglutininas Vi de 1:150 o mayores, normalmente identifican un portador crónico en poblaciones no endémicas, pero también se menciona que éste solo criterio no es definitivo para evaluar un portador tifoídico.

Fijación de superficie.- Tiene una mayor sensibilidad en la reacción de Widal, tiene la ventaja de ser muy práctica, en series de 200 casos se reporta una sensibilidad mayor del 90% y falsas positivas de menos de 5%. Se considera positiva en todas las edades cuando la fijación es del 100%, del 75% en adolescentes, del 50% en menores de 14 años, de 25 a 50% en menores de 5 años, y del 25% en lactantes.

Técnica de ELISA.- Constituye una buena perspectiva para el futuro, actualmente está comenzándose a utilizar.

Pruebas de Coagulación.- Se observan alteraciones en el 16.5% de los casos, ocurriendo la mayoría de ellas entre la segunda y tercera semanas. Los primeros parámetros en alterarse en los pa---

cientes que cursan con septicemia y alteraciones de la coagulación, son las plaquetas, más adelante el fibrinógeno y el tiempo de protrombina, si se observa agravamiento del proceso, se alargan el tiempo de tromboplastina y el de trombina, sin embargo dicho alargamiento puede ser consecutivo a anomalías cuantitativas o cualitativas del fibrinógeno en una fase inicial, por lo que deben hacerse pruebas repetidas para determinar si es por productos de degradación del fibrinógeno o por consumo como el presentado en coagulación intravascular diseminada por lo que en su caso, se deben hacer pruebas de actividad fibrinolítica como la lisis de euglobulinas y la dilución seriada del sulfato de protamina.

En un estudio de pacientes con septicemia y alteraciones de la coagulación reportado por el IMSS en 100 casos de 1972, se encontró trombocitopenia en el 100%, hipofibrinogenemia en el 75%, tiempo prolongado de protrombina en el 70%, alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de trombina en el 80% de los casos, sin alteración de las pruebas de actividad fibrinolítica.

Electrolitos séricos.- Se presentan alteraciones de los mismos en el 10 a 12% de los pacientes, encontrándose en forma más frecuente hiponatremia, hipokalemia e hipocloremia.

Química sanguínea.- Principalmente se observan alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático en la mayoría de los casos así como elevación de las transaminasas, dichas alteraciones disminuyen en la medida que el paciente se recupera.

Exámen general de orina.- Puede haber proteinuria sobre todo en el periodo febril, también se menciona la prueba de diazo de Ehrlich que es positiva en el 85% de los casos en la fase inicial del padecimiento, y también se positiviza en las recaídas.

Exámen de heces.- Se encuentran abundantes leucocitos de los cuales el 90% son polimorfonucleares, también puede encontrarse sangre oculta, por lo general a partir de la segunda semana.

EXAMENES DE GABINETE :

Placas radiográficas de abdomen.- Son útiles en casos de perforación intestinal o de peritonitis.

Electrocardiograma.- Es útil en casos de miocarditis, pudiendo encontrarse alteraciones de la conducción, bloqueos o síndrome del seno enfermo.

## D I A G N O S T I C O D I F E R E N C I A L

Existen numerosos padecimientos con los que debe hacerse diagnóstico diferencial, ya que sobre todo, al inicio del padecimiento se presentan datos muy generales comunes a muchas patologías como son: fiebre, ataque al estado general, cefalea, anorexia, dolor abdominal, sintomatología del aparato respiratorio, etc. también deberá diferenciarse de otras fiebres prolongadas y graves. La perforación intestinal puede confundirse con apendicitis, colecistitis-flevitis de vena iliaca, o simplemente con una exarcarvación del dolor abdominal en un paciente debilitado por fiebre tifoidea.

En el estadio inicial debe establecerse diagnóstico diferencial con:

- Gripe.
- Bronquitis.
- Bronconeumonía.
- Gastroenteritis.
- Faringoamigdalitis estreptococcica.

Más adelante con :

- |                                      |                        |
|--------------------------------------|------------------------|
| -Tuberculosis miliar.                | -Brucelosis.           |
| -Rickettsiosis.                      | -Shigellosis.          |
| -Hepatitis de diferentes etiologías. | -Malaria.              |
| -Sepsis de etiología desconocida     | -Tifus.                |
| -Absceso hepático.                   | -Paludismo.            |
| -Endocarditis infecciosa.            | -Colecistitis.         |
| -Meningitis.                         | -Psicosis.             |
| -Neumonía atípica primaria.          | -Tularemia.            |
| -Colitis bacilar, amibiana o is--    | -Psitacosis.           |
| quémica.                             | -Leptospirosis.        |
| -Fiebre reumática.                   | -Linfoma.              |
| -Mononucleosis infecciosa.           | -Apendicitis.          |
|                                      | -Enfermedad de Hodkin. |

## C O M P L I C A C I O N E S

La aparición de complicaciones dependerá de varias situaciones,-- como son: el estado inmunológico del huésped, el tipo de tratamiento antimicrobiano y el momento de la evolución de la enfermedad en que es administrado, así como la virulencia del germen y su resistencia a los antibióticos. Podemos clasificar las complicaciones-- de acuerdo a su causa de la siguiente manera :

### 1).- SECUNDARIAS A BACTERIEMIA (TOXEMIA) :

- Miocarditis.
- Hiperpirexia.
- Daño hepático.
- Daño a médula ósea.
- Coagulación intravascular diseminada.

### 2).- SECUNDARIAS A DAÑO DEL APARATO DIGESTIVO :

- Hemorragia.
- Perforación intestinal.

### 3).- SECUNDARIAS A PERSISTENCIA DEL BACILO Y SU REPLICACION :

- Recaída.
- Estado de portador crónico asintomático.
- Encefalitis, otitis, pielitis, nefritis, cole--  
cistitis, endocarditis, osteomielitis, artritis,  
pleuritis con derrames, peritonitis, salpingitis  
sinusitis, conjuntivitis, meningitis, adenitis,--  
abscesos, etc.

### 4).- SECUNDARIAS A ENFERMEDAD PROLONGADA Y SEVERA :

- Úlceras de decúbito.
- Bronconeumonía.

### 5).- SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO UTILIZADO :

- Supresión de médula ósea.
- Reacciones de hipersensibilidad.

Perforación intestinal.- se reporta con una frecuencia del 3 al 5%, y en estadísticas del Instituto Nacional de Pediatría, en la epidemia de 1972, se reporta en 10%, se presenta después de 15 días de iniciado el padecimiento, especialmente en pacientes desnudos, sucediendo por la destrucción de una placa de Peyer en el íleon terminal, en el borde antimesentérico, a 20 ó 40 cm. de la válvula iliocecal, o en la parte proximal del colon, generalmente son únicas, pudiendo acompañarse de peritonitis y reacción plástica adherencial, clínicamente, reaparecen los vómitos, mismos que se presentaron en el comienzo de la enfermedad, además de instaurarse dolor abdominal intenso, constipación, y mal estado general, a la exploración, se encuentra un abdomen distendido, con hiperestesiocutánea, defensa muscular, borraramiento del área hepática, dolor a la palpación, más importante en el cuadrante inferior derecho y peristalsis disminuída, así como datos de un inminente estado de choque, como: palidéz, sudoración viscosa, taquicardia, hipotensión arterial e hipotermia, en forma brusca aumenta la cuenta leucocitaria a cifras de 9000 a 13000, a los rayos X, se encontrará dilatación de asas, engrosamiento de paredes intestinales, ausencia de aire y opacidad en la pelvis, así como la presencia de aire libre subdiafragmático.

Hemorragia de tubo digestivo.- se presenta desde la segunda semana, con frecuencia de 3%, como consecuencia de ulceración y necrosis de la mucosa con erosión de la pared de un vaso, por lo general antecede a la perforación, pudiendo presentarse en forma de melena o sangre fresca de acuerdo a la rapidéz del tránsito intestinal, en forma abundante, o en forma lenta y continúa.

Alteraciones de la coagulación.- como consecuencia de dichas alteraciones, en general asociadas a estado septicémico, se presentan diversas manifestaciones hemorrágicas, las cuales se reportan en un estudio de 100 casos (IMSS. 1983), encontrándose como prime-

ra manifestación la aparición de melena en 36%, posteriormente---- equimosis en 23%, petequias 19%, epistaxis en 12%, y gingivorra--- gias en 2%.

La aparición de diátesis hemorrágica en un paciente que cursa--- con septicemia por fiebre tifoidea, debe sugerir coagulación intra vascular diseminada.

Con la administración de cloranfenicol, existe la posibilidad de observarse aplasias medulares y agranulocitosis, reportandose con una frecuencia de 1 en 50000 casos.

Hepatitis.- en los reportes de 1972, se menciona en un 40%, presentandose un síndrome icterico casi siempre en forma moderada, he patomegalia, la cual es dolorosa a la palpación superficial, y---- pruebas de función hepática alteradas.

Miocarditis.- se encuentra en un 30%, manifestandose clinicamente por alteraciones del ritmo, extrasístoles, soplos, tonos cardíacos velados, hipotensión arterial, lipotimias al deambular, y datos de insuficiencia cardiaca, en el electrocardiograma, se observa inver sión de la onda T en la mayoría de las derivaciones, solo que se-- menciona que este dato puede ser transitorio.

Alteraciones neurológicas.- se mencionan en un 0 a 2%, pudiendo-- o no aislarse Salmonella typhi en líquido cefalorraquídeo, presen-- tandose alteraciones diversas, se menciona una encefalopatía tóxi-- ca, trombosis cerebral, alteraciones psiquiátricas, y se han des-- crito casos raros de corea, así como neuritis óptica y periférica.

Anemia hemolítica grave.- se ha presentado en la fase aguda de-- la enfermedad, observandose Coombs positivo y eritrocitos deficien-- tes en glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, sin que se haya aclarado-- si la hemólisis se debe a un defecto enzimático del eritrocito, si es secundario al tratamiento o a la enfermedad en si.

Afección de vesícula biliar.- por lo general, la infección es---

asintomática, aunque se ha descrito una colecistitis tifoídica aguda, la infección crónica constituye un mecanismo para la diseminación en forma continua de germen al tubo digestivo, dando como resultado el estado de portador.

Neumonía,- se produce generalmente como consecuencia de sobreinfección por otros germen en el segundo estadio de la enfermedad o por extensión directa de una bronquitis tifoídica, frecuente en la etapa inicial del padecimiento, se han aislado neumococos y cultivos puros de Salmonella typhi del esputo y condensaciones pulmonares.

Se mencionan otras complicaciones como son: la infección de vías urinarias que se reporta con una frecuencia del 25%; abscesos metastásicos que pueden afectar cualquier órgano; condritis y periostitis, las cuales están constituidas por focos infecciosos indolores de los que pueden aislarse bacilos; las foliculitis se presentan en forma común, con tendencia a ser moderadas, desapareciendo espontáneamente en semanas; también pueden presentarse en forma ocasional flebitis y trombosis; se reporta coagulación intravascular diseminada en un 20% (Instituto Nacional de Pediatría 1972);-- choque endotóxico, hipovolémico y mixto, así como alteraciones electrolíticas, en el estado de choque se menciona la peculiaridad de encontrarse extremidades frías y cianóticas con hipertermia en el tronco, con diferencias hasta de 5 GC. de temperatura entre estas partes del cuerpo.

Otras complicaciones que deben mencionarse son: las recaídas y el estado de portador asintomático, en relación a las primeras, se presentan en el 5 al 15%, observándose mayor frecuencia en los pacientes que recibieron tratamiento con cloranfenicol, presentándose después de 15 días de haberse terminado dicho tratamiento, la aparición de recaídas puede explicarse por la persistencia de bacilos en las células hepáticas aunque el paciente reciba dosis tera-

péuticas del medicamento, el estudio del bacilo en cultivos de tejidos ha mostrado la persistencia del mismo viable intracelularmente, pero que no se multiplica, a pesar de la presencia del antimicrobiano.

La recaída se caracteriza por la aparición de bacteriemia y síntomas semejantes a los de la enfermedad primaria, y por lo general las manifestaciones clínicas son moderadas.

El estado de portador asintomático, suele presentarse en 2 a 3% de los pacientes, siendo más frecuente en mujeres y ancianos, se entiende por portador, a un individuo que excreta *Salmonella typhi* después de un año del cuadro agudo, aunque hay individuos en los que aparentemente no existe tal antecedente, dicho estado de portador, es tres veces más frecuente en la mujer que en el hombre, tal frecuencia aumenta con la edad, lo cual está asociado a la mayor frecuencia de los padecimientos de vesícula biliar, sobre todo por cálculos. Los portadores de bacilos en vías urinarias son poco frecuentes.

## T R A T A M I E N T O

Podemos dividirlo en tres partes :

- 1.- Tratamiento específico.
- 2.- Medidas generales.
- 3.- Tratamiento de las complicaciones.

1.- TRATAMIENTO ESPECIFICO : (en orden de elección)

-La droga de primera elección es el cloranfenicol, que se debe administrar a dosis de 100 mgr./Kgr/día dividida en 4 aplicaciones V.O. ó I.V. , ya que los pacientes que por su gravedad o por la presencia de vómitos deberán recibir el fármaco IV, por vía IM. tiene mala absorción, por lo que no deberá usarse esta vía, la dosis para lactantes es de 25mgr./Kgr/día, y para adultos de 750 mgr cada 6 hrs, por un lapso de 10 a 14 días. La dosis máxima por días es de 3gr. Con este tratamiento se controla la hipertermia y el ataque general en 3 a 5 días, sin que se haya observado disminución en la frecuencia de perforaciones, y no controla los estados de portador crónico o convalesciente.

-Ampicilina: está indicada en casos de resistencia al cloranfenicol, o en los casos en los que este fármaco esté contraindicado, también puede indicarse en casos de portador crónico y en endocarditis. La dosis recomendada es de 100 a 200 mgr/Kgr/día, de preferencia IV. dividido en 4 tomas, por un periodo de 10 a 15 días, la hipertermia cede en 6 a 7 días de iniciado el tratamiento; el porcentaje de fracasos, complicaciones y portadores convalescientes es mayor que el observado en pacientes tratados con cloranfenicol, en cepas sensibles a éste último. También puede usarse amoxicilina a dosis de 100mgr/Kgr/día VO. repartido en 3 dosis por el mismo tiempo que la ampicilina.

-Trimethoprim-sulfamethoxazol: se recomienda a dosis de 8mgr./Kgr/día de trimethoprim y 40mgr/Kgr/día de sulfamethoxazol, dividido en 2 tomas, por un periodo de 10 a 15 días, la defervescencia

febril ocurre en 7 días, se menciona un 15% de fracasos, y la eficiencia terapéutica se reporta similar a la ampicilina y furazolidona, por ser nefrotóxico no debe usarse con cifras de creatinina mayores a 2mgr%, existe la posibilidad de ocasionar discrasias sanguíneas graves, pero con una frecuencia menor que con el cloranfenicol.

-Furazolidona: se usa a dosis de 10mgr/Kgr/día dividida en 3--tomas por VO. por 12 a 14 días, se logra un control térmico en 6 a 7 días con un 15% de probabilidad de dejar portadores asintomáticos, no afecta la tasa de perforaciones, y la tasa de mortalidad--es semejante a la reportada para cloranfenicol.

## 2.- MEDIDAS GENERALES :

-Reposo en cama, que en caso de complicaciones como miocardi--tis, sangrados y hepatitis, así como en la fase febril no controlada, deberá ser absoluto, la deambulación posterior, debe ser gra--dual para evitar esfuerzos inadecuados.

-Dieta, que deberá ser pobre en residuos, pobre en grasas y ri--ca en carbohidratos.

-Control de temperatura por medios físicos, no se recomienda--el uso de antipiréticos, porque puede causarse hipotermia marcada--ya que estos pacientes tienen respuestas irregulares a dichos fár--macos pudiendo provocarse un colapso vascular.

-Adecuado aporte de líquidos y electrolitos, y manejo correcto en caso de deshidratación.

-Transfusión de sangre o paquete globular en caso de sangrados y anemia, y transfusión de plaquetas en caso de trombocitopenia, sobre todo si el paciente requiere cirugía.

-Manejo adecuado de problemas respiratorios y demás complicacio--nes.

## 3.- TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES :

-Perforación intestinal.- está indicada la intervención quirúr

gica de urgencia, debiendo instaurarse tratamiento antimicrobiano-- para cubrir los germenos anaerobios y enterobacteriaceas salidas-- al peritoneo, para lo cual se menciona el uso de metronidazol a do-- sis de 25 a 30mgr/Kgr/día dividida en 6 dosis IV. Otro antimicro-- biano que puede asociarse es gentamicina a dosis de 7mgr/Kgr/día-- en 2 dosis IM. En lugar de metronidazol, puede usarse clindamicina en dosis de 30mgr/Kgr/día.

-Hepatitis,- reposo absoluto, dieta rica en carbohidratos, po-- bre en proteínas, sin grasas, adecuado aporte de líquidos y gluco-- sa por vía parenteral, están contraindicados los antipiréticos.

-Miocarditis.- reposo absoluto, soluciones parenterales con--- glucosado al 10%, vigilancia de electrolitos y control electrocar-- diográfico.

-Choque endotóxico.- antimicrobianos IV, conjuntamente con me-- tilprednisolona 25mgr/Kgr cada 4 a 6 hrs. durante el colapso vascu-- lar, y manejo de líquidos de acuerdo a presión venosa central.

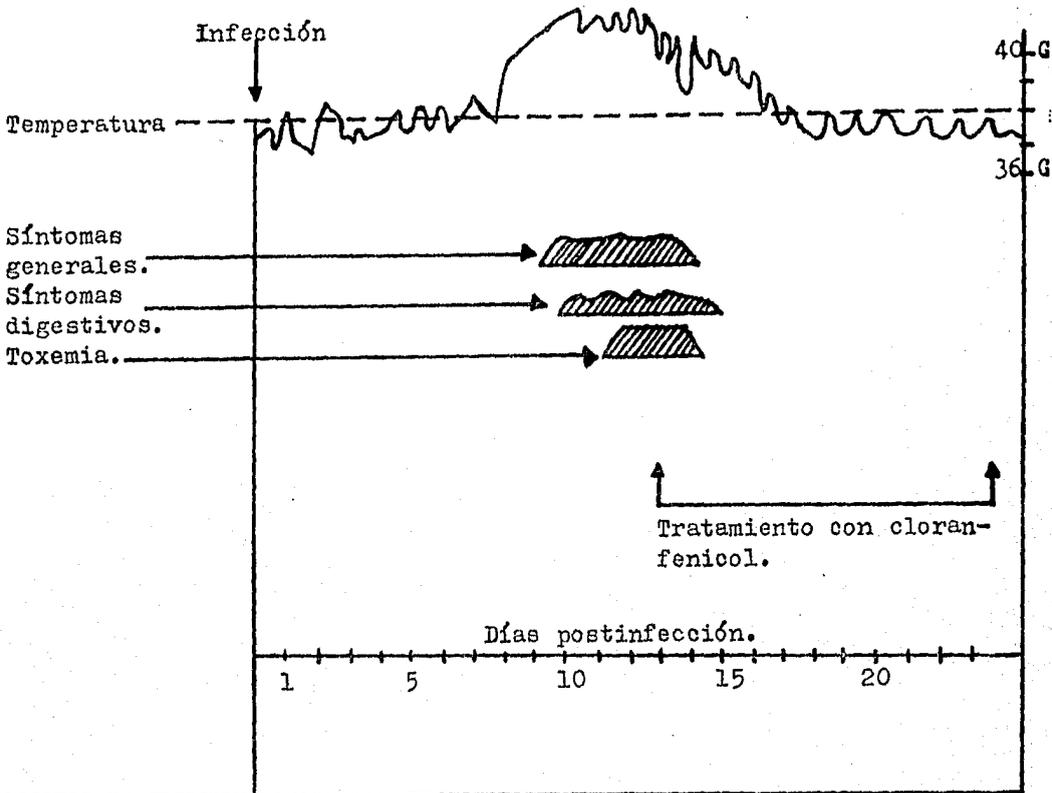
-Meningitis.- Cloranfenicol a dosis de 150mgr/Kgr/día en 4 do-- sis por vía IV. las primeras 72 hrs, después a 100mgr/Kgr/día por-- un mínimo de 10 días.

-Hemorragia intestinal.- reestablecimiento de la volemia y he-- moglobina de acuerdo a las pérdidas sanguíneas, deben tenerse con-- troles de hemoglobina cada 12 hrs.

-Portador crónico.- puede repetirse el tratamiento con cloranfe-- nicol, o administrar ampicilina, cuando existe patología en vesicu-- la biliar, se recomienda efectuar colecistectomía asociada al tra-- tamiento antimicrobiano, el estado de portador convalesciente, de-- saparece en forma espontánea en un periodo de 2 a 3 semanas.

-Artritis y abscesos.- deberán manejarse por medio de drenaje--- quirúrgico y antimicrobianos.

CURSO CLINICO, BACTERIOLOGICO Y SEROLOGICO DE LA FIEBRE TIFOIDEA INDUCIDA EN VOLUNTARIOS EN RELACION AL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO ESPECIFICO



Hemocultivo.	+ + + + + + +						
Coprocultivo.	+ + + +						
Leucocitos.	9500	9250	10750	7000	5000	7400	8300
Aglutininas "O"	40	40	80	640	2540		1280
Aglutininas "H"	80	160	160	320	2560		2560

## EFICIENCIA TERAPEUTICA DE LOS ANTIMICROBIANOS EN LA FIEBRE

## TIFOIDEA DE LOS NIÑOS

Tratamiento antimicrobiano.	Control térmico, (defervescencia).	Fracasos terapéuticos.	Perforación intestinal.	Portadores-- Convalescientes.	Mortalidad
Ninguno.	15-20 días.	....	3-4%	10%	10-20%
Cloranfenicol.	3-5 días.	1-2%	3-4%	10%	1-3%
Ampicilina.	6-7 días.	10%	3-4%	10%	1-3%
Amoxicilina.	5-6 días.	?	?	?	?
Furazolidona.	6-7 días.	7%	3-4%	15%	1-3%

Cloranfenicol: 100mgr/Kgr. VO, o parenteral dividida en 6 dosis , por 12 días.

Ampicilina: 200mgr/Kgr VO. en 3 dosis por 12 días.

Furazolidona: 10-15 mgr/Kgr VO. en 3 dosis por 12 días.

Kumate, J. y cols. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 3a.Ed. 1982. 173.

## P R E V E N C I O N

Se requiere del mejoramiento de las condiciones de vida y educación sanitaria de la población, así como tener un control adecuado de las personas que manejan alimentos, y en forma especial, vigilar que practiquen medidas higiénicas correctas con ellos mismos y con los alimentos que preparen, debe procurarse un buen aprovisionamiento de agua potable, así como de agua intradomiciliaria y evitar su contaminación, otro punto de suma importancia es la manipulación adecuada de los desechos. Los casos activos deben aislarse durante la fase aguda de la enfermedad, los utensilios para colección de las excretas o para alimentación, deben esterilizarse en autoclave o hervirse, y el personal que atiende al paciente debe tener protegidas sus ropas. Debe tenerse una vigilancia eficaz para detección de portadores crónicos, tener control de dichos casos y dar tratamiento. Todos los casos deben notificarse a las autoridades sanitarias para descubrir el foco infeccioso.

**Vacunación.**- Existe una vacuna que es una suspensión salina de *Salmonella typhi* muerta en acetona que preserva el antígeno Vi, sus componentes A y B, recomendándose las siguientes dosis :

De 6 meses a 10 años.- 0.25 ml. subcutánea en 2 ocasiones con intervalo de 3 semanas.

Mayor de 10 años.- 0.5 ml. subcutánea en 2 ocasiones con intervalo de 3 semanas.

Refuerzo.- cada 3 años con una sola dosis de 0.1 ml. intradérmica.

Como es una vacuna de aplicación general, se recomienda en personas o grupos con un riesgo elevado de contraer la enfermedad. Se menciona que puede alcanzar del 80 al 90% de protección en relación a los individuos no vacunados, sin embargo también se reporta que aumenta la resistencia a la infección, pero ésta no es muy

grande, y puede presentarse la enfermedad aún en vacunados.

La vacunación por VO. se encuentra en estudio, y consiste en mutantes atenuados de *Salmonella typhi*, ha demostrado resistencia au  
mentada al inóculo con cepas muy virulentas en voluntarios.

La vacunación, produce efectos colaterales como son: fiebre, es-  
calofríos, postración, malestar general, dolor e inflamación en el  
sitio de la inyección, mialgias, artralgias, náuceas y algunas ve-  
ces vómitos, datos que generalmente duran de 12 a 24 hrs. Se observa  
rá elevación de los títulos de aglutininas anti H, más rapidamente  
que anti O.

**Factores del agente:**  
 Salmonella typhi, bacilo gram negativo, familia enterobacteriaceae, flagelado, no esporulado, aerobio o anaerobio facultativo. crece en medios diferenciales y es selectivo o muy selectivo. Identificación presuntiva por medios bioquímicos, y definitiva por serología.

**Factores del huésped:** más frec. en niños, escolares y adolescentes, poco frec. en preescolares, raro en lactantes, no hay diferencias respecto a sexo, no confiere inmunidad total ni permanente.

**Factores del ambiente:** Distribución mundial, los portadores convalescentes y crónicos contaminan aguas y alimentos por medio de sus heces. Las moscas pueden ser vector, mayor frec. por deficiente saneamiento ambiental e higiene personal.

HISTORIA NATURAL DE LA FIEBRE TIFOIDEA

Fiebre.  
 Cefalea importante.  
 Malestar general, anorexia, mialgia.  
 Dolor abdominal.  
 Náusea y vómito.  
 Manifestaciones vesiculares.  
 Miocardalgias.  
 Epistaxis.  
 Constipación o diarrea.  
 Hepatomegalia.  
 Esplenomegalia.  
 Cambios en el estado de despertar.

Complicaciones:  
 Hemorragia digestiva.  
 Coagulación intravascular diseminada.  
 Perforación intestinal.  
 Bronconeumonía.  
 Hepatitis.  
 Miocarditis.  
 Meningitis.  
 Osteomielitis.  
 Artritis séptica.

Fase bacteriémica y septicémica. Invasión del sistema reticuloendotelial.

Recidivas.



Estímulo desinfectante

Periodo de incubación (10-14 días).

Invasión de la pared intestinal y foliculos linfáticos.

Periodo prepatogénico.		Periodo Patogénico.		
Prevención primaria.		Prevención secundaria		Prevención terciaria
Promoción de la salud.	Protección específica.	Dx. temprano.	Tratamiento oportuno.	Limitación de la Incapacidad.
Educación sanitaria de la población. - Higiene personal. - Higiene de los alimentos. - Lucha contra las moscas. - Protección, purificación y coloración del agua. - Vigilancia sanitaria de la elaboración y manipulación de alimentos en sitios públicos. - Eliminación sanitaria de heces humanas.	Evitar auto-medicación. Lavado adecuado de las manos. Saneamiento ambiental. Inmunización.	Cuadro clínico. Biometría hemática. Reacción de Widal. Reacción de fijación de superficies. Hemocultivo, Mielocultivo. Coprocultivo. Cultivo de roscoles	Medidas Generales. Tratamiento específico: cloramfenicol. Tratamiento de las complicaciones.	Rehabilitación de su aparato. Control clínico después de su aparente restablecimiento. Evitar complicaciones, o diagnóstico y tratamiento oportuno si se presentan.
				Rehabilitación en los casos en que existan secuelas por la enfermedad.

S E G U N D A P A R T E

R E V I S I O N D E C A S O S

## M A T E R I A L Y M E T O D O S

Se revisaron 64 expedientes del Archivo Clínico de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México de la S.S. que ingresaron con el diagnóstico de "fiebre tifoidea", en un periodo de tiempo-- que abarca desde el mes de noviembre de 1970, hasta abril de 1985-- tratandose de pacientes en edad pediátrica, de ambos sexos, sin--- que se hayan incluido en el estudio pacientes manejados en forma-- ambulatoria.

De cada expediente, se efectuó un análisis de la historia clínica, nota de ingreso, exploración física, y evolución intrahospitalaria.

Al hacer dicho análisis, se tomaron en cuenta las siguientes variables: edad, sexo, lugar de origen, tiempo de evolución de la hipotermia, y semiología de la misma, tratamiento extrahospitalario-- sintomatología previa a la hospitalización, datos obtenidos por--- exploración física, exámenes de laboratorio (biometría hemática,-- reacciones febriles, fijación de superficie, coprocultivo, hemocultivo, urocultivo, y mielocultivo), tratamiento antimicrobiano recibido y su relación con la fiebre, complicaciones observadas, recaídas, mortalidad, causas de la misma, y estado de nutrición de los pacientes fallecidos.

Más adelante, se efectuó una revisión bibliográfica del tema, para posteriormente confrontar los resultados obtenidos con los reportados en dicha revisión .

## R E S U L T A D O S

En los 64 expedientes revisados, se observó una mayor frecuencia del padecimiento en pacientes de 6 a 15 años de edad, constituyendo un 82,8%, siguiendo en frecuencia el grupo de 2 a 5 años, con 10.9%, y por último los menores de 2 años, con frecuencia del 6.25%, habiéndose encontrado un paciente de 3 meses. En cuanto al sexo, encontramos predominancia del masculino, con 59.3%, ya que el femenino constituyó el 40.7%.

	NUMERO	PORCENTAJE
TOTAL DE CASOS	64	100%
EDAD:		
Menores de 2 años.	4	6.25%
2 a 5 años.	7	10.9%
6 a 15 años.	53	82.8%
SEXO:		
Femenino.	26	40.7%
Masculino.	38	59.3%

En lo que se refiere al lugar de origen; 42 pacientes provenían del D.F., 13 del Edo. de México, 3 de Michoacán, 2 de Hidalgo, 2 de Puebla, uno de Guerrero y otro paciente de Tlaxcala.

	NUMERO	PORCENTAJE
México D.F.	42	65.6%
Edo. de México.	13	20.3%
Edo. de Michoacán	3	4.6%
Edo. de Hidalgo.	2	3.1%
Edo. de Guerrero.	1	1.5%
Edo. de Puebla.	2	3.1%
Edo. de Tlaxcala.	1	1.5%
Total.	64	100%

El estudio de la fiebre, reveló que el 72% de los casos, tenía una duración de más de 7 días, y en el 28% fué menor de una semana, siguiendo un patron febril continuo en el 43.7%, intermitente en 28.1%, remitente en 4.6%, y en el 23.4% de los expedientes no se refiere semiología de la fiebre. No se observó disociación entre pulso y temperatura, todos los niños tuvieron taquicardia durante la fase febril, y en el mayor número de casos fué mayor a 40 G.C.

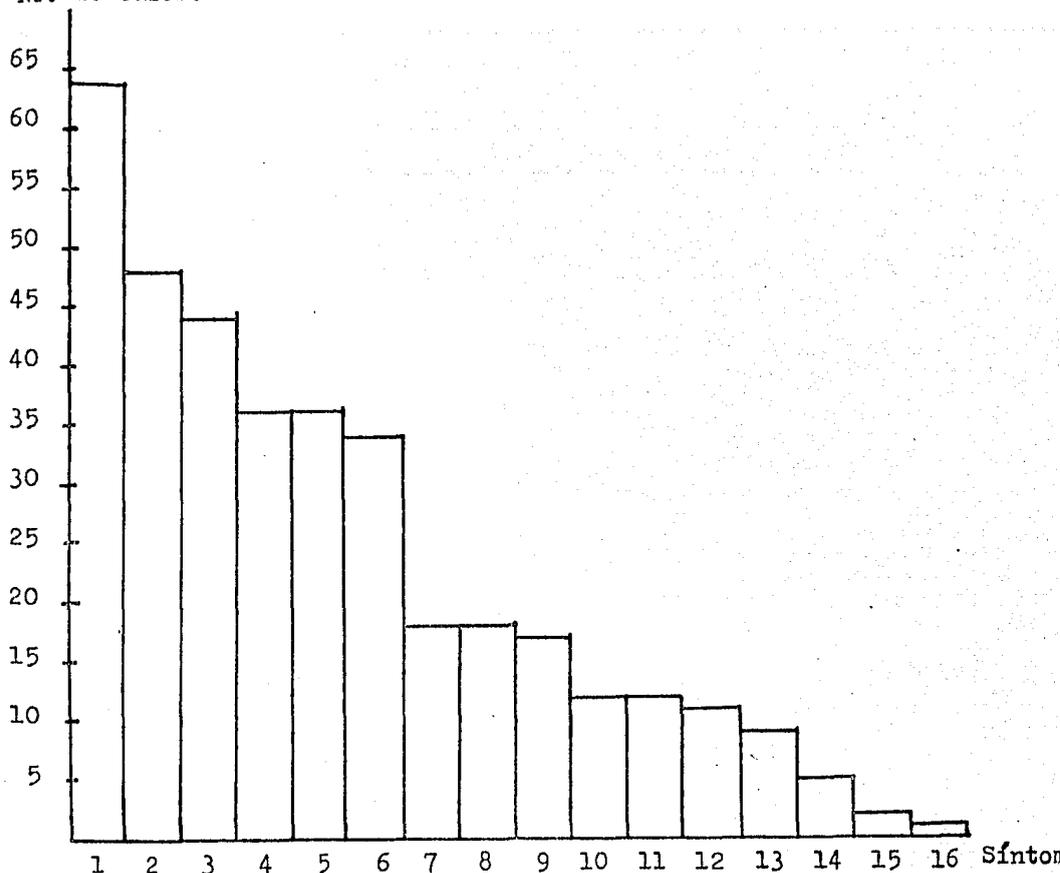
-TIEMPO DE EVOLUCION CON FIEBRE PREHOSPITALARIA	NUMERO	PORCENTAJE
0 a 7 días	18	28.0%
más de 7 días	46	71.8%
<b>-INTENCIDAD DE LA FIEBRE</b>		
38 a 39 G.C.	6	9.3%
39 a 40 G.C.	7	10.9%
más de 40 G.C.	10	15.0%
no cuantificada	41	64.0%
<b>-PATRONES FEBRILES.</b>		
Continúa.	28	43.7%
Intermitente.	18	28.1%
Sin semiología.	15	23.4%
Remitente.	3	4.6%

Los pacientes que habían recibido tratamiento antimicrobiano antes de hospitalizarse, significarán un 78% (50 pacientes), y los que no lo recibieron, constituyeron el 22% (14 pacientes).

Con respecto al cuadro clínico, el dato que se encontró en forma constante, fué hipertermia (100%), siguiendo en frecuencia: diarrea (75%), anorexia y mal estado general (68.7%), dolor abdominal y vómitos (56.2%), tos, dolor en orofaringe y escalofríos (28.1%), mialgias, artralgias y constipación (18.7%), diaforesis en el 26.5%, síndrome disenteriforme (17.1%), sangrado de tubo digestivo (14

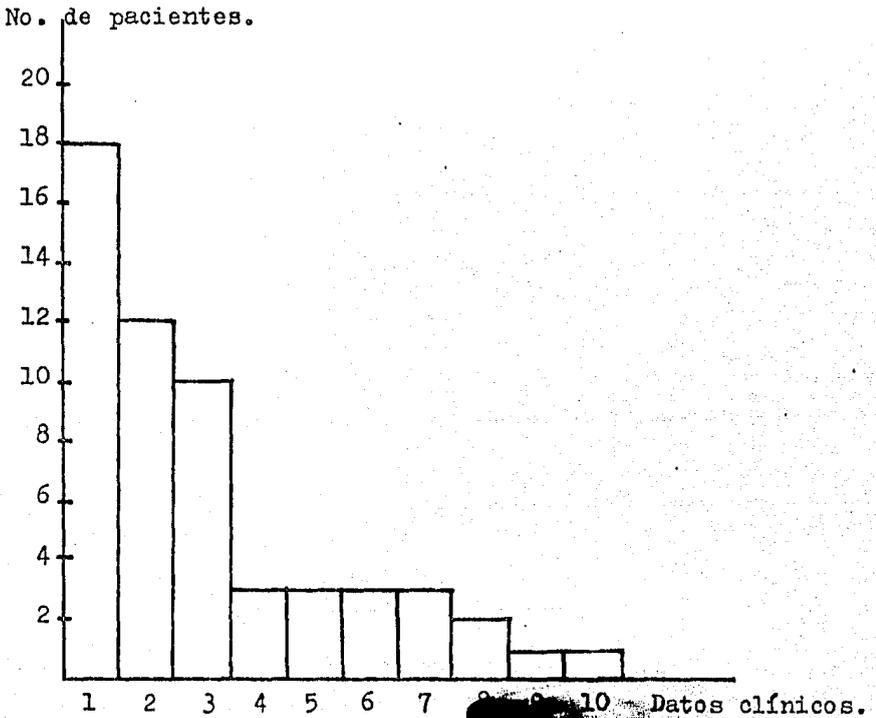
%), disuria y polaquiuria (3.1%), encontrándose en un paciente coluria y acolia.

No. de casos.



SINTOMA	NUMERO	%	SINTOMA	NUMERO	%
1) fiebre	64	100	2) diarrea	48	75
3) anorexia y mal estado general.	44	68.7	4) dolor abdominal	36	56.2
5) vómitos.	36	56.2	6) cefaleas.	34	5.3
7) tos, dolor orofaríngeo.	18	28.1	8) escalofríos.	18	28.1
9) diaforesis.	17	26.5	10) constipación	12	18.7
11) mialgias, artralgias.	12	18.7	12) síndrome disenteriforme.	11	17.1
13) sangrado de tubo	9	14.0	14) epistaxis.	5	7.8
15) disuria, polaquiuria.	2	3.1	16) coluria, acolia.	1	1.5

En la exploración física efectuada al ingreso al hospital, se encontró con mayor frecuencia hepatomegalia (28.1%), hipoperistalsis (18.7%), crecimiento amigdalino en el 15.6%, y en menor frecuencia ictericia, roseola tifóidica, Giordano, y esplenomegalia en 4.6%--sangrados en 3.1%, así como datos de choque, petequias y equimosis en el 1.5%.



DATOS CLINICOS	NUMERO	%
1.-Hepatomegalia.	18	28.1%
2.-Hipoperistalsis.	12	18.7%
3.-Crecimiento amigdalino.	10	15.6%
4.-Ictericia.	3	4.6%
5.-Roseola tifóidica.	3	4.6%
6.-Giordano.	3	4.6%
7.-Esplenomegalia.	3	4.6%
8.-Sangrados.	2	3.1%
9.-Choque.	1	1.5%
10.-Petequias y equimosis.	1	1.5%

En cuanto a las manifestaciones neurológicas, las que se observaron en mayor número fueron: alteraciones del estado de despierto en 15.6%, delirio en 3%, meningismo en el 4.6%, y crisis convulsivas en el 3.1%.

Observamos dentro de las manifestaciones cardiovasculares: soplos en el 6.2%, miocarditis en el mismo número, e insuficiencia cardiaca en el 4.6%. No se encontró disociación entre pulso y temperatura en alguno de los casos.

MANIFESTACIONES NEUROLOGICAS.	No.	%.
Alteraciones del estado de despierto.	10	15.6
Meningismo.	3	4.6
Delirio.	2	3.1
Crisis convulsivas.	2	3.1

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES.	No.	%.
Soplos.	4	6.2
Miocarditis.	4	6.2
Insuficiencia cardiaca.	3	4.6
Disociación entre pulso y temperatura.	0	0.0

Dentro de los exámenes de laboratorio se reportó biometría hemática con hemoglobina normal en el 37.5%, anemia normocítica en el 17.1%; leucocitos en cifras de 1000 a 2900 el 15.6%, de 3000 a 4900 el 48.4%, de 5000 a 10000 el 59.3%, y mayores a 10000 el 17.1%, así mismo, se reportó trombocitopenia en 4.6% de los casos.

#### BIOMETRIA HEMATICA AL INGRESAR AL HOSPITAL

HEMOGLOBINA:	NUMERO	%
Hemoglobina normal.	24	37.5
Hemoglobina menor a 10gr.	11	17.1

#### LEUCOCITOS:

de 1000 a 3000	10	15.6
de 3000 a 4900	31	48.4
de 5000 a 10000	38	59.3
mayor de 10000	11	17.1

#### PLAQUETAS:

Trombocitopenia.	3	4.6
------------------	---	-----

En las reacciones febriles, el 65.6% de los pacientes mostró cifras positivas (por arriba de 1:160), para el antígeno "O", y el 76.5% fué positivo para el antígeno "H".

ANTIGENO SOMATICO "O"	NUMERO	%
Positividad de 1:160	12	18.7
Positividad de 1:320	19	29.6
Positividad de 1:640	10	15.6
Positividad de 1:1600	1	1.5
Total.	42	65.6

ANTIGENO FLAGELAR "H"	NUMERO	%
Positividad de 1:160	15	23.4
Positividad de 1:320	19	29.6
Positividad de 1:640	11	17.1
Positividad de 1:1600	1	1.5
Positividad de 1:2560	1	1.5
Total	49	76.5

Para las pruebas de fijación de superficie, se reportó una positividad del 79.6%, tomando en cuenta para el resultado de dichas pruebas, los porcentajes indicados de acuerdo a la edad.

PRUEBA DE FIJACION DE SUPERFICIE AL INGRESO AL HOSPITAL

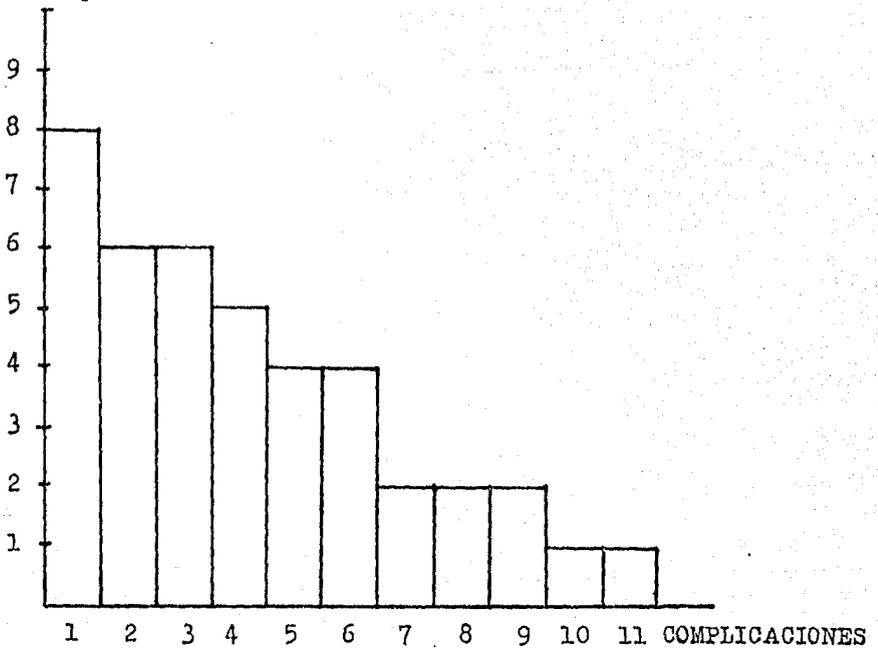
PORCENTAJE DE POSITIVIDAD	NUMERO	%
100%	5	7.8
90%	1	1.5
80%	20	31.2
75%	9	14.0
60%	4	6.2
50%	6	9.3
40%	1	1.5
TOTAL	51	79.6
SE REPORTARON NEGATIVAS	5	7.8

Se tomaron 43 coprocultivos, reportandose positivos 11; de 22--- hemocultivos, 8 fueron positivos, y 3 de 13 mielocultivos resultaron positivos, también se tomaron 33 urocultivos, que en su totalidad fueron negativos.

CULTIVOS	No.DE CULTIVOS TOMADOS.	No.DE CULTIVOS POSITIVOS	%
COPROCULTIVO.	43	9	17.1
HEMOCULTIVO.	22	8	12.5
MIELOCULTIVO.	13	3	4.6
UROCULTIVO.	33	0	0.0

Las complicaciones observadas en los pacientes que se estudiaron fueron: daño hepático (12.5%), daño a médula ósea (12.5%), sangrado de tubo digestivo (7.8%), encefalitis y miocarditis salmonelósicas (6.2%), bronconeumonía y suboclusión intestinal (3.1%), hiperpirexia y perforación intestinal en el 3.1%, además de que en un paciente se presentó una recaída de la enfermedad, dicha situación se presentó después de tres semanas de haber completado tratamiento médico.

No. de pacientes.



COMPLICACION	NUMERO	%
1.-Daño hepático.	8	12.5
2.-Daño de médula ósea.	6	9.3
3.-Coagulación intravascular diseminada.	6	9.3
4.-Hemorragia intestinal.	5	7.8
5.-Miocarditis.	4	6.2
6.-Encefalomiелitis.	4	6.2
7.-Suboclusión intestinal.	2	3.1
8.-Bronconeumonía.	2	3.1
9.-Perforación intestinal.	2	3.1
10.-Recaída.	1	1.5
11.-Hiperpirexia.	1	1.5

El tratamiento antimicrobiano fué a base de cloranfenicol en el 54.6%, a dosis de 100mgr/Kgr/día por 14 días, siguiendo en frecuencia ampicilina en 21.8% a dosis de 100 a 200 mgr/Kgr IV. o VO. por 14 días, trimethoprim sulfamethoxazol a 8mgr/Kgr/día VO. por el mismo lapso de tiempo en el 3.1%, y el 20.3% de los pacientes, recibió terapia polimicrobiana, en relación a la fiebre, ésta desapareció al 5o. día de tratamiento con cloranfenicol y al 6o. día en los tratados con ampicilina y trimethoprim-sulfamethoxazol.

TRATAMIENTO	NUMERO	%
Cloranfenicol.	35	54.6
Ampicilina.	14	21.8
Trimethoprim-sulfamethoxazol.	2	3.1
Terapia polimicrobiana.	13	20.3

En lo que se refiere a la mortalidad, ésta se presentó en el 10.9%, que corresponde a 7 de los 64 pacientes estudiados, habiendo fallecido 2 mujeres y 5 hombres, el 85.5% de los casos, correspondieron a edades entre 6 y 13 años, y el 14.2% lo constituyó un paciente de 3 meses de edad.

MORTALIDAD. 7 pacientes. 10.9%

SEXO:

Femenino.	2	28.5%
Masculino.	5	71.4%

EDAD:

6 a 13 años.	6	85.7%
3 meses.	1	14.2%

El tiempo de evolución antes de hospitalizarse osciló entre 4 y 26 días, y el tiempo de estancia intrahospitalaria varió desde 5 hrs. hasta 20 días. Todos los pacientes habían recibido diversos tratamientos antes de ingresar al hospital, el 71.4% recibió analgésicos y antitérmicos, el 28.5% recibió cloranfenicol, el 14.2% asociación de ampicilina-cloranfenicol, un paciente recibió anti-diarreicos y otro, vitamínicos asociados a antitérmicos.

TRATAMIENTO	NUMERO	%
Analgésicos y antitérmicos.	5	71.4
Cloranfenicol.	2	28.5
Antidiarreicos.	1	14.2
Vitaminas.	1	14.2
Ampicilina-Cloranfenicol.	1	14.2
Amoxicilina, y otros no especificados.	2	28.5

Dentro de las complicaciones observadas, todos los pacientes presentaron desequilibrio hidroelectrolítico durante su evolución, siendo difícil de hidratarlos, 5 pacientes desarrollaron coagulación intravascular diseminada, el mismo número presentó hepatitis salmonelósica, se observó choque endotóxico en 4 pacientes, sangrado de tubo digestivo también en 4 casos, en 3 pacientes, se presentó choque mixto, en el mismo número se encontró insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, edema agudo de pulmón, encefalitis y meningismo. 2 pacientes convulsionaron, y en 2 se diagnosticó miocarditis, en un paciente se documentó púrpura trombocitopénica secundaria a daño de médula ósea, hubo un caso de perforación intestinal con peritonitis secundaria confirmada quirúrgicamente, y 2 casos con probable perforación que no se corroboraron, en otro caso se efectuó laparotomía por probable perforación, descartando-

se esta posibilidad, un paciente desarrolló bronconeumonía, y otro otitis media derecha.

COMPLICACION	No. DE CASOS	%
-Deshidratación.	7	100%
-Coagulación intravascular diseminada.	5	71.4%
-Hepatitis.		
-Choque endotóxico.		
-Sangrado de tubo digesti- vo.	4	57.1%
-Encefalitis.		
-Insuficiencia cardiaca.		
-Insuficiencia respirato- ria.	3	42.8%
-Edema agudo de pulmón.		
-Choque mixto.		
-Meningismo.		
-Miocarditis.		
-Probable perforación in- testinal.	2	28.5%
-Síndrome convulsivo.		
-Púrpura trombocitopénica.		
-Perforación intestinal.		
-Peritonitis.	1	14.2%
-Bronconeumonía.		
-Otitis media derecha.		

## CAUSAS DE MUERTE

- Caso No. 1.-Choque endotóxico, coagulación intravascular diseminada, miocarditis salmonelósica, insuficiencia cardiaca y edema agudo de pulmón.
- Caso No. 2.-Choque endotóxico, miocarditis salmonelósica, insuficiencia cardiaca y--- edema agudo de pulmón.
- Caso No. 3.-Perforación intestinal, peritonitis, bronconeumonía y choque séptico.
- Caso No. 4.-Sangrado de tubo digestivo y choque--- mixto.(probable perforación intesti--- nal).
- Caso No. 5.-Choque séptico, coagulación intravascular diseminada,(probable perfora--- ción intestinal) .
- Caso No. 6.-Choque mixto y sangrado de tubo diges tivo.
- Caso No. 7.-Choque séptico, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia car--- diaca y edema agudo de pulmón.

En lo concerniente al estado nutricional de los pacientes fallecidos, uno de ellos era eutrófico, 4 desnutridos de 2o. grado, uno de primer grado, y otro con peso elevado, por lo tanto el 71.4% de los niños era desnutrido en algún grado.

Los diagnósticos se fundamentaron en base a la clinica y los datos de laboratorio.(salvo el caso de perforación que se corroboró por cirugía.

En el estudio, se encontraron 17 pacientes que correspondieron--  
a la epidemia de 1972, habiendo fallecido 2 de ellos.

No se menciona en los expedientes, que se hayan efectuado co----  
procultivos de control en alguno de los pacientes.

## A N A L I S I S

**NUMERO DE PACIENTES.**- El estudio comprende 64 pacientes, que fueron hospitalizados por fiebre tifoidea en un periodo de tiempo de 15 años en el servicio de Infectología Pediátrica del Hospital General de México S.S., dicho número de pacientes no revela la frecuencia real del padecimiento, ya que no se incluyen en esta revisión los pacientes que fueron manejados en forma ambulatoria y que no presentaron alguna complicación que ameritara su internamiento.

**EDAD.**- Se encontraron pacientes con esta enfermedad desde los 3 meses hasta los 15 años, siendo más frecuente de los 6 a los 15,-- menos frecuente en preescolares y por último en lactantes, datos-- que concuerdan con lo reportado en la literatura, que señala predominio del padecimiento en escolares y adolescentes, siendo raro en lactantes.

**SEXO.**- Observamos ligera predominancia del sexo masculino sobre el número de casos presentados en el sexo femenino, dato que no es concluyente, ya que en la literatura se menciona que ambos sexos-- son afectados de manera similar, y en algunos estudios se menciona que predomina uno u otro sexo, pero en nuestro estudio la diferencia entre los dos sexos no es significativa.

**LUGAR DE ORIGEN.**- La mayoría de los pacientes resultaron originarios del D.F., siguiendo en orden de frecuencia el Edo. de México-- y posteriormente estados cercanos al D.F., lo cual se explica por la ubicación del hospital en el que se efectuó esta revisión, además cabe la pena mencionar que la población que acude a dicho hospital, en su mayoría pertenecen a una clase socioeconómica baja,-- que generalmente habitan en malas condiciones sanitarias, por lo-- cual es un factor muy importante en la epidemiología de esta entidad.

**FIEBRE.**- Se presentó en el 100% de los casos, que corresponde a--

lo reportado, ya que se menciona que es el dato más constante en estos pacientes, siendo de curso prolongado, continúa, de predominio vespertino, observándose predominio de cifras mayores a los 40 GC. aunque debe hacerse la aclaración de que en un porcentaje de los expedientes (23%), no se hace mención de las características de la fiebre.

**TRATAMIENTO EXTRAHOSPITALARIO.**- La mayoría de los pacientes habi recibido algún tratamiento antes de hospitalizarse, tratándose en su mayoría de diversos antimicrobianos que generalmente correspondieron a esquemas inadecuados e incompletos, que conducen al desarrollo de complicaciones.

**SINTOMAS PREVIOS.**- Los que más frecuentemente se observaron en orden de frecuencia son: fiebre que como ya se mencionó se observó en todos los casos; diarrea en el 75%, que es un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura, ya que en ésta, dicho porcentaje corresponde a 30 a 50%; anorexia y mal estado general en el 69%, lo cual es un dato frecuentemente reportado en los pacientes; en más de la mitad de los casos se presentó dolor abdominal, vómito y cefalea, que también corresponde con la literatura; en el 28% se observó tos y dolor faríngeo, lo cual se reporta en otros estudios con un margen muy amplio de 2 a 73%; así mismo se menciona la presencia de constipación en el 50%, habiéndose encontrado dicho dato en solo el 18.7% de nuestros pacientes, aunque otras series mencionan porcentajes menores.

**EXPLORACION FISICA.**- Los datos que con mayor frecuencia se encontraron fueron: hepatomegalia, hipoperistalsis, amígdalas crecidas y en un número menor de casos, ictericia, esplenomegalia y roseola tifoídica, datos que en las diferentes series se reportan con frecuencias en rangos muy variables, por lo que estos resultados pueden considerarse como similares, en relación con la roseola, en diferentes series se reporta con frecuencias que varían del 0 al 13%,-

en nuestro estudio la encontramos en el 4.6%, tal vez ésto se deba a la dificultad para identificar las lesiones dérmicas, tomando en cuenta que es difícil de observar en los pacientes que tienen la piel morena, y que se modifica por la administración de antimicrobianos, y como se mencionó, muchos pacientes recibieron dichos medicamentos.

En relación a las alteraciones cardiovasculares, la más frecuente fué la aparición de soplos cardiacos, lo cual no resulta determinante, considerando que pudo ser consecuencia de la anemia observada en los pacientes. Como dato neurológico predominante, se encontró alteración del estado de despierto en un 15.6%, habiéndose reportado en la literatura con un margen amplio del 5 al 57%.

#### EXAMENES DE LABORATORIO.-

-Biometría hemática: A diferencia de lo reportado en otros estudios, en los que se observó anemia en el 60% de los casos, en el nuestro, se encontró ésta en el 17.1%; en lo que respecta a las plaquetas, éstas se encontraron disminuídas en el 4.6% de los casos, dato que difiere de otras series, en las que correspondió al 57%. En el 64%, se encontraron cifras de leucocitos por debajo de 4900 Xmm<sup>3</sup>, lo cual corresponde a las cifras de leucopenia reportadas en estudios previos.

-Reacciones febriles: la positividad para esas pruebas tanto para el antígeno O, como para el H, (65.6 y 76.5% respectivamente), es semejante a lo que se menciona en otras series (52.6 a 60.5% y 73.4 a 75.8% respectivamente).

-Fijación de superficie.- aunque ésta es una prueba que tiene una sensibilidad mayor al 90% de acuerdo con diversos autores, en nuestro estudio la positividad para ella fué del 79.6%, aclarando que se desconoce la etapa de la enfermedad en la que fué efectuado dicho estudio.

-Aislamiento de Salmonella typhi; aunque éste es el método diagnóstico definitivo de esta enfermedad, no les fueron realiza-

dos cultivos a todos los pacientes, el coprocultivo fué el efectuado en un mayor número, con una positividad del 25.5% que difiere del 50% reportado en la segunda semana de la enfermedad, aunque ignoramos en que periodo se tomaron dichos cultivos, al igual que los hemo y mielocultivos que resultaron ser positivos en porcentajes todavía más bajos, recordando que en la literatura se menciona positividad del 80 y 90% respectivamente, en ningún paciente se efectuó cultivo de roseola, cuyo índice de positividad es muy elevado.

No se efectuaron coprocultivos de control, para la detección de portadores asintomáticos.

**TRATAMIENTO.**- El mayor porcentaje de los pacientes recibió cloranfenicol a las dosis usuales, ya que este antimicrobiano es la droga de primera elección de acuerdo con la literatura, el segundo antimicrobiano más frecuentemente utilizado fué la ampicilina, sobre todo en el periodo de 1972 a 1973 en el que se reportaron cepas resistentes al cloranfenicol, un menor número de pacientes recibió trimethoprim-sulfamethoxazol, en cuanto a la remisión de la fiebre en relación al tratamiento administrado, los resultados son congruentes con lo reportado en la literatura. El 20% de los pacientes recibió terapia polimicrobiana en muchos de los casos por las complicaciones asociadas.

**COMPLICACIONES.**- La mayoría de las complicaciones observadas fueron secundarias a bacteriemia como son: daño hepático (12.5%), daño de médula ósea (9.3%), coagulación intravascular diseminada (9.3%), miocarditis (6.2%) e hiperpirexia (1.5%), destacando que en la literatura se mencionan porcentajes mayores a los encontrados en nuestro estudio (hepatitis en 40%, miocarditis en 30% y coagulación intravascular diseminada en el 20%); siguieron en frecuencia las complicaciones secundarias a daño del aparato digestivo, sobre todo la hemorragia intestinal en 7.8%, en contraposición con 3% de otras series, en cuanto a la perforación intestinal, ésta se

encontró en el 3.1% de los casos, porcentaje similar al de otras series que corresponde a 3 a 5%. De los pacientes que presentaron perforación intestinal, ésta sucedió en la segunda semana de la enfermedad, uno de ellos falleció y el otro se resolvió quirúrgicamente en forma satisfactoria, en menor frecuencia se observó bronconeumonía y encefalomiелitis tifoídica, hubo una recaída de la enfermedad en un paciente que había recibido cloranfenicol, señalándose en la literatura una frecuencia de 5 a 15%, siendo más frecuente en los pacientes tratados con cloranfenicol.

**MORTALIDAD.**- En nuestro estudio, se observó una mortalidad del 10.9%, en la literatura se menciona que corresponde al 10 a 12% cuando no se ha administrado tratamiento antimicrobiano alguno, y de 1 a 3% cuando se administró cloranfenicol en dosis adecuadas y en forma oportuna, por lo que la mortalidad en nuestro estudio resultó elevada; dos de nuestros pacientes correspondieron a la epidemia de 1972, y ambos habían recibido tratamiento con cloranfenicol por dos semanas, sin respuesta terapéutica alguna, por lo que inferimos que en ambos casos pudo tratarse de cepas resistentes a este antimicrobiano, lo cual coincide con reportes de otras series durante esta última época. El resto de los pacientes ya habían sido manejados previamente con diversos medicamentos en forma extrahospitalaria, ya que el tiempo de evolución antes de hospitalizarse varió entre 4 y 26 días, un enfermo había recibido amoxicilina y los demás otros fármacos sin efecto específico para controlar la enfermedad, lo que explica su mala evolución.

En cuanto a la edad, el grupo que presentó mayor mortalidad fue el de los escolares en el 85.5%, resultando congruente con la literatura, ya que este grupo es el mayormente afectado por esta enfermedad. Se observó un caso en un lactante de 3 meses, que evolucionó como una gastroenteritis de curso prolongado, comprometiendo seriamente su estado de hidratación y mostrando datos de septicemia, por rectosigmoidoscopia se documentó una rectitis mixta, para

sitaria (por amiba) y bacteriana, recibiendo tratamiento antiambi-  
 biano , presentó un curso grave, resultando fatal, y postmortem se  
 recibió el resultado del hemocultivo con Salmonella typhi, con lo-  
 que se hizo el diagnóstico, éste caso concuerda con lo referido---  
 por otros autores, que mencionan la presentación de esta entidad---  
 en lactantes, como una gastroenteritis severa, que por lo general-  
 se diagnostica incidentalmente, ya que no se considera esta posibi-  
 lidad diagnóstica por la rareza de presentación a ésta edad.

Se encontró que todos los pacientes que fallecieron, durante su  
 evolución presentaron deshidratación, y fueron difíciles de hidra-  
 tar, lo cual contribuyó a su descompensación metabólica; en el----  
 71.4% de las defunciones, se presentó hepatitis salmonelósica y---  
 también en el mismo porcentaje coagulación intravascular disemina-  
 da, ambas complicaciones, como consecuencia de bacteriemia, situa-  
 ción que condicionó el desarrollo de choque endotóxico en 4 casos-  
 que en otros 3 casos se asoció a choque hipovolémico, produciendo-  
 choque mixto que finalmente produjo la muerte en la mayoría de los  
 pacientes, aunque hubo otras situaciones asociadas que agravaron---  
 las condiciones de los pacientes, como es el desarrollo de miocar-  
 ditis en 2 casos, que condujo a los niños a insuficiencia cardiaca  
 más rápidamente, otro paciente desarrolló bronconeumonía agragan-  
 dose otro elemento de mal pronóstico para su evolución, así mismo-  
 3 pacientes sufrieron encefalitis, la cual cuando se presenta, ca-  
 si siempre es fatal, de acuerdo a lo reportado, se menciona que---  
 las causas principales del fallecimiento son: sangrado de tubo di-  
 gestivo y choque hipovolémico secundario, en nuestra casuística el  
 primero se presentó en 3 casos, y la perforación intestinal se co-  
 rroboró en un paciente que falleció, sucediendo ésta en la segunda  
 semana de evolución, en la laparotomía se encontraron 4 perforacio-  
 nes localizadas en el borde antimesentérico del íleon, una de e---  
 llas a 10cm. de la válvula iliocecal, y las otras 3 a una distan-  
 cia de 40 a 50cm. de dicha válvula, en la literatura, se menciona---

que dichas perforaciones generalmente son únicas, y se encuentran a una distancia de 20 a 40 cm. de la válvula iliocecal, y al igual que en nuestro paciente, se observan en el borde antimesentérico del íleon y se asocian a peritonitis, lo que también presentó éste niño. En otro paciente se efectuó laparotomía exploradora, por probable perforación intestinal, descartandose este diagnóstico, y en otros 2 casos se sospechó perforación, pero fallecieron sin que se corroborara ésta, y no se cuenta con el estudio de patología que aclare el diagnóstico.

En relación al estado nutricional de los pacientes que fallecieron, cuatro de ellos eran desnutridos de segundo grado y uno de primer grado, sólo uno fué eutrófico, y otro con peso por arriba del esperado para su edad, en la literatura, se menciona que la mortalidad se incrementa en pacientes con enfermedades debilitantes, o en desnutridos, dentro de los niños que fallecieron aunque no hubo desnutridos de tercer grado, la mayoría de ellos si estaban desnutridos, por lo que podemos concluir que al igual que lo reportado por otros autores, si hubo relación entre el carente estado nutricional de los pacientes y un mayor porcentaje de mortalidad.

## C O N C L U S I O N E S

- 1.- La fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa, aguda, generalizada, cuyo agente causal es: *Salmonella typhi*, que es transmitida por medio de alimentos contaminados, constituyendo un problema de salud en el país.
- 2.- Afecta por igual a ambos sexos, puede presentarse a cualquier edad, en forma predominante en el escolar y el adolescente, siendo rara en el lactante.
- 3.- Es más frecuente en las personas de clase socioeconómica baja, con malos hábitos higiénicos y un deficiente nivel de vida.
- 4.- Clínicamente se manifiesta por hipertermia en forma predominante, siendo ésta de curso característico, además de la presentación de otros datos clínicos menos específicos, como son hepatoesplenomegalia, cefalea, vómitos etc.
- 5.- El diagnóstico se establece mediante los datos clínicos recopilados y la realización de exámenes de laboratorio como son: cultivos de sangre, médula ósea, y biopsia de roseola; biometría hemática, reacciones febriles y fijación de superficie.
- 6.- El tratamiento de primera elección es a base de cloranfenicol, además de brindar las medidas de sostén adecuadas.
- 7.- Las complicaciones más comunmente observadas son las debidas a bacteriemia y a daño del tubo digestivo, y del manejo adecuado del paciente, dependerá la no presentación de las mismas.
- 8.- La mortalidad es elevada cuando no se ha administrado un tratamiento adecuado, y se abate considerablemente este porcentaje cuando se administra el tratamiento específico en forma

ma adecuada.

9.- Las defunciones en su mayoría ocurren por choque endotóxico consecutivo a bacteriemia, y por sangrado de tubo digestivo-- que condiciona choque hipovolémico, o por la asociación de--- ambos, produciéndose un choque mixto, además de la concurrencia de otras complicaciones como miocarditis, encefalitis,--- etc.

10.- La mortalidad es mayor en pacientes desnutridos.

11.- Es muy importante la prevención del padecimiento por medio-- del mejoramiento del nivel de vida de la población, de la adecuada educación higiénica, el saneamiento ambiental, el manejo correcto de los enfermos y la detección de portadores asintomáticos, sobre todo si se trata de manejadores de alimentos.

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Anderson, E.S. :Chloranphenicol-resistant salmonella typhi-  
Lancet. 1494. 1972.
- 2.- Beltrán, F.,Franco, A. :Algunos aspectos de la perforación-  
intestinal en la fiebre tifoidea. Revisión de 200 casos. Bol.  
Med. Hosp. Inf. 17: 745-1970
- 3.- Besudo, M.D., Olarte, J. Aislamiento de S. typhi resistente a  
altas concentraciones de cloranfenicol. Bol. Ofic. Sat. Panam.  
74:1-10 1973
- 4.- Blaser, J.M., Feldamn, A.R. : Salmonella bacteremia: reports--  
to the centers for disease control, 1968-1979. J. Infect. Dis.  
143:743 1981.
- 5.- Bockus, H.L. :Gastroenterología. Ed. Salvat, 3a. Ed. II:998---  
1006, 1980.
- 6.- Calderón, J.E. :Amoxicillin in the treatment of typhoid fever  
due to chloramphenicol resistant salmonella typhi. J. Infect.  
dis. 129:219 1974.
- 7.- Colon, A.R., Gross, D.R. :Typhoid fever in children. Pedia---  
trics, 56:606 1975.
- 8.- De la Loza, S.A., Cura, J.V. : La mortalidad por enfermedades---  
infecciosas y parasitarias en México y sus proyecciones-  
futuras. Sal. Pub. Mex. 17:757 1975.
- 9.- Dinear, A., Almann, G. : The treatment of chronic biliary Sal---  
monella carriers. A. J. Med. 47:236 1969.
- 10.- Espinoza, L.F.R. y cols. :Alteraciones de la coagulación en-  
la fiebre tifoidea. Infectología. 5:233-42 1983.
- 11.- Farre~~ras~~ Rozman. Medicina interna . Ed, Marin 8a. Ed. II:913-  
921. 1976 .
- 12.- Gianella, R.A., Formai, S.S. :Pathogenesis of salmonellosis.---  
J. Clin. Invest. 52:441. 1973.
- 13.- Gonzalez, S.N., Torales, T.A., Gomez, B.D. :Infectología clínica-  
Ed. trillas la. Ed. 179-93 1984.

- 14.- Gutierrez, G. y cols.: La reacción de Widal en la fiebre tifoidea. Bol. Med. Hosp. Inf. 19:45 1964.
- 15.- Harrison's. Principles of internal medicine. International student editions 8a. Ed. 839-44 1977.
- 16.- Heredia, D.A.: Fiebre tifoidea. Bol. Med. Hosp. Inf. 24:711-1967.
- 17.- Hornick, R., Greisman, S.: The pathogenesis of typhoid fever. Aech. Intern. Med. 138:357 1978.
- 18.- Hoernick, R., Greisman, S.: Typhoid fever pathogenesis and immunologic control. N. engl. J. Med. 283:666-739 1970.
- 19.- Kempe, C.H.: Diagnóstico y tratamiento pediátricos. Ed. Manual moderno. 4a. Ed. 775-6 1981.
- 20.- Krugman, W.K.: Enfermedades infecciosas Ed. Interamericana, 6a. Ed. 267-75 1979.
- 21.- Kumate, J., y cols.: La serología en el diagnóstico de la fiebre tifoidea, Bol. Med. Hosp. Inf. 29:405 1972.
- 22.- Kumate, J., Peñalosa, J.L.: La fiebre tifoidea en el primer año de la vida. Bol. Med. Hosp. Inf. 31:924 1974.
- 23.- Kumate, J., Gutierrez, G.: Manual de infectología. Ediciones médicas del Hospital Infantil de México. 45-55 1978.
- 24.- Kumate, J. y cols.: Urgencias en Pediatría. Ediciones médicas del Hospital Infantil de México 3a. Ed. 171-75 1982.
- 25.- Mendoza, H.P. y cols.: Persistencia de Salmonella Typhi en médula ósea y estado de portador. Infectología. 1:9-13 1985.
- 26.- Nelson, Vaughan, Mc. Kay: Tratado de pediatría. Ed. Salvat, 7a. Ed. I:619-623, II:1136 1980.
- 27.- Peredo, L.M.A., y cols.: Importancia del estado tifoídico en el diagnóstico de la fiebre tifoidea. Infectología 11:557-1983.
- 28.- Peredo, L.M.A. y cols.: La roseola tifoídica como elemento diagnóstico en la fiebre tifoidea. Infectología 22:103-8-1983.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 29.- Peredo, L.M.A., De La Cabada, C.F.J. :Diferencias clínicas---  
en la fiebre tifoidea por S.Typhi sensible y resistente al---  
cloranfenicol. Rev. Lat-Amer.Microbiol. 22:59 1980.
- 30.- Rama Chandran, S., Godfrey, J. : "Typhoid hepatitis" GAMA.---  
230:236 1974.
- 31.- Robertson, R.P., et al. :Evaluation of chloramphenicol and-  
ampicillin in salmonella enteric fever. N. Engl.J.Med. 278:--  
171. 1978.
- 32.- Robbins, S.L. :Pathology basis in disease, W.B.Saunders, ----  
Philadelphia 1974.
- 33.- Robbins. Patología estructural y funcional. Ed. Interameri-  
cana. 1a. Ed. 839-44 1975.
- 34.- Ruiz Gomez, J., Avila, C. :Respuesta serológica a la vacuna--  
contra la fiebre tifoidea. Sal.Pub. Mex. 18:727 1974.
- 35.- Simon, J.H., Miller, R.C. :Ampicillin in the treatment of----  
chronic typhoid carriers. N.Engl.J.Med. 274:808 1966.
- 36.- Snyder, M.J., et al. :Comparative efficacy of chloranphenicol,  
ampicillin, and co-trimoxazole in the treatment of typhoid---  
fever. Lancet 11:1155 1976.
- 37.- Valenzuela, y cols. :Manual de Pediatría. Ed. Interamerica-  
na. 9a. Ed. 434-43 1975.
- 38.- Vazquez, V., Calderon, J.E. :Chloranphenicol resistant strains  
of salmonella typhosa. New.Engl. J.Med. 286:1120 1972.
- 39.- Wehrle, P.F., et al. :Communicable and infectious diseases, --  
The C.V. Mosby Company, S.T. Louis Missouri, 1981.
- 40.- Woodward, T.E., Smadel, J. :Manegement of typhoid fever and-  
its complications. Ann.Intern.Med. 60:144 1984.
- 41.- Woodward, E.T. et al. :A new vaccine against typhoid fever.  
J.Infect.Dis. 145:289. 1982.