

Editorial

Tifoidea, flagelo del tercer mundo

Guillermo Prada

La fiebre tifoidea continúa siendo un problema serio de salud en muchos países en vías de desarrollo. En Egipto, por ejemplo, la incidencia anual en 1979 era de un caso por 1.000 habitantes; en Chile en 1982-1983 de dos casos por 1.000 y en Indonesia se acerca a diez casos por 1.000 habitantes (1-3). En Colombia la enfermedad es endémica y de acuerdo con la OMS la incidencia en 1976 era de 50 casos por 100.000 habitantes (4). En 1989 se informaron en el país 5.914 casos al Ministerio de Salud (División de Epidemiología, Minsalud, comunicación personal), lo cual daría una incidencia, si estas cifras fueran reales, de aproximadamente 20 casos por cada 100.000 habitantes. En el análisis de esta información el subregistro debe considerarse, ya que posiblemente un número importante de casos no se informan y el diagnóstico se basa tan sólo en la impresión clínica o en la reacción de Widal.

Usando los estimativos de la OMS se calcula que en 1980 ocurrían en el sudeste asiático 698 millones de casos, 749.000 en Asia occidental, 4.36 millones en Africa, 15.000 en Egipto y 406.000 en Latinoamérica y las islas del Pacífico Sur, mientras que en el mundo desarrollado sólo había 23.000. Cuando se comparan las cifras entre el mundo desarrollado y el mundo en desarrollo se observa que en el primero son de 0.24 a 3.7 casos por 100.000 habitantes y en el segundo son de 540 casos por 100.000 (0,5% de la población).

Las condiciones sanitarias pobres constituyen el caldo de incubación de *S. typhi*. Dado que el hombre es el único reservorio del microorganismo, se necesita del contacto directo o indirecto con una persona con fiebre tifoidea o con un por-

tador crónico para adquirir la infección. Usualmente el germen se adquiere mediante la ingestión de agua o comida contaminada. Los sistemas deficientes de distribución del agua, así como la frecuente contaminación del agua potable, del suelo y de los alimentos con aguas servidas, constituyen las fuentes usuales de infección por *S. thipy* en las comunidades de escasos recursos. En suma, y tal como se destaca en el artículo de Buelvas y cols, que se publica en este número de la revista, la fiebre tifoidea continúa siendo endémica en el Tercer Mundo y es aún causa importante de morbimortalidad (5), sin que hasta la fecha se implementen esfuerzos de prevención tanto sanitarios y educativos, como de inmunización masiva.

Ha sido siempre inquietante preguntarse si las características clínicas de la enfermedad han variado a lo largo del tiempo (eras pre y postantibiótica), y si sus manifestaciones cambian en las diferentes zonas geográficas. Al comparar los datos de Stuart y Pullen en 1946 (6), con los de la epidemia de Aberdeen en 1963 (7), con las del condado de Dade en 1973 (8) y con los nuestros de 1978-1981 (9), encontramos que en la década de los 40 los síntomas predominantes eran fiebre, cefalea, anorexia, tos, dolor faríngeo, mialgias y estreñimiento, y que en el examen clínico esplenomegalia, manchas rosadas y estertores eran las manifestaciones preponderantes.

Ya en 1963 se insinuaban variaciones de importancia. Sin embargo, es a partir de la epidemia de Florida en 1983, cuando se aprecia el cambio notorio, pues aunque la fiebre sigue siendo el signo cardinal de la infección, la enfermedad se presenta como cuadro diarréico severo acompañado de vómitos intensos e importante compromiso del estado general. La taquicardia, la des-hidratación y la distensión abdominal eran signos destacables. En nuestro estudio de 1978-1981 fiebre, diarrea,

Dr. Guillermo Prada: Jefe de la Sección de Enfermedades Infecciosas, Fundación Santa Fe de Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Prada.

cefalea y dolor abdominal fueron también los síntomas más comunes. Buelvas y cols. (5) al hacer el análisis de los síntomas, llaman la atención sobre la menor incidencia de diarrea y por tanto de deshidratación en los pacientes que estudiaron; y de la misma manera resaltan una mayor frecuencia de hepatomegalia e ictericia. Ellos, con estos datos, apoyan el concepto de que la fiebre tifoidea endémica tiene un curso más insidioso, mientras que la epidémica evoluciona más rápidamente.

Si bien puede afirmarse hoy que la presentación clínica de la enfermedad ha variado desde la época preantibiótica a la postantibiótica, también puede decirse que ésta cambia con la fase en que el paciente acuda a consulta, con el uso previo de antibióticos, con el estado inmunológico inicial del huésped afectado, con el tamaño del inóculo y con las probables variaciones en las características de virulencia de las cepas infectantes. Si la severidad clínica ha aumentado o si las manifestaciones de la enfermedad cambian de acuerdo con las circunstancias geográficas de endemia o de epidemia, sólo podrá dilucidarse mediante estudios prospectivos, cuidadosamente diseñados, que pongan gran énfasis en la definición, recuento y reconocimiento de los casos severos y fatales (10).

En general puede decirse que la presentación inicial de la fiebre tifoidea es usualmente insidiosa, sus características clínicas no definen *per se* la enfermedad y se confunde con muy variados cuadros febriles que afectan con frecuencia a las gentes del trópico. Por tanto, el diagnóstico no puede basarse únicamente en la impresión clínica y el examen físico.

El diagnóstico definitivo se hace mediante el hemocultivo. El aislamiento del coprocultivo no es diagnóstico, especialmente en áreas endémicas. En ausencia de terapia antimicrobiana previa, los hemocultivos son positivos en 80% de los casos durante la primera semana de enfermedad (6). En nuestra serie del Hospital Militar la positividad del hemocultivo fue de 76% y en la de Buelvas y cols, de 61.5%. El mielocultivo, tomando la muestra de la cresta ilíaca, da resultados positivos en cerca de 90% y continúa siendo el método más efectivo para el aislamiento del microorganismo

(11,12). Asilo confirman los estudios locales arriba mencionados: 93%, y 83% respectivamente. En pacientes que han recibido antibióticos con anterioridad, el mielocultivo constituye la herramienta diagnóstica de elección.

La detección de portadores crónicos de *S. typhi* no es fácil. El método tradicional ha sido el estudio seriado de coprocultivos. Este es costoso y positivo sólo de manera intermitente, dado que *S. typhi* es inhibida por la flora normal del colon. Una muestra de bilis tomada mediante la cápsula encordada duodenal (14) es tan sensible para recuperar *S. typhi* como tres coprocultivos (10). La determinación de anticuerpos contra el antígeno Vi por medio de la hemaglutinación pasiva es altamente sensible y específica para la detección de portadores crónicos especialmente en poblaciones donde la enfermedad es endémica (13).

Cuando se cultiva la médula ósea no hay diferencias en cuanto al medio de cultivo que se use, ya sea tripticasa-soya, Ruiz Castañeda u oxgall (90 a 97% positivos). Pero si la hay, cuando de hemocultivos se trata: 62% para el medio de oxgall contra 40% y 47% para los otros dos casos. Cuando se utiliza el medio oxgall, 77% de los hemocultivos son positivos si el paciente no ha recibido antibióticos. Este porcentaje desciende a 50% cuando se han usado antibióticos (14-15). En los pacientes que han recibido antimicrobianos y en los que, por alguna razón, no puede tomarse mielocultivo, se puede aumentar la tasa de aislamiento incrementando el volumen de sangre de los hemocultivos, aumentando la dilución sangre: caldo y combinando los resultados de sangre, bilis y coprocultivo (10).

El diagnóstico serológico de la fiebre tifoidea mediante la reacción de Widal no es útil. En nuestro estudio del Hospital Militar (9), 9.6% de los pacientes tenían al ingreso un título mayor de 1:160 para el antígeno O; y en el de Buelvas y cols, 46.3% eran seropositivos. Iguales variaciones se encuentran en la literatura con sensibilidades que no superan al 50% en promedio. Recientemente se ha propuesto una nueva prueba de Widal en lámina como altamente específica, pero poco sensible (16, 17). Asimismo, se pueden demostrar de manera

rápida anticuerpos precipitantes, mediante contra-inmunolectroforesis (CIE); sin embargo, esta es una prueba cualitativa de alta especificidad y de sensibilidad variable (18,19). Además se ha ensayado una prueba de Elisa que mide anticuerpos del tipo IgG e IgM con resultados promisorios (20). También se ha probado un método de inmunofluorescencia (IF) para cuantificar anticuerpos contra el antígeno Vi; un título mayor de 1:64 se considera altamente sensible y específico (21). En resumen, no existe en este momento una prueba que pueda recomendarse para el diagnóstico rápido de la fiebre tifoidea. La detección de anticuerpos mediante la reacción de Widal en lámina, CIE, Elisa o IF merece evaluaciones extensas en el futuro cercano.

La mortalidad de la enfermedad en la actualidad es menor de 1% cuando el paciente recibe terapias antibióticas y de soporte apropiadas (10). Sin embargo, en ciertas regiones como India y Nigeria, las tasas de fatalidad han oscilado en los últimos años entre 9 y 32% (10). En nuestro medio la mortalidad ha variado entre 2.5% (9) y 5.4% (5), y ésta refleja probablemente los problemas de consulta y de diagnóstico tardíos. Dicha tasa posiblemente es más alta en zonas olvidadas en donde no existen recursos médicos básicos.

El cloranfenicol ha permanecido como la droga de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea por más de treinta y cinco años. Durante este período no han aparecido nuevos antibióticos que produzcan resultados mejores o más consistentes a un costo comparable. La resistencia *in vitro* al cloranfenicol ha sido problema raro y esporádico. Sin embargo, el cloranfenicol tiene desventajas importantes: primero, el tratamiento no previene el desarrollo del portador sano de *S. typhi*, ni las recaídas al final del tratamiento, o las complicaciones de sangrado y perforación intestinales; segundo, todavía se presentan muertes durante su uso; tercero, existe el riesgo de supresión reversible de la médula ósea y de casos excepcionales de anemia aplásica; y cuarto, el curso del tratamiento requiere de la administración del medicamento cuatro veces al día durante dos semanas. No se recomiendan tratamientos más cortos, ya que se

presentan recaídas en 10% a 20% de los casos tratados una o dos semanas después de la terapia (22).

La dosis diaria de cloranfenicol es de 50 mg/kg/día dividida en cuatro dosis por un mínimo de dos semanas (23, 24). La respuesta al cloranfenicol es gradual y la temperatura retorna a lo normal en un promedio de tres a cinco días. La ampicilina en dosis de 100 mg/kg/día dividida en cuatro dosis por V.O. o I.V. es también útil, administrada durante dos semanas. La respuesta a la ampicilina es más lenta, pero la tasa de recaídas es menor (25, 26). La amoxicilina también puede usarse para el tratamiento (27), ésta, lo mismo que la ampicilina se prefieren para el tratamiento de las infecciones vasculares. El trimetoprin sulfametoxazole se acepta como alternativa del cloranfenicol y de la ampicilina en adultos, en dosis de 320 a 640 mg de trimetoprin combinado con 1.600 a 3.200 mg de sulfametoxazole; divididos en dos dosis diarias V.O. por dos semanas.

En algunos países como México, India y Vietnam se han informado de cepas de *S. typhi* resistentes al cloranfenicol, por la presencia de plásmidos transferibles (factores R). Ocasionalmente se ha informado también de cepas resistentes a ampicilina, sulfametoxazole y a otros antimicrobianos (28). Cuando se sospecha resistencia, el manejo debe iniciarse con cloranfenicol y ampicilina y el tratamiento ulterior se decide con el antibiograma. El trimetoprin se reserva para las raras ocasiones en las cuales hay resistencia tanto a la ampicilina como al cloranfenicol (29).

El papel de las cefalosporinas de tercera generación debe dejarse para el manejo de *S. typhi* multirresistente (30). Tanto la cefotaxime y la ceftriaxona como la cefoperazona muestran excelentes resultados *in vivo* e *in vitro*, siendo la cefoperazona la que mejores resultados relativos ha ofrecido hasta ahora (22, 31, 32). Entre las quinolonas, la ciprofloxacina ha demostrado tener una potente actividad *in vitro* contra *S. typhi*, lo mismo que contra otras *Salmonellas* (33) y los estudios iniciales muestran notable respuesta clínica, usando dosis de 500 mg cada 12 horas durante 14 días (34).

Todos los pacientes con fiebre tifoidea severa deberían recibir, además de cloranfenicol, dexa-

metasona en dosis altas (3 mg/kg iniciales, seguidos de ocho dosis de 1 mg/kg cada seis horas). Si el paciente se deteriora después de iniciada la terapia, o se sospecha que tenga una perforación, deberá adicionarse un antibiótico efectivo contra bacilos gramnegativos resistentes al cloranfenicol. Si se usa dexametasona a dosis altas de manera adecuada y pronta, puede reducirse notablemente la mortalidad de la fiebre tifoidea severa (10).

Entre 1% y 5% de los pacientes con fiebre tifoidea se convierten en portadores crónicos de *S. typhi* (35, 36). Dado que el hombre es el único huésped conocido de *S. typhi* la identificación y el tratamiento de los portadores crónicos se constituye en una medida fundamental para el control de la enfermedad. Se han logrado hasta ahora excelentes tasas de curación mediante el uso de ampicilina IV durante 14 días (37) o de cirugía combinada con antibióticos. Sin embargo, este tipo de aproximación terapéutica no es práctica desde el punto de vista de salud pública, especialmente en áreas en donde la tasa de portadores es alta (38).

El tratamiento por vía oral con ampicilina o amoxicilina combinada o no con probenecid ha mostrado resultados variables. En un estudio reciente hecho en Chile se usó amoxicilina (6 g/d) y probenecid durante 28 días y la tasa de curación fue tan sólo de 58% (10, 39-43).

Los derivados ácidos quinolinocarboxílicos como la ciprofloxacina y la norfloxacina tienen excelente actividad *in vitro* contra *S. typhi* y buena excreción biliar. Se han ensayado recientemente para el tratamiento del portador crónico (44). Ferreccio y cols, en Chile, usaron ciprofloxacina 750 mg cada 12 horas VO durante 28 días en 12 pacientes (algunos de ellos con colelitiasis) y obtuvieron una tasa de curación de 92% (45). Gotuzzo y otros, usando norfloxacina 400 mg cada 12 horas durante 28 días en 23 pacientes encontraron una tasa de curación de 86% cuando los individuos no tenían cálculos demostrables y de 75% en presencia de cálculos (46). Otros estudios usando ciprofloxacina han mostrado buenos resultados, por lo cual ésta y posiblemente otras quinolonas prometen convertirse en las drogas de elección para el tratamiento de los portadores crónicos de *S. typhi* (47,48).

La prevención de la infección por *S. typhi* depende de la mejoría de las condiciones de higiene personal, de la potabilidad del agua, de un adecuado sistema de alcantarillado y de la identificación y tratamiento de los portadores crónicos (49). El lavado de las manos es fundamental en el control de la diseminación persona-persona (50). Sin embargo, obtener estas metas en poblaciones pobres constituye un proceso dilatado y al parecer utópico a corto plazo, por lo cual el uso de la vacunación masiva en áreas endémicas se impone como la medida práctica más útil en la actualidad (51).

Desde 1960 se han usado vacunas parenterales contra *S. typhi*. Tanto la vacuna acetona inactivada como la de calor fenol inactivada han sido efectivas cuando se han utilizado en áreas endémicas, con resultados que han oscilado entre 51 y 67% (51, 52). Sin embargo, estas vacunas pierden su protección con inóculos grandes (>10⁸ organismos), necesitan dos dosis para inmunizar durante tres años y producen efectos adversos tales como fiebre, cefalea, mialgia, malestar, dolor local y edema (53, 54). Esto ha estimulado el desarrollo de nuevas vacunas, dos de las cuales parecen prometedoras: la primera es una cepa atenuada de *S. typhi* para administración oral y la segunda es una vacuna parenteral de polisacárido Vi capsular.

La vacuna oral se obtiene de una cepa atenuada llamada Ty-21. a (mutante gal E) y se presenta en cápsula entérica; requiere de la administración de tres dosis y en general es bien tolerada. La protección obtenida hasta ahora ha sido de 67% en el estudio de Chile y de 95% en Egipto (55, 56) La eficacia de la presentación comercial de la vacuna Ty-21 a ha sido cuestionada recientemente (57).

La vacuna de polisacárido capsular Vi induce una protección de 64 a 81%. Tiene la ventaja de poderse administrar en una sola dosis intramuscular, de producir efectos adversos mínimos y de proteger por más de tres años, razones por las cuales aparece como la vacuna de elección para la fiebre tifoidea (58,59). Últimamente se ha propuesto el uso de mutantes auxotróficas de cepas de *S. typhi* Vi-positivas y Vi-negativas como candidatas para vacunas vivas orales (10).

Si bien las vacunas actualmente disponibles no previenen del todo la tifoidea, éstas pueden atenuar los síntomas y esa protección parcial puede ser importante en áreas en donde los recursos son limitados (54).

REFERENCIAS

1. **Wahdan MH, Serie C, Germanier R, Lackany A, et al.** A controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty21 a. *Bull WHO* 1980; **58**:469-74.
2. **Levine MM, Kaper JB, Black RE, Clements ML.** New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol Rev* 1983; **47**:510-50.
3. **Ferrecio C, Levine MM, Manterola A, et al.** Benign bacteremia caused by salmonella typhi and paratyphi in children younger than 2 years. *J Pediatr* 1984; **104**:899-901.
4. OPS-OMS. Las condiciones de salud en las Americas 1973-1976.1978; publicación científica No. 364.
5. **Buelvas LM, García F.** Fiebre tifoidea en Cartagena. Estudio de 92 casos. *Acta Med Col*, **1990**:15.
6. **Stuart BM, Pullen RL.** Typhoid clinical analysis of 360 cases. *Arch Int Med* 1946; **78**:629.
7. **Walker W.** The Aberdeen typhoid outbreak of 1964. *Scot Med J* 1965; **10**:465.
8. **Hoffman TA, et al.** Waterborne typhoid fever in Dade County, Florida. *Am J Med* 1975; **59**:481.
9. **Prada G, Guzmán M.** Fiebre tifoidea. Estudio de tres brotes epidémicos. *Acta Med Col* 1982; **7**(2):81-91.
10. **Edelman R, Levine M.** Summary of an International Workshop on Typhoid fever. *Rev Inf Dis* 1986; **8**(3):329-350.
11. **Hoffman SL, Punjabi NH, Rockhill RC, et al.** Duodenal string-capsule culture compared with bone marrow, blood and rectal swab cultures for diagnosing typhoid and paratyphoid fever. *J Infect Dis* 1984; **149**:157-61.
12. **Guerra-Cáceres JG, Gotuzzo-Herencia E, Crosby-Dagnino E, et al.** Diagnostic value of bone marrow culture in typhoid fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; **73**:680-3.
13. **Lanata CF, Levine MM, Ristori C, Black RE, Jimenez L, Salcedo M, García J, Sotomayor V.** Vi serology in detection of chronic Salmonella typhi carriers in an endemic area. *Lancet* 1983; **2**:441-3.
14. **Guerra-Cáceres JG, Gotuzzo-Herencia E, Crosby-Dagnino E, Miro-Quesada M, Carrillo-Parodi C.** Diagnostic value of bone marrow culture in typhoid fever. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; **73**:680-3.
15. **Benavente L, Gotuzzo E, Guerra J, Grados O, Guerra H, Bravo N.** Diagnosis of typhoid fever using a string capsule device. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; **78**:404-6.
16. **Wicks ACB, Cruickshank JG, Musewe N.** Observations on the diagnosis of typhoid fever in an endemic area. *S Afr Med J* 1974; **48**:1-368-70.
17. **Abraham G, Teklu B, Gedebu M, Selassie GH, Azene G.** Diagnostic value of the Widal test. *Trop Geogr Med* 1981; **33**:329-33.
18. **Gupta AK, Rao KM.** Simultaneous detection of Salmonella typhi antigen and antibody in serum by counter-immunoelectrophoresis for an early and rapid diagnosis of typhoid fever. *J Immunol Methods* 1979; **30**:349-53.
19. **Tsang RSW, Chau PY.** Serological diagnosis of typhoid fever by counterimmunoelectrophoresis. *Br Med J* 1981; **282**:1505-7.
20. **Nardiello S, Pizzella T, Russo M, Galanti B.** Elisa determination of IgM anti-LPS in the early phase of typhoid fever. *Boll Ist Sieroter Milan* 1983; **62**:372-5.
21. **Doshi N, Taylor AG.** Comparison of the Vi indirect fluorescent antibody test with the Widal agglutination method in the serodiagnosis of typhoid fever. *J Clin Pathol* 1984; **37**:805-8.
22. **Islam A, Butler T, Nath S, et al.** Randomized treatment of patients with typhoid fever by using Ceftriaxone or Chloramphenicol. *J Inf Dis* 1988; **158**(4):742-747.
23. **Chin TDY.** Therapy of salmonellosis. *Ration Drug ther* 1976; **10**:1.
24. **Anderson ES.** Chloramphenicol-resistant Salmonella typhi. *Lancet* 1973; **2**:1494.
25. **Kaye D, Rocha H, Eyckmans L, et al.** Comparison of parenteral ampicillin and parenteral chloramphenicol in the treatment of typhoid fever. *Ann NY Acad Sci* 1967; **145**:423.
26. **Robertson RP, Wahab MFA, Raasch FO.** Evaluation of chloramphenicol and ampicillin in Salmonella enteric fever. *N Engl J Med* 1968; **278**:171.
27. **Pillay N, Adams EB, Coombes DN.** Comparative trial of amoxycillin and chloramphenicol in treatment of typhoid fever in adults. *Lancet* 1975; **2**:333.
28. **Paniker CKJ, Vimala KN.** Transferable chloramphenicol resistance in Salmonella typhi. *Nature* 1972; **239**:109.
29. **Butler T, Rumans L, Arnold K.** Response of typhoid fever caused by chloramphenicol-susceptible and chloramphenicol-resistant strains of Salmonella typhi to treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Rev Infect Dis* 1982; **4**:551.
30. **Butler T, Linh NN, Arnold K, Adickman MD, Chau DM, Muoi MM.** Therapy of antimicrobial resistant typhoid fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; **11**:645-50.
31. **Soe GB, Overturf GD.** Treatment of typhoid fever an other systemic salmonellosis with cefotaxime, ceftriaxone, cefoperazone, and other newer cephalosporins. *Rev Infect Dis* 1987; **9**:719-36.
32. **Cherubin CE, Eng RHK, Smith SM, Goldstein EJC.** Cephalosporin therapy for Salmonellosis. Questions on efficacy and cross-resistance with ampicillin. *Arch Intern Med* 1986; **146**:2149-52.
33. **Mandal B, Flegg P, Dunbar E, et al.** Ciprofloxacin in enteric fever. *Chemotherapy* 1987; **6** (Suppl):492-3.
34. **García IF, Mejía CR, Ramirez C, et al.** Treatment of typhoid fever with ciprofloxacin. A new quinolone antimicrobial. Presented at the International Congress for Infectious Diseases. Cairo, Egypt, April 24, 1985 Reported by BK. Mandal in Bacterial Infections: typhoid fever and other salmonellae. *Curr Opin Gastroenterol* 1986; **2**:109-12.
35. **Wilson GS, Miles AA.** Enteric Infections. Inc Topley WWC. Wilson AA, eds. Principles of bacteriology and immunology. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; **1964**: 1833-75.
36. **McCoy JH.** Enteric and salmonella infection: the carrier state. In: Skinner FA, Carr JG, eds. The normal microbial flora of man. London: Academic Press 1974; **221**:8.
37. **Scioli C, Florentino F, Sasso G.** Treatment of Salmonella typhi carriers with intravenous ampicillin. *J Infect Dis* 1972; **125**:170-3.
38. **Tynes BS, Utz JP.** Factors influencing the cure of Salmonella carriers. *Ann Intern Med* 1962; **57**:871-82.
39. **Levine MM, Black RE, Lanata C.** Chilean typhoid committee. Precise estimation of the numbers of chronic carriers of Salmonella typhi in Santiago, Chile, and endemic area. *J. Inf Dis* 1982; **146**:724-6.
40. **Simon HJ, Miller RC.** Ampicillin in the treatment of chronic typhoid carriers. A report of fifteen treated cases and a review of the literature. *N Engl J Med* 1966; **274**:807-15.
41. **Phillips WE.** Treatment of chronic typhoid carriers with ampicillin. *JAMA* 1971; **217**:913-5.
42. **Kaye D, Merselis JG, Connolly CS, Hook IW.** Treatment of chronic enteric carriers of Salmonella typhi with ampicillin. *Ann NY Acad Sci* 1967; **145**:429-35.
43. **Nolan CM, White PC Jr.** Treatment of typhoid carriers with amoxicillin correlates with successful therapy. *JAMA* 1978; **239**:2352-4.
44. **DuPont HL, Ericsson CD, Robinson A, Johnson PC.** Current problems in antimicrobial therapy for bacterial enteric infections. *Am J Med* 1987; **82**(Suppl):324-8.

45. **Ferreccio C, Morris JG, Valdivieso C, et al.** Efficacy of Ciprofloxacin in the treatment of chronic typhoid carriers. *J Inf Dis* 1988; **157**(6): 1235-1239.
46. **Gottuzzo E, Guerra JG, Benavente L, et al.** Use of Norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *J Inf Dis* 1988; **157**(6):121-1225.
47. **Sammalkorpi K, Lahdevirta J, Makela T, Rostila T.** Treatment of chronic Salmonella carriers with ciprofloxacin. *Lancet* 1987; **2**:164-5.
48. **Hudson SJ, Ingham HR, Snow MH.** Treatment of Salmonella typhi carrier state with ciprofloxacin. *Lancet* 1985; **1**:1047.
49. **Bauer H.** The growing problem of salmonellosis in modern society. *Medicine* 1973; **52**:323.
50. **Pether JVS, Scott RJD.** Salmonella carriers: are they dangerous? A study to identify finger contamination with Salmonella by convalescent carriers. *J Infect* 1982; **5**:81-8.
51. **Bodhidatta L, Taylor DN, Thisyakorn U, et al.** Control of typhoid fever in Bangkok, Thailand, by annual immunization of schoolchildren with parenteral typhoid vaccine. *Rev Inf Dis* 1987; **9**(4):841-845.
52. **Levine MM, Ferreccio C, Black RE, et al.** Chilean Typhoid committee, large-scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in an enteric-coated capsule formulation. *Lancet*. 1987;**1**:1049-52.
53. **Tapa S, Cvjetanovic B.** Controlled field trial on the effectiveness of one and two doses of acetone-inactivated and dried typhoid vaccine. *Bull WHO* 1975; **52**:75-80.
54. **Ryan CA, Hargrett NT, Blake PA.** Salmonella typhi infections in the United States, 1975-1984: increasing role of foreign travel. *Rev Inf Dis* 1989; **11**(1):1-8.
55. **Wahdan MH, Serie C, Germanier R, Lackany A, Cerisier Y, Guerin N, Sallam S, Geoffroy P, Tantawi AS, Gersy P.** A Controlled field trial of live oral typhoid vaccine Ty21a. *Bull WHO* 1980; **58**:469-74.
56. **Black R, Levine MM, Young C, Rooney J, Levine S, Clements ML, O'Donnell S, Hugues T, Germanier R.** Chilean Typhoid Committee. Immunogenicity of Ty21a attenuated Salmonella typhi given with sodium bicarbonate or in enteric-coated capsule. *Dev Biol Stand* 1983; **53**:9-14.
57. **Hirschel B, Wuthrich R, Somani B, Steffen R.** Inefficacy of the commercial live oral Ty21a vaccine in the prevention of typhoid fever. *Eur J Clin Microbiol* 1985; **4**:295-8.
58. **Robbins JD, Robbins JB.** Re-examination of the protective role of the capsular polysaccharide (Vi antigen) of Salmonella typhi. *J Infect Dis* 1984;**150**:436-49.
59. **Szu SC, Stone AL, Robbins JD, Schneerson R, Robbins JB.** Vi capsular polysaccharide-protein conjugates for prevention of typhoid fever. *J Exp Med* 1987; **166**:1510-24.