

## Compromiso Hepático en Fiebre Tifoidea: Estudio bioquímico e histopatológico en pacientes anictéricos

RAUL SALAZAR, OLGA FAJARDO, RICARDO ILLESCAS, RICARDO MORI

Servicios de Medicina Interna y Anatomía Patológica, Hospital Nacional "Guillermo Almenara Irigoyen" IPSS  
Departamentos de Medicina y Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

### RESUMEN

El presente trabajo es un estudio prospectivo de 100 pacientes con diagnóstico de fiebre tifoidea mediante aislamiento de *Salmonella typhi*. El procedimiento diagnóstico de mayor utilidad fue el mielocultivo, con un 90% de positividad. El compromiso hepático fue de presentación frecuente (85%); 67 pacientes fueron anictéricos y 18 pacientes cursaron con ictericia. Fueron sometidos a biopsia hepática 50 pacientes del grupo anictérico, de los cuales 50% mostraron hallazgos compatibles con hepatitis granulomatosa y el otro 50%, hepatitis reaccional. La respuesta al tratamiento antibiótico fue idéntica, en relación con los que no presentaron compromiso hepático.

*Palabras claves:* Fiebre tifoidea; *Salmonella typhi*; mielocultivo; hepatitis; ictericia.

### HEPATIC INVOLVEMENT IN TYPHOID FEVER: BIOCHEMICAL AND HISTOPATHOLOGICAL STUDY IN ANICTERIC PATIENTS

#### SUMMARY

Retrospective study of 100 patients with diagnosis of typhoid fever by *Salmonella typhi* isolation. Main diagnostic procedure was bone marrow culture with 90% positivity. Hepatic involvement occurred in 85% patients, 67 without jaundice and 18 with jaundice. Fifty patients without jaundice had liver biopsy: 50% showed findings compatible with granulomatous hepatitis and 50% with reactional hepatitis. Response to antibiotics was similar in both patients with and without liver involvement.

*Key words:* typhoid fever; *Salmonella typhi*; bone marrow culture; hepatitis; jaundice.

### INTRODUCCION

La fiebre tifoidea es una enfermedad infecciosa muy frecuente en los países subdesarrollados, constituyendo un serio problema de salud pública por ser causa de morbilidad, mortalidad y adquirir características endémicas<sup>(11,47)</sup>. Cuando las condiciones de salubridad se deterioran en forma importante, tienen lugar epidemias como sucedió en México en 1972<sup>(16,23,24,51)</sup> y en nuestro medio entre los años de 1977 a 1980, con serias consecuencias para la población. Estos resultados han sido comunicados anteriormente<sup>(28, 29,30)</sup>.

En el curso de su evolución, los pacientes con fiebre tifoidea pueden presentar diferentes complicaciones, desde formas clínicamente inaparentes -sólo detectables por exámenes auxiliares-, hasta aquellas con cuadro clínico definido y algunas graves, potencialmente mortales<sup>(4,5,8,9,21,33,64,66)</sup>

De las diferentes complicaciones descritas, el compromiso hepático en la fiebre tifoidea suele presentarse con mayor frecuencia, pasando inadvertido en un gran número de pacientes por no tener traducción clínica, pero sí bioquímicos con elevación de transaminasas leve o moderada y sin cuadro icterico manifiesto. La llamada hepatitis tífica puede semejar a entidades clínicas de diferente etiología.

En la literatura nacional y extranjera existen diferentes publicaciones sobre fiebre tifoidea, que abarcan aspectos epidemiológicos<sup>(16,23,24,29,30)</sup>, manifestaciones clínicas<sup>(27,45,52,55)</sup>, aspectos inmunopatogénicos<sup>(37, 38,42,49,65)</sup>, complicaciones<sup>(1,14,20,39,40,57,58,59,60,62,63,67,68,69)</sup>, métodos diagnósticos<sup>(39,22,25,26,32,34,44)</sup>, tratamiento<sup>(13,31,35,36,41,46,54,70)</sup>. Pero muy pocas referencias tratan de definir la naturaleza del compromiso hepático en esta enfermedad<sup>(3,14,15,17,53)</sup>, considerando solamente pacientes que cursan con ictericia durante su evolución y, escasamente, un reporte preliminar sobre el compromiso hepático en pacientes que no tienen ictericia pero que presentan aumento significativo de transaminasas durante su enfermedad<sup>(41)</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue efectuar un estudio bioquímico e histopatológico hepático en pacientes con diagnóstico definido de fiebre tifoidea, que durante su evolución presentaron compromiso hepático con elevación de transaminasas sin cuadro icterico.

#### Correspondencia:

Dr. Raúl Salazar Castro  
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen  
Av Grau 755.  
Lima 1 - Perú

**MATERIAL Y METODOS**

Este trabajo es un estudio prospectivo realizado en el Servicio de Medicina Interna N° 1 del Hospital Nacional "Guillermo Almendra Irigoyen" del IPSS, de 100 pacientes con diagnóstico confirmado de fiebre tifoidea, mediante el aislamiento de *Salmonella typhi* por hemocultivo y/o mielocultivo; de estos, 81 fueron hombres y 19 mujeres, cuyas edades fluctuaron entre 16 y 45 años (fig. 1)

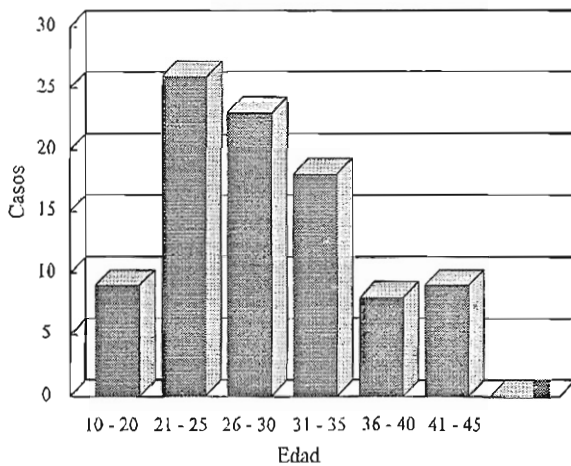


Fig. 1.- Fiebre Tifoidea. Distribución por grupos etáreos

Los pacientes con diagnósticos confirmados bacteriológicamente fueron incorporados al protocolo de estudio elaborado con dicha finalidad, que comprende datos de edad, sexo, aspectos epidemiológicos, tiempo de enfermedad, manifestaciones clínicas, complicaciones, estudio bacteriológico para el aislamiento de la salmonella mediante 3 hemocultivos y 1 mielocultivo tomados al ingreso de los pacientes. Aislada la salmonella se la sometió a pruebas de sensibilidad antibiótica *in vitro*, pruebas serológicas de aglutinación, hemograma con numeración y fórmula, bioquímica hepática que incluyó dosaje de bilirrubinas totales y fraccionadas, fosfatasa alcalina, transaminasas glutámico pirúvica, glutámico oxalacética, estudio del perfil de coagulación, finalmente estudio histopatológico de tejido hepático obtenido por biopsia hepática percutánea.

Los criterios para realizar la biopsia hepática, previa autorización del paciente, fueron los siguientes:

- 1) Elevación de transaminasas sin cuadro icterico
- 2) Presencia de ictericia
- 3) La normalidad del tiempo de protombina y recuento de plaquetas, como requisito indispensable para la biopsia.

La biopsia hepática percutánea se efectuó en 50 pacientes que presentaron aumento de valores de transaminasas sin elevación de bilirrubinas (anictericos); las biopsias fueron realizadas entre la segunda y la cuarta semana de enfermedad, usando la aguja de Menghini.

El estudio histopatológico fue efectuado mediante cortes microscópicos en bloques de parafina y tinción con hematoxilina-eosina.

**Nivel de Significación Estadística Elegido:** Se eligió un nivel altamente significativo ( $p < 0.01$ ) por medio de la prueba de la normal (error estándar de la diferencia de dos porcentajes).

**RESULTADOS**

Los resultados obtenidos de 100 pacientes con diagnóstico definido de fiebre tifoidea mediante el aislamiento de *Salmonella typhi* por hemocultivo y/o mielocultivo, atendidos en el Servicio de Medicina Interna N° 1 del Hospital Nacional Guillermo Almendra Irigoyen del IPSS, nos muestran que los diagnósticos fueron confirmados en 90 pacientes (90%) mediante un mielocultivo y sólo 55 casos (55%) a través de tres hemocultivos, estando incluidos en este grupo los 10 casos negativos al mielocultivo. (tabla 1)

TABLA 1.- Diagnóstico en 100 pacientes con fiebre tifoidea

Cultivos	N° de casos	%
Mielocultivo	90	90
Hemocultivo	55	55

Los valores de transaminasa glutámico pirúvica y oxalacética fueron encontrados elevados en 85 pacientes (85%) y fueron normales en 15 pacientes (15%). De este grupo, 67 pacientes fueron anictéricos y 18 pacientes ictericos.

En el grupo anictérico, las cifras de transaminasa glutámico pirúvica fluctuaron entre 48 y 1260 U/mL., en la mayoría de ellos (59 casos, 88%), con valores hasta 300 U/mL, y sólo un caso presentó elevación hasta 1260 U/mL. (fig. 2). La transaminasa glutámico oxalacética entre 45 y 800 U/mL. con valores hasta 200 U/mL. en la mayoría (50 casos, 74%) y sólo un caso tuvo 800 U/mL.

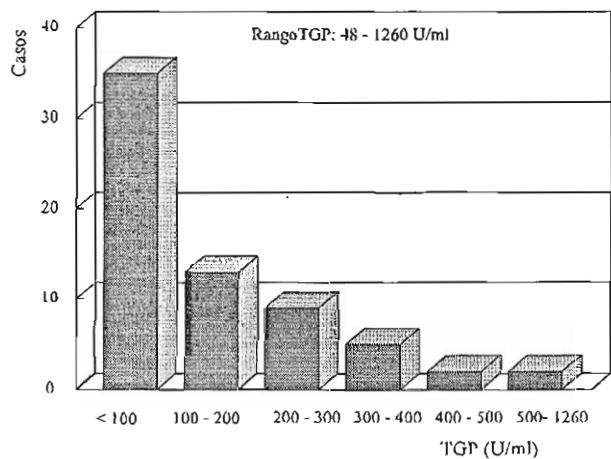


Fig. 2.- Valores de transaminasas en 18 pacientes típicos con hepatitis anictérica

En el grupo de pacientes ictericos, en 18 casos (18%) la transaminasa glutámico pirúvica osciló entre 45 y 750 U/mL. En la mayoría de pacientes, 12 casos (66,66%), la transaminasa oxalacética estuvo entre 44 y 950 U/mL. con cifras entre 500 y

750 U/mL. en el mayor número de pacientes (11 casos, 77,3%) (fig. 3).

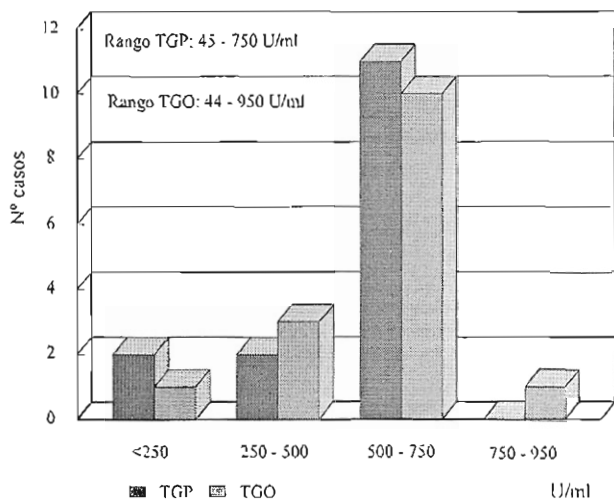


Fig. 3.- Valores de transaminasas en 18 pacientes tíficos con hepatitis ictericia.

Los hallazgos histopatológicos observados en los 50 pacientes sometidos a biopsia hepática fueron los siguientes:

- 1) Infiltración del espacio porta por mononucleares en 42 pacientes.
- 2) Formación de granulomas en 25 pacientes.
- 3) Hiperplasia de la células de Kupffer en los sinusoides en 50 pacientes.
- 4) Infiltrado difuso de mononucleares en 25 pacientes.
- 5) Balonamiento celular en 15 pacientes.
- 6) Colestasis en 14 pacientes.
- 7) Formación de microabscesos en 8 pacientes.

De los pacientes sometidos a biopsia hepática, se observa, de acuerdo a la histopatología, que 25 pacientes tienen hallazgos compatibles con hepatitis granulomatosa (fig. 4) y los otros 25 pacientes hallazgos compatibles con hepatitis reaccional (fig. 5)

En la mayoría de pacientes con hepatitis granulomatosa, los valores de transaminasa glutámico pirúvica llegaron sólo hasta 100 U/mL. (17 casos, 68%) (fig. 6) y los valores de transaminasa oxalacética elevados hasta 200 U/mL. en la mayoría de pacientes (20 casos, 80%) (fig. 7).

En los pacientes con hepatitis reaccional se observa que la mayoría tienen cifras de transaminasa glutámico pirúvica elevadas hasta 200 U/mL. (18 casos, 72%) (fig. 8) y las cifras de transaminasa oxalacética, llegan hasta 200 U/mL. En el mayor número de pacientes (19 casos, 76%). (fig. 9). El compromiso hepático en pacientes anictéricos fue altamente significativo desde el punto de vista estadístico.

### DISCUSION

El compromiso hepático durante el curso evolutivo de la fiebre tifoidea es muy variable, desde formas asintomáticas solo evidentes mediante exámenes bioquímicos (15,61), hasta cuadros ictericos de grado diverso, con elevación importante de bilirrubinas, transaminasas y fosfatasa alcalina, que habitualmente suelen tener

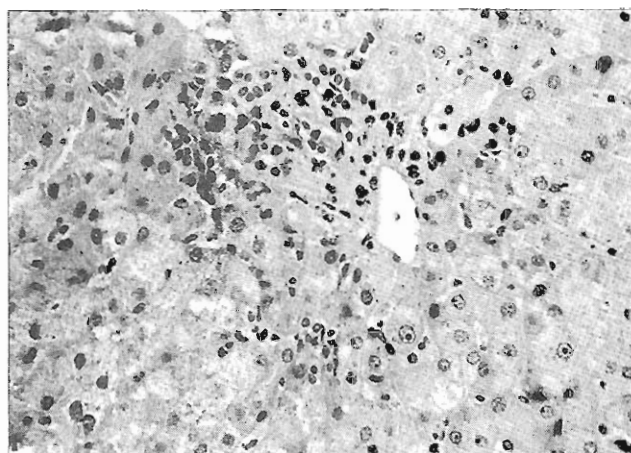


Fig. 4.- Hepatitis granulomatosa

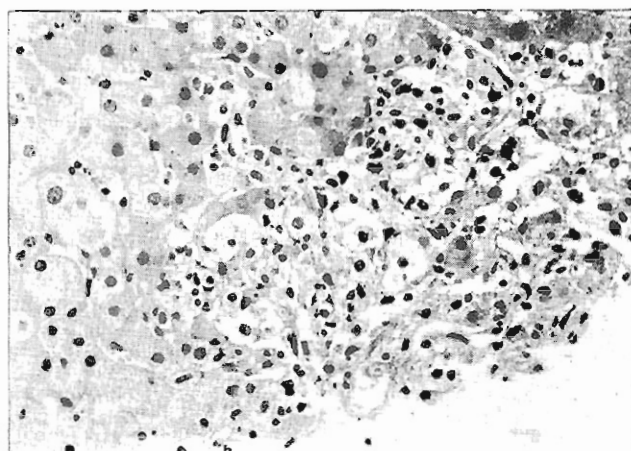


Fig. 5.- Hepatitis reaccional

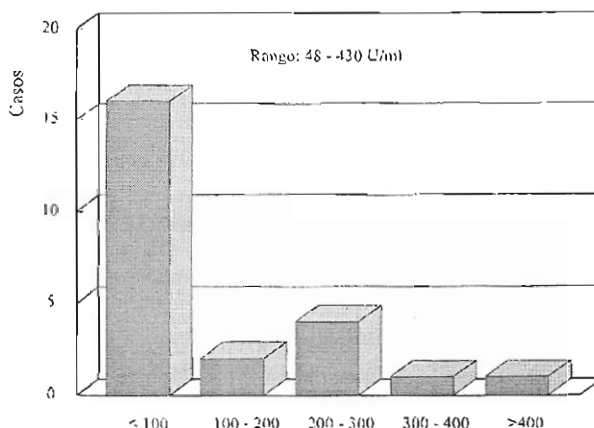


Fig. 6.- Valores de TGP en 25 pacientes tíficos con hepatitis anictérica granulomatosa

evolución benigna con remisión total de las manifestaciones clínicas (3,6,14,15,17,19, 53). Si tienen un comportamiento agresivo, pueden

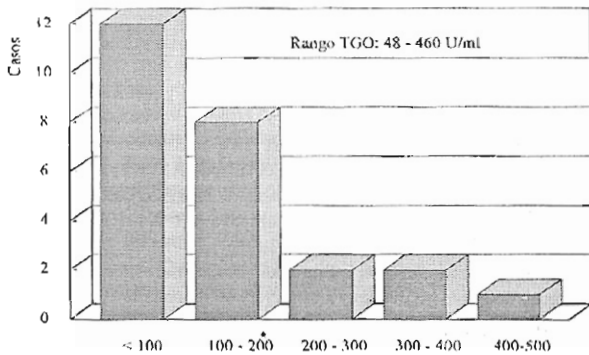


Fig. 7.- Valores de TGO en 25 pacientes típicos con hepatitis anictérica granulomatosa

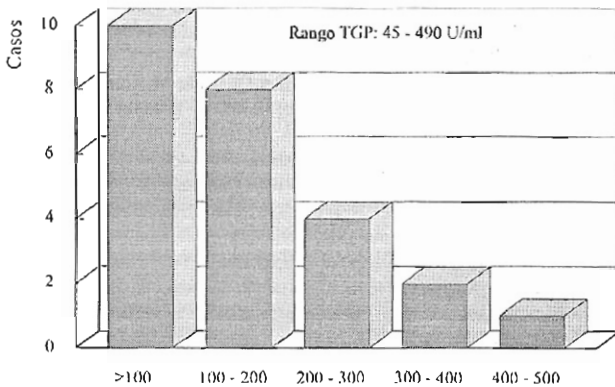


Fig. 8.- Valores de TGP en 25 pacientes típicos con hepatitis anictérica reaccional.

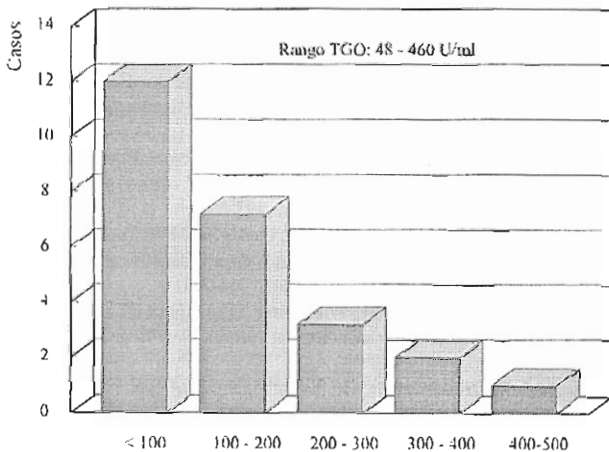


Fig. 9.- Valores de TGO en 25 pacientes típicos con hepatitis anictérica reaccional.

causar la muerte del paciente (4,20) y, en otras oportunidades, llevar a la formación de abscesos hepáticos, con cuadro clínico grave, aunque de presentación poco frecuente (18, 43, 50).

La variación notable en la presentación del compromiso hepático en la fiebre tifoidea comunicada puede deberse a los criterios de inclusión de cada serie, a la gravedad de la enfermedad y, tal vez, a un comportamiento muy particular de la fiebre tifoidea en los diferentes países. Es así que la ictericia es rara, menos del 1%, en algunas series (59,64) y frecuente en otras series, con más del 10% (3,14,15,53,56,61).

El procedimiento diagnóstico de mayor utilidad, por ser positivo en el 90% de casos, constituye el mielocultivo, tal como se observa en la presente serie. Se afecta poco con los antibióticos usados previamente y el bacilo crece mucho más rápido, tal como ha sido observado en otros estudios (22,26,27,32), a diferencia del hemocultivo que fue positivo solo en el 55% de casos, a pesar de ser en 3 muestras seriadas.

Los valores de las transaminasas estuvieron aumentados en 85 de los pacientes estudiados (85%), incluyendo en este grupo a los 18 pacientes que cursaron con ictericia. Este porcentaje es mayor a lo descrito en nuestro medio por Castro (14) y por Coca (15), quienes encuentran perfil hepático anormal en el 45% de pacientes.

Es de hacer notar que los valores de transaminasas en la serie de Castro alcanzan hasta 20 veces su valor normal, muy semejante al grupo de pacientes icterícos que incluye el presente trabajo; a diferencia de lo observado por Chahud (17), quien en su reporte muestra que solo el 30% de los casos elevan sus cifras de transaminasas hasta 20 veces y el 60% de casos tienen incrementos hasta 6 veces su valor normal.

En cambio, en el grupo de pacientes sin ictericia de esta serie, las cifras de transaminasas están elevadas solamente hasta 5 veces sus valores normales en el mayor número de pacientes (75%), no pudiendo establecerse comparación por no haber estudios semejantes al presente.

En relación a los valores de fosfatasa alcalina, observamos que el 100% de nuestros pacientes icterícos tiene cifras elevadas, porcentaje similar al descrito por Chahud (17), quien tiene 29 pacientes con fosfatasa alcalina alta, de 30 pacientes icterícos (96.6%); pero, en el grupo de pacientes anictéricos, solamente presentan incrementos de fosfatasa alcalina el 46% de casos y valores normales el 54% de casos.

El estudio histopatológico de las muestras de hígado obtenidas por biopsia percutánea de 50 pacientes con fiebre tifoidea, que presentaron aumento de las cifras de transaminasas, sin ictericia, nos muestra la presencia de infiltración del espacio porta por mononucleares en 42 pacientes (84%), porcentaje similar al reportado por Chahud y col. (17). Pero, en un grupo de pacientes con cuadro icteríco, existe presencia de granulomas en 25 casos (50%) cifra inferior al descrito por el mismo autor, que llega al 60%, y por Castro y col. (14), en más del 80% de casos, igualmente en pacientes icterícos. Los otros hallazgos de hiperplasia de células de Kúpffer en los sinusoides, infiltrado difuso de mononucleares (50%) y colestasis son similares a los descritos por los mencionados autores.

De acuerdo a estos hallazgos histopatológicos, se considera que el comportamiento del hígado durante la evolución de la fiebre tifoidea sin cuadro icterico puede ser doble histológicamente. Una variedad llamada hepatitis reaccional, no específica, debida a combinación de factores durante la bacteriemia, que conduce a una invasión bacteriana del hígado y a la acción de las toxinas, produciendo cambios vasculares, necrosis focal e infiltración por células mononucleares<sup>(53)</sup>. Y la otra variedad conocida como hepatitis granulomatosa, que es una respuesta del sistema reticuloendotelial, representado por las células de Küpffer más el infiltrado mononuclear, constituyendo el nódulo tífico o nódulo de Mallory<sup>(2,20,53)</sup>

En el presente estudio, un 50% de pacientes cursan con la forma de hepatitis reaccional y el otro 50% con hepatitis granulomatosa. Observamos que, en la mayoría de pacientes con hepatitis reaccional, las cifras de transaminasas se encuentran elevadas hasta 200 U/mL y, en el grupo de pacientes con hepatitis granulomatosa, la mayoría tiene cifras que llegan sólo hasta 100 U/mL. En cambio, los valores elevados de fosfatasa alcalina se encuentran en un mayor número de pacientes con hepatitis granulomatosa que en los pacientes de tipo reaccional.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1) Abalan Y, Fernandez A, Zamora S, Mariño W. Púrpura trombo-citopénica en fiebre tifoidea. IV Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro Resúmenes. Pág. 23- 29 Octubre - Noviembre 1986. Lima Perú.
- 2) Allen N, Corrigan J. Typhoid fever with consumption coagulopathy. JAMA 1999; 208: 869.
- 3) Alvarez P, Samo E y Andrade A.: Comportamiento hepático en fiebre tifoidea. 1977; 32 (1): 23.
- 4) Arce R, Asato C, Torres E. Cuzco C: Hepatitis Tífica como causa de muerte. Diagnóstico. 10: 253-257.
- 5) Archampong EQ: Operative treatment of typhoid perforation of the bowel. Brit Med. J. 3: 273-276.
- 6) Arias M, Bustamante J, Lopez J, Cossio E: Compromiso Hepático de Enfermedades Infecciosas. III Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro Resúmenes Pág. 203, 31 octubre - 4 Noviembre 1984. Lima-Perú.
- 7) Baker M, Mills A, Rachman I: Haemolytic uremic syndrome in typhoid fever. Brit Med. J. 1974; 2: 84.
- 8) Barboza E: Hemicolectomía derecha ampliada a ileon distal para enterorragia masiva por fiebre tifoidea. Diagnóstico. 1981; 8: 146-148.
- 9) Barboza E y col.: Perforación tífica. Abstracto N° 67 II Jornadas Científicas UPCH. Libro de Resúmenes. Diciembre 1979. Lima Perú.
- 10) Benavente E, Gotuzzo E, Guerra J, Grados O, Bravo N: Nuevos métodos diagnósticos en fiebre tifoidea. Diagnóstico. 1981; 8: 82-86.
- 11) Boletín de Informe Estadístico de Enfermedades Transmisibles. Ministerio de Salud. Oficina Sectorial de Estadística e Informática. 1977.
- 12) Butler T, Bell W, Levin J, Linh N, Arnold K: Typhoid fever studies of blood coagulation, bacteremia and endotoxemia. Arch. Intern. Med. 1978; 138: 407.
- 13) Carrillo C, Gotuzzo E, Guerra J, Maguñía C, Espinoza M: Tratamiento de la fiebre tifoidea no complicada. Cloramfenicol vs Norfloxacin. IV Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro Resúmenes. Pág. 123. 29 de octubre-02 de noviembre 1986. Lima Perú.
- 14) Castro M, Falconí E: Compromiso hepático en fiebre tifoidea. Diagnóstico. 1981; 8: 115.
- 15) Coca A, Moya R: Hepatopatía de la fiebre tifoidea. Estudio en 80 pacientes tíficos. Rev. Clin. Española, 1979; 152: 127-130.
- 16) Crevenna P, Bucendía A: Cambios en la Epidemiología de la tifoidea. Rev. Salud Pública. México XVI 839-47, 1973.
- 17) Chahud A, Pichilingue O, Zegarra C, Díaz A, Luna T: Fiebre tifoidea y hepatitis tífica. Trib Med. 1981; 4: 26-28.
- 18) Espinoza M, Cheesman R, Jara R: Absceso hepático en fiebre tifoidea. III Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág. 89. Octubre-Noviembre 1984. Lima Perú.
- 19) Falconí E, Guerra J, Llanos J: Hepatomegalia y recidiva. Diagnóstico 1981; 8: 140-142.
- 20) Falerman D, Ross FA, Seckbeve SG: Typhoid fever complication by hepatitis, nephritis and thrombocytopenia, JAMA, 1972; 221: 60.
- 21) Gadeholt H, Madsen ST: Clinical course, complications and mortality in typhoid fever as compared with paratyphoid B. A survey of 2,647 cases. Act. Med. Scand. 1963; 174: 753-760.
- 22) Gilman R, et al: Relative efficacy of blood, urine, rectal swabs, bone marrow and rose-spot cultures for recovery of Salmonella Typhi in Typhoid Fever. Lancet. 1975; 1: 1211.
- 23) Gonzales A, Gutierrez G, Bessudo M, et al: Typhoid epidemic caused by chloramphenicol resistant strains in Mexico in 1972. Rev. Invest. Salud Públ. 1973; 34: 1-2.
- 24) Gonzales A, Gutierrez G, Bessudo M: Epidemia de tifoidea por cepas cloramfenicol resistentes en México. Rev. Investigación Salud Pública. 1973; 34: 1-2.
- 25) Gotuzzo E, Guerra J, Carrillo C: Fiebre tifoidea. Estudio prospectivo de los aspectos diagnósticos. I Jornadas Científicas UPCH. Libro de Resúmenes, Enero 1977.
- 26) Gotuzzo E, Guerra J, Crosby E, Miro Quesada M, Carrillo C: Evaluación de los procedimientos de diagnóstico de la fiebre tifoidea. Act. Med. Per. 1978; 5: 14.
- 27) Gotuzzo E: Fiebre Tifoidea. Diagnóstico. 1979; 4:35-41.
- 28) Gotuzzo E, Guerra J, Berrocal A y col.: Condiciones epidémicas de la fiebre tifoidea en Lima. 1979. II Jornadas Científicas UPCH. Abs. N° 1. Libro de Resúmenes. Diciembre 1979.
- 29) Gotuzzo E, Guerra J: Control de la epidemia de fiebre tifoidea en Lima. I Congreso de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág. 20. 1980. Lima.
- 30) Gotuzzo E: Características Epidemiológicas de la Fiebre Tifoidea en Lima. Diagnóstico 1981; 8: 76-81.
- 31) Gotuzzo E, Delgado E, Benavente L, Maguñía C y col.: Tratamiento de la fiebre tifoidea con bacampicilina. III Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág. 82, Octubre-Noviembre 1984. Lima-Perú.
- 32) Guerra J, Carrillo C, Gotuzzo E: Diagnostic value of bone marrow culture in typhoid fever. Trans. R. Sec. Trop. Med. Hy 1979; 73: 680.
- 33) Gubbins G, Gotuzzo E, Guerra J, Campos M: Enterorragia por fiebre tifoidea. III Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág. 83. Octubre-Noviembre 1984. Lima-Perú.
- 34) Guillen A, Bravo N, Grados O, Mita E y col.: Medio de Bilis de bucy con glucosa para el diagnóstico de Fiebre Tifoidea por Hemocultivo. IV Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág 18, 29 de octubre-02 de noviembre 1986. Lima Perú.
- 35) Gutierrez G, Conzales A: Evaluation of 4 antimicrobials in the treatment of typhoid fever caused by S. typhi resistant of chloramphenicol. Bol. Med. Hosp. Inf. México, 1974; 31 (4): 597-606.
- 36) Hardy G, Padfield CJ, Chadwich P, Partigton MW: Typhoid outbreak in Kingston. Ont. experience with high dose oral ampicillin. Canadian Medical Association Journal, 1977; 116: 761-767.
- 37) Hornick RB, Greiseman SE, Woodward TE, Dupont HL, et al: Typhoid fever: pathogenesis and immunological control. New Eng. J. Med. 1970; 283: 686-739.
- 38) Hornick R, Greiseman S: On the Pathogenesis of Typhoid Fever. Arch. Intern. Med. 1978; 138: 357-358.
- 39) Kim JP, Oh SK, Jarret F: Management of ileal perforation due to typhoid fever. Annals of Surgery, 1975; 181: 88-91.
- 40) Khosla SN: Typhoid perforation. Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1977; 80: 83-87.

- 41) **Kloljevic R, Perioni J, Gonzalez O:** Cloromicetina y Tifoidea. Experiencia sobre 500 casos. *Rev. Med. Chile.* 1952; 80: 521.
- 42) **Kumar R, Malaviya AN, Murthy R:** Immunological study of typhoid: immunoglobulins C<sub>3</sub>, antibodies, and leukocyte migration inhibition in patients with typhoid fever and tab- vaccinated- individuals. *Infect. Immun.* 1974; 10: 1219
- 43) **Legua P, Gotuzzo E, Guerra J, LLanos A:** Absceso hepático en el curso de fiebre tifoidea. *Diagnóstico* 1981; 8: 136-139.
- 44) **Levine M, Keith J, Barros E:** Diagnostic value of the widal test in areas endemic for typhoid fever. *Amer J. Trop. Med. Hyg.* 1978; 27: 795.
- 45) **Lumbreras H y col.:** Simposio sobre fiebre tifoidea. Colegio Médico del Perú. Julio-Diciembre 1980.
- 46) **Meneghelo J, Undurraga O, Gallo A:** Tratamiento de 100 casos de fiebre tifoidea. *Rev. Med. Chile,* 1951; 79: 293.
- 47) **Ministerio de Salud (Perú):** Informe Estadístico de enfermedades transmisibles. Lima 1979.
- 48) **Miro Quesada E, Crosby E, Gotuzzo E, Guerra J, Carrillo C:** Alteraciones de la hemostasia en fiebre tifoidea. *Diagnóstico.* 1981; 8: 131-135.
- 49) **Patruco R, Hernandez A, Gotuzzo E, Guerra J:** Parámetros inmunológicos y variaciones de las cifras de linfocitos T y B de los tests cutáneos en fiebre tifoidea. *Diagnóstico* 1981; 8: 94-100.
- 50) **Peñaloza J y col.:** Absceso hepático piógeno producido por salmonella typhi. *Bid. Med. Hosp. Inf.* 1974; 5: 917-24.
- 51) **Pérez Miravete A:** Tifoidea en México. *Rev. Lat. Amer. Microb.* 1973; 15: 6.
- 52) **Pokiss M:** Typhoid fever. *South Afr. Med. J.* 1980; 57: 325.
- 53) **Ramachandran S, Godfrey J, Parra M:** Typhoid Hepatitis. *JAMA* 22: 1974; 236-40.
- 54) **Repetto R, Ramos C:** Estudio comparativo del tratamiento de la fiebre tifoidea en adultos con trimetoprim asociado a sulfamídicos de mediana y prolongada acción. *Diagnóstico* 1984; 13: 126-129.
- 55) **Rivadeneira M, Tamayo N, Rojas F, Pacheco L:** Aspectos clínicos y de laboratorio en fiebre tifoidea, IV Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág. 254, 29 octubre-02 noviembre 1986. Lima-Perú.
- 56) **Rodriguez A:** Typhoid fever 1979. A new prospective of an old disease. *J. Inf. Dis.* 1979; 140: 2,.
- 57) **Rojas S:** Perforación intestinal debido a fiebre tifoidea. Tesis de Especialista en Cirugía. UPCH, 1978.
- 58) **Rojas F, Tamayo N, Rivadeneira M, Pacheco L:** Complicaciones en fiebre tifoidea. IV Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Pág. 261, 29 oct- 02 Nov. 1986. Lima-Perú.
- 59) **Rowland HAK:** The complications of typhoid fever. *J. Trop. Med Hyg.* 1961; 64: 143.
- 60) **Sharma DB, Sbhargava V, Berry A, Ghosh S:** Consumptive Coagulopathy in Typhoid Fever. *Indian J. Pediat.* 39: 375. 1972.
- 61) **Salazar R, Montoya C, Berrocal M, Lira G, Asato C:** Compromiso hepático en fiebre tifoidea. Estudio bioquímico e histopatológico (Reporte preliminar) II Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Págs. 29, 1-2, Noviembre 1982, Lima-Perú.
- 62) **Salazar R, Montoya C, Berrocal M, Bedoya R, Sotelo C:** Trastornos de la coagulación en fiebre tifoidea (Reporte Preliminar) II Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Págs. 29, 1-2, Noviembre 1982, Lima-Perú.
- 63) **Salazar R, Lopez C, Valdivia M:** Complicaciones de la fiebre tifoidea. I Congreso Nacional de Medicina Interna. Libro de Resúmenes. Págs. 34, 1-2, Noviembre 1982, Lima-Perú.
- 64) **Salcedo M, Undurraga O, Gallo A:** Complicaciones y letalidad de la fiebre tifoidea y paratyphi: A y B. *Rev. Médica Chilena.* 95: 744, 1967.
- 65) **Sarme VNB, Kantor F, Nath T:** Development of immune response during typhoid fever in man. *Clin. Immunol.* 1977; 28: 35.
- 66) **Strate RW:** Typhoid fever causing massive lower G.I. Bleeding *JAMA* 236 (17), 1979-80.
- 67) **Stuart B, BM, Pullen R:** Typhoid fever. Clinical analysis of three hundred and sixty cases. *Ann. Inter. Med.* 1946; 78:629.
- 68) **Tanpaichitr S, Shembhag J, Brown J:** Typhoid fever report of 511 cases. Complications, antibiograms, and clinical trial with mecillinam-ampicillin combination. *Current Chemother Inf Dis* 1980.
- 69) **Temple A, Rodriguez L:** La perforación intestinal en 1949 enfermos de fiebre tifoidea. *Rev Hospital Obrero* 1963; XII: 342.
- 70) **Zapata T:** Experiencia terapéutica en fiebre tifoidea en el Perú. Tesis Bach Med Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1978.