

# Fiebre tifoidea en Cartagena

Estudio de 92 casos

Luis M. Buelvas, Fernando García

**Se revisaron 92 historias con diagnóstico de fiebre tifoidea comprobada bacteriológicamente que se presentaron en el Hospital Universitario de Cartagena en el período comprendido entre enero de 1976 y diciembre de 1987. Se describen los hallazgos epidemiológicos, síntomas, signos, exámenes de laboratorio y tratamiento. Se comparan estos resultados (de una forma endémica de la enfermedad) con otros tres estudios colombianos, encontrando diferencias entre las formas epidémicas y endémicas. Se discuten nuevos métodos diagnósticos (serológicos) y modalidades terapéuticas prometedoras.**

## INTRODUCCION

Desde los tiempos de Hipócrates, el término *Typhus* comenzó a emplearse para designar un gran número de enfermedades caracterizadas por presentar trastornos de conciencia. Durante los siglos II y III de la presente era, el término quedó limitado a dos entidades nosológicas, que sólo hasta el siglo XIX fueron individualizadas como *Typhus Abdominal* y *Typhus Exantematicus*. Hacia el año de 1880 se descubrió el agente causal de la primera, la *Salmonella* s.p., y a principios del siglo XX fue descubierta la *Rickettsia* s.p. causante de la segunda (1).

A pesar de la larga historia de fiebre tifoidea (FT), estrechamente relacionada con la evolución de la humanidad, sigue siendo una enfermedad endémica en muchas regiones del mundo (entre

ellas Colombia). En América Latina constituye causa importante de morbimortalidad (2, 3) y en ocasiones adquiere características epidémicas.

Con el uso indiscriminado de antibióticos se ha visto modificada la presentación clínica y la evolución (4 - 6).

El avance en los métodos diagnósticos ha llevado a relegar algunos exámenes de laboratorio, como la reacción de Widal, que antes se consideraban indispensables. En Colombia, en los últimos diez años, sólo tres artículos sobre FT han sido publicados (7-9), el mayor de los cuales incluye 50 casos comprobados bacteriológicamente (7). Es sorprendente la escasa literatura colombiana teniendo en cuenta la alta incidencia de esta enfermedad (50 casos por 100.000 habitantes) y más sorprendente aún es el hecho que solo en un artículo se analiza su forma endémica (9).

El objetivo de este estudio retrospectivo fue conocer el comportamiento clínico y de laboratorio de la FT de presentación endémica en Cartagena, precisar el valor del hemocultivo, mielocultivo, hemograma y reacción de Widal en su diagnóstico y analizar posibles diferencias clínicas entre la forma epidémica y la endémica.

## MATERIAL Y METODOS

Revisamos los archivos de hemocultivos y mielocultivos en la sección de Bacteriología del Laboratorio Clínico del Hospital Universitario de Cartagena y seleccionamos los pacientes con cultivos positivos para *Salmonella typhi*. A partir de estos resultados estudiamos las historias clínicas correspondientes y encontramos un total de 92 casos de FT en el período comprendido entre el 10 de enero de 1976 y el 31 de diciembre de 1987.

Las muestras de sangre y médula fueron sem-

Dr. Luis M. Buelvas Gutiérrez: Residente 3er. año de Medicina Interna, Universidad de Cartagena. Dr. Fernando García del Risco: Instructor Asociado II, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Cartagena.

Solicitud de separatas al Dr. Luis M. Buelvas.

bradas inicialmente en uno de los siguientes medios: tioglicolato caldo, caldo de tripticasa soya o infusión cerebro-corazón. Posteriormente se repicaron en agar sangre y EMB; 18 a 24 horas más tarde se sometieron a reacciones bioquímicas y micro-ID. Las reacciones de Widal fueron hechas mediante técnicas de aglutinación en placa y tomamos como títulos positivos diluciones de 1/160 o más. Consideramos leucocitosis el recuento de leucocitos mayor de  $10 \times 10^9/L$ ; leucopenia a recuentos menores de  $5 \times 10^9/L$  y cayadema importante cuando los cayados eran mayores o iguales a  $3 \times 10^6/L$ . Entendimos como urianálisis patológico, cualquiera que presentara cilinduria, hematuria, leucocituria, piuria o proteinuria.

## RESULTADOS

**Epidemiología.** La gran mayoría de nuestros pacientes pertenecían a clase socioeconómica baja, predominando la enfermedad en personas jóvenes (Figura 1); tuvimos un ligero predominio del sexo masculino (53.2%) sobre el femenino. De nuestros casos, 41.3% consultaron durante los meses de junio, julio y agosto. En el momento de la consulta, la mayoría de nuestros pacientes se encontraba en la tercera semana de la enfermedad (promedio de días con fiebre 17.9, con un rango que va desde 2 hasta 75 días) y 46.7% había recibido an-

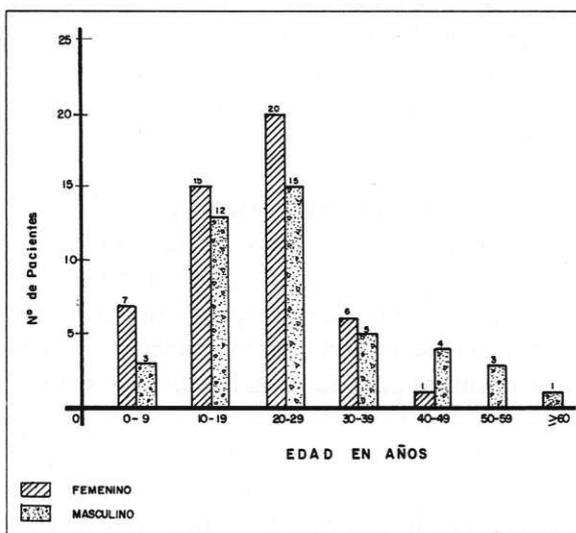


Figura 1. Distribución según edad y sexo.

tibióticos, siendo el más frecuente la ampicilina (79.2%).

**Síntomas.** El cuadro clínico predominante consistió en síndrome febril (100%) acompañado de escalofríos (73%), cefalea (70.6%), astenia (66%), dolor abdominal (65%), diarrea (63%) y vómito (51%). En cuanto a las características de la diarrea encontramos que fue acuosa en 63.4%, sanguinolenta (color rojo o negro) en 17.3%, mucosa en 15.4% y pastosa en 3.8%. Otros síntomas menos frecuentes fueron tos (30.4%), mialgias (24%), epistaxis (3.2%) y estreñimiento (9.7%) (Tabla 1).

**Signos.** Nuestros pacientes cursaron predominantemente con taquicardia relativa (60.8%), siendo excepcional la bradicardia. Encontramos hepatomegalia en 51% de los casos, ictericia en 29.3%, deshidratación en 22%, defensa abdominal en 19.5%. La esplenomegalia y los estudios pulmonares fueron 17 y 15% respectivamente. En 5.4% de los pacientes el signo predominante fue el trastorno de conciencia, 3.2% de los casos presentaron rigidez de nuca y 2% manchas rosadas (Tabla 2).

**Hallazgos de laboratorio.** Cursaron con recuento de leucocitos normal 64% y disminuido 26%, sólo encontramos leucocitosis en 9.8% y

Tabla 1. Frecuencia porcentual de síntomas. Comparación con los otros estudios colombianos.

| Síntomas             | Buelvas García<br>Endemia | Rodríguez Montoya<br>Endemia | Prada Guzmán<br>Epidemia | Aroca Saravía<br>Epidemia |
|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Fiebre               | 100                       | 93                           | 100                      | 100                       |
| Escalofríos          | 73                        |                              | 76                       | 78                        |
| Cefalea              | 70.6                      | 83                           | 76                       | 80                        |
| Astenia              | 66                        |                              | 78                       | 94                        |
| Dolor abdominal      | 65                        | 39                           | 66                       | 53                        |
| Anorexia             | 60                        |                              | 70                       | 90                        |
| Diarrea              | 63                        | 63                           | 94                       | 88                        |
| Vómitos              | 51                        | 63                           | 48                       | 41                        |
| Tos                  | 30.4                      | 20                           | 34                       | 48                        |
| Mialgias             | 24                        |                              | 34                       | 48                        |
| Melenas y enterorra. | 15                        |                              |                          | 9.2                       |
| Constipación         | 9.7                       | 10                           | 4                        | 3                         |
| Epistaxis            | 3.2                       |                              | 18                       | 16                        |

Tabla 2. Frecuencia porcentual de signos. Comparación con los otros estudios colombianos.

| Signos             | Buelvas García | Rodríguez Montoya | Prada Guzmán | Aroca Saravia |
|--------------------|----------------|-------------------|--------------|---------------|
|                    | Endemia        | Endemia           | Epidemia     | Epidemia      |
| Taquicardia        | 60             |                   | 68           | 54            |
| Hepatomegalia      | 51             | 61                | 24           | 17.6          |
| Ictericia          | 29.3           | 37                | 10           | 11.8          |
| Deshidratación     | 22             |                   | 64           | 84            |
| Defensa abdom.     | 19.5           | 39                | 22           | 9.4           |
| Esplenomegalia     | 17             | 41                | 32           | 24.6          |
| Estertores         | 15             |                   | 12           | 14            |
| Trast. de concien. | 5.4            |                   | 2            | 3             |
| Adenopatías        | 5.4            |                   | 16           | 17            |
| Rigidez nuca       | 3.2            | 7                 | 6            | 2.5           |
| Manchas rosadas    | 2              | 2                 | 8            | 2.5           |

cayademia importante en 31.5% de los casos. El 50.7% de los estudios tuvieron recuento de linfocitos normal y 50% presentó recuento de neutrófilos normal. Hallamos linfocitosis en 39% y neutrofilia en 39.1%. Se practicó recuento de plaquetas a 40 pacientes y sólo 35% tuvieron cifras por debajo de 100.000, sin presentar trastornos hemorrágicos.

El urianálisis fue normal en 22.3% de los casos. A 82 pacientes se les practicaron hemocultivos seriados, siendo positivos en 72 de ellos, mientras que de 29 pacientes a quienes se les practicó mielocultivos en 26 (90%) los resultados fueron positi-

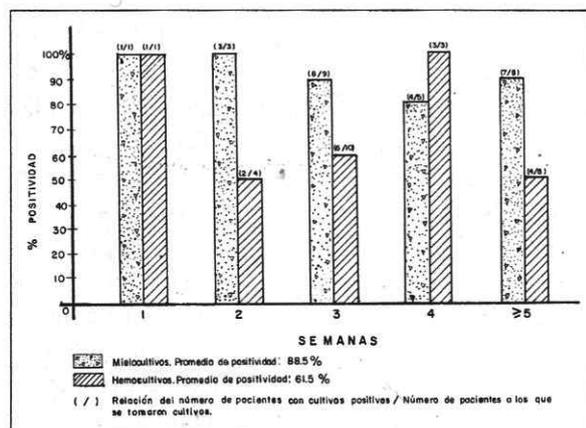


Figura 2. Distribución según la semana en que se tomaron los cultivos. Se incluyen 26 pacientes en quienes se hicieron mielocultivo y hemocultivo.

Tabla 3. Complicaciones de la fiebre tifoidea. Comparación con los otros estudios colombianos.

| Complicaciones            | Buelvas García | Rodríguez Montoya | Prada Guzmán | Aroca Saravia |
|---------------------------|----------------|-------------------|--------------|---------------|
|                           | Endemia        | Endemia           | Epidemia     | Epidemia      |
| Perforación               | 6.5            | 10                | 3.8          | 2.3           |
| Insuficiencia renal aguda | -              | -                 | 2.5          | 5.3           |
| CID                       | -              | -                 | 4.4          | 6             |
| Enterorragia              | 4.3            | -                 | 1.9          | 9.2           |

vos. A 26 pacientes se les practicaron simultáneamente hemo y mielocultivos con una positividad de 61.5% para los primeros y de 88.5% para los segundos.

La Figura 2 nos muestra la distribución de estos 26 pacientes, según la semana en que se les practicaron los cultivos, no encontrando un comportamiento uniforme en el transcurso de dichas semanas.

Se realizaron 147 reacciones de Widal en 80 pacientes (Figura 3), 46.3% fueron positivas para el antígeno O y 58.5% para el antígeno H. En 52 pacientes se repitió esta prueba a los 6.5 días (media), encontrando que al hacer un promedio entre las primeras reacciones de Widal y las de control no hubo diferencias significativas ( $p > 0.10$ ).

**Complicaciones.** La complicación más frecuente fue la perforación intestinal, encontrada en

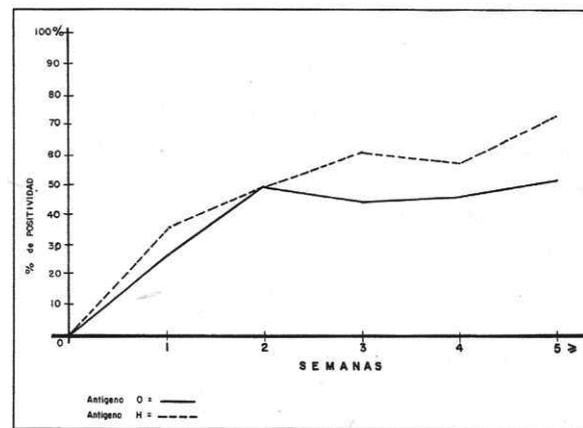


Figura 3. Positividad de las reacciones de Widal según la semana en que fue hecha la prueba.  $\bar{X}$  para Antígeno O = 46%,  $\bar{X}$  para Antígeno H = 58.5%.

seis pacientes (6.5%). La mitad de las perforaciones ocurrieron en la cuarta semana de la enfermedad; un paciente se perforó en la segunda semana (16.6%), otro en la tercera y otro en la séptima semana. Sólo uno de los seis pacientes perforados falleció.

Otras complicaciones fueron: choque séptico (5.4%) con mortalidad de 60%, enterorragia (4.3%), lesiones pleuropulmonares (neumonías, abscesos y/o derrames) en 3.2%, síndrome cerebeloso (1%), y convulsiones (1%). La mortalidad global fue de 5.4%. En la presente revisión no encontramos casos de insuficiencia renal ni de coagulación intravascular diseminada. Cabe anotar que tres pacientes presentaron simultáneamente malaria (dos con *P. vivax* y uno con *P. falciparum*).

**Respuesta al tratamiento.** El tratamiento se hizo con cloranfenicol en 84.7% de los casos administrando dosis de 50 mg/kg/día y usando la vía I. V. si el paciente se encontraba muy tóxico o con intolerancia gástrica; esta dosis se disminuyó a 25 mg/kg/día después de permanecer afebril durante por lo menos 48 horas. Los pacientes se tornaron afebriles uno a siete días después de iniciada la droga. El 13% de los pacientes fue tratado con ampicilina a dosis promedio de 4 a 8 mg/día/ vía I.V. Dos pacientes recibieron trimetoprim-sulfa a dosis de 320/1600 mg día durante 14 días y evolucionaron satisfactoriamente.

No fue posible documentar con precisión el cumplimiento del tratamiento durante el periodo ambulatorio. No se presentaron recaídas.

#### DISCUSION

Para el presente trabajo sólo se recolectaron 92 pacientes documentados bacteriológicamente. Constituye éste el estudio más grande de los publicados en nuestro país, teniendo en cuenta que de los otros tres estudios publicados sobre el tema (7-9) el que tiene un mayor número de casos comprobados por cultivos es el de Prada y Guzmán con 50 casos (7).

Es sorprendente que a pesar de ser esta enfermedad predominantemente endémica en nuestro país, sólo el estudio de Rodríguez, Montoya y Cols.

(9) trata sobre esta forma de presentación, mientras el de Aroca, Saravia y Cols (8), al igual que el de Prada y Guzmán (7), se refieren a epidemias en bases militares del país. Es de esperarse que el comportamiento y la evolución de la enfermedad durante una epidemia puede diferir de lo encontrado en las áreas endémicas; de ahí la importancia de tener en cuenta estos aspectos al analizarlos diferentes estudios.

En cuanto a la edad y sexo, no encontramos diferencias significativas con las informadas en la literatura mundial. La mayor incidencia en los meses de junio, julio y agosto probablemente se relaciona con la llegada de las lluvias. La mayoría de nuestros pacientes consultaron durante la tercera semana de la enfermedad (17.9 días) con un rango que va desde 2 hasta 75 días, lo cual demuestra que puede presentarse como un síndrome febril prolongado y se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de éste. La demora en la consulta hace suponer que el curso de la enfermedad es más insidioso que el observado durante epidemias en bases militares, donde la consulta médica se hace más oportuna.

Es sorprendente la alta incidencia de tratamientos parciales o de automedicación con antibióticos (46.7%) antes de ingresar al hospital, en especial ampicilina, lo cual es de capital importancia en el momento de elegir el tratamiento.

En la Tabla 1 observamos que las formas epidémicas de la enfermedad cursan con mayor frecuencia de diarrea que las formas endémicas. ( $p > 0.002$ ), al igual que la epistaxis. Debemos recalcar, además, la mayor frecuencia de hepatomegalia e ictericia en las formas endémicas que en las epidémicas ( $p < 0.002$ ), mientras que en estas últimas es mayor la deshidratación (Tabla 2).

Tradicionalmente se ha descrito disociación entre pulso y temperatura (con tendencia a la bradicardia) en la mayoría de los pacientes, pero nosotros encontramos una mayor tendencia a la taquicardia relativa. Debido a que en 5.4% de nuestros pacientes el cuadro clínico predominante fue de trastorno en el estado de conciencia (estupor, coma, etc.), debemos tener en cuenta esta enfermedad en todo síndrome febril que se acompañe

de este tipo de alteraciones del sistema nervioso central (10,11).

Podemos decir que el cuadro hemático en la gran mayoría de nuestros pacientes mostró recuento de leucocitos normal o disminuido, con desviación a la izquierda o sin ella. No es tan frecuente la clásica descripción del predominio de linfocitos; por el contrario, si tenemos un paciente con cuadro febril, en estado tóxico y el diferencial nos muestra una desviación a la izquierda sin leucocitosis absoluta en un área endémica, estamos en la obligación de pensar y descartar la F.T.

Las alteraciones en el parcial de orina fueron un hecho relativamente frecuente (22.3%) siendo causa de errores diagnósticos. A dos pacientes se les había dado de alta del servicio de urgencias con diagnóstico de infección urinaria, antes de reingresar y hacerles el diagnóstico correcto.

El mielocultivo constituye hoy en día el método más útil para el diagnóstico de la enfermedad. Esto se debe en parte al hecho comprobado de que no se negativiza tan rápidamente con el uso de antibióticos, como el hemocultivo (12). Nosotros encontramos que en 26 pacientes a los que se les practicó hemo y mielocultivo, 37,5% de los que tenían hemocultivos positivos habían recibido antibióticos previos, mientras que igual cosa habían hecho 52% de los que tenían mielocultivos positivos; esto constituye una diferencia significativa ( $p < 0.005$ ) que apoya el concepto expuesto arriba.

Este último aspecto es de suma importancia en nuestro medio ya que un gran porcentaje de nuestros pacientes han recibido antibióticos antes de la consulta. El mielocultivo además resulta ser el método más económico en el diagnóstico bacteriológico de F.T. en centros de escasos recursos económicos, si tenemos en cuenta que para su realización sólo necesitamos un frasco de medio de cultivo, mientras que para los hemocultivos, que son menos sensibles, debemos usar varios frascos.

Aunque no existen en Colombia estudios que definan los valores de la reacción de Widal en la población normal, hemos aceptado como valores positivos los encontrados en otras regiones, que son de 1/160 o más (11, 12). Tomando este valor encontramos que durante la primera semana de la

enfermedad la frecuencia de positividad es baja, para aumentar en la segunda semana y tener luego un comportamiento más homogéneo. Haciendo un promedio de todas estas pruebas, vemos que la sensibilidad es escasa (46.3% para el antígeno O y 58.5% para el H). A 52 pacientes fue posible hacerles dos o más reacciones de Widal y al hacer un promedio entre las primeras pruebas y compararlo con el obtenido de la segunda prueba hecho en promedio 6.5 días después, vemos que no es tan frecuente el viraje hacia la positividad tradicionalmente descrito ( $p > 0.10$ ).

Nuestros resultados reafirman el concepto que la reacción de Widal (descrita en 1896) tiene muy poca sensibilidad y si a esto le sumamos su baja especificidad (13,14) podemos entender las limitaciones que le han hecho perder valor en el diagnóstico de la F.T. Una situación totalmente opuesta está sucediendo con otras pruebas serológicas como la hemoaglutinación, ELISA, fijación en superficie y floculación-aglutinación en capilar, que han resultado ser altamente específicas (85 a 100%) y sensibles (70 a 90%), además de rápidas y de bajo costo, hechos éstos que las hacen muy prometedoras (3, 14-16).

En cuanto a las complicaciones debemos tener en cuenta la perforación en todo paciente con F.T. y recuentos leucocitarios normales o bajos que súbitamente nos hace un viraje hacia la leucocitosis. Este hallazgo se encontró en 84.4% de los casos que se perforaron.

Si comparamos las complicaciones presentadas en los diferentes estudios colombianos (Tabla 3) vemos que en las formas endémicas hay una mayor incidencia de complicaciones características de la segunda o tercera semana de la enfermedad (principalmente la perforación), mientras que las epidémicas cursan con complicaciones que se relacionan con una evolución más rápida y agresiva como son la insuficiencia renal y la C.I.D.

En cuanto al tratamiento definitivamente el clozamfenicol es una droga muy efectiva en el manejo de esta enfermedad y estamos de acuerdo en que sigue siendo la droga de primera elección. Sin embargo, recientemente han inundado el comercio drogas mucho menos tóxicas y mejor tolera-

das. Se trata de las quinolonas y las cefalosporinas de tercera generación (14,17). Las quinolonas han demostrado *in vitro* una alta eficacia (14, 18-21). Algunos estudios *in vivo* (14,22-26) han sugerido que en un futuro no muy lejano, probablemente este grupo de drogas reemplace al cloramfenicol como droga de primera elección en el tratamiento de la fiebre tifoidea, pero aún faltan estudios a gran escala que nos confirmen esta hipótesis.

#### SUMMARY

Ninety two patients seen at the University Hospital of Cartagena between January, 1976 and December, 1987 with well documented bacteriologic diagnosis of typhoid fever were reviewed and are the subject of this report. Epidemiologic characteristics, clinical symptoms and signs, as well as laboratory findings and treatment are described and discussed. Significant difference between the epidemic and the endemic form of the disease was found. Finally, new serologic methods and treatments are discussed.

#### REFERENCIAS

1. **Netter FH.** The Ciba Collection of Medical Illustrations. Digestive System. Tomo III, parte 2 Ciba-Geigy Corporation, Ardsley, N.Y.; 1982:149-151.
2. **Edelman R, Levine MM.** Summary of an International workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis* 1986; **8**:329-349.
3. **Alvarado Alemán F, González Quijano M, Díez Lincon A, Salinas Aranda E, et al.** Serología de la fiebre tifoidea en niños. La floculación-aglutinación en capilar. Su especificidad en una población asintomática y su utilidad en un servicio de urgencias pediátricas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; **46**:5-10.
4. **Stuart BM, Pullen RL.** Typhoid Clinical analysis of 360 cases. *Arch Intern Med* 1946; **78**:629.
5. **Walker W.** The Aberdeen typhoid outbreak of 1964. *Scott Med J* 1985; **10**:466.
6. **Hoffman TA, Ruiz CJ, Counts GW, et al.** Waterborne typhoid fever in Dade County Florida: Clinical and therapeutic evaluation of 105 bacteremic patients. *Am J Med* 1975; **59**:481.
7. **Prada G, Guzmán M.** Fiebre Tifoidea. Estudio de tres brotes epidémicos. *Acta Med Colomb* 1982; **7**(2):81-91.
8. **Aroca G, Saravia D, Gómez y Villanueva A.** Fiebre tifoidea epidémica. Análisis de 130 casos. *Salud Uninorte Barranquilla (Col.)* 1984; **1** (1): 29-38.
9. **Rodríguez R, Montoya F, Betancur J, Ossio O.** Fiebre Tifoidea en el Hospital Universitario San Vicente de Paul 1976-1979. *Acta Med Colomb* 1981; **6**(1): 9-15.
10. **Osuntokun BO, Bademosi O, Oqumreni K, Wright SG.** Neuropsychiatry manifestations of typhoid fever in 959 patients. *Arch Neurol* 1972; **27**:7-13.
11. **Hook WE.** Salmonella species (including typhoid fever) In: Mondell GL, Douglas Jr. RG, Bennett JE, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 2nd ed. New York: John Wiley and Sons 1985:1256-69.
12. **Gilman RH, Terminel M, Levin MM, et al.** Relative efficacy of blood urine, rectal swab, bonemarrow and rose-spot cultures for recovery of Salmonella typhi in typhoid fever. *Lancet* 1975; **1**:1211.
13. **Vásquez GA, Proaño SW, Guderian RH.** Evaluación de las aglutinaciones febriles en Salmonelosis. *Rev Fac Cienc Med Univ Cent Ecuador* 1985; **10**:21-7.
14. **Gollberg MB, Rubin RH.** The spectrum of Salmonella infection. *Infect Dis Clinics of North America* 1988; **2** (3): 571-95.
15. **Alvarado FJ, Ruiz Castañeda M, Kumate J.** Prueba de floculación-aglutinación en capilar en el diagnóstico serológico de fiebre tifoidea en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1987.
16. **Appassakij H, Bunchuin N, Sarasombath S, et al.** Inzyme linked immunosorbent assay for detection of Salmonella typhi protein antigen. *J Clin Microbiol* 1987; **25**:273.
17. **Bryan JP, Rocha II, Sheld WM.** Problems in Salmonellosis: Ratronele for clinical trial with newer beta lactam agents and quinolones. *Rev Infect Dis* 1986; **8**:189.
18. **Felmingham D, O'Hare MD, Dobbins MJ, Wallra, Williams AH, et al.** Comparative in vitro studies with 4 quinolone antimicrobial drugs in experimental clinical research 1985; **11**: 317-29.
19. **Venhoof R, Hubrechts JM, Roebben E, Nyssen HJ, et al.** The comparative activity of pefloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and other antimicrobial agents against enteropathogenic microorganisms. *Infection* 1986; **14**: 294-98.
20. **King A, Shannon K, Phillips I.** The in vitro activities of enoxacin and ofloxacin compared with that of ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1985; **15**:551-8.
21. **Neu HC, Labthavikul P.** Antibacterial activity of amifloxacin (WIN 49, 375) a new quinolone agent. *Diag Microbiol Infect Dis* 1985; **3**:469-78.
22. **Eykyn SJ, Williams H.** Treatment of multiresistant Salmonella typhi with oral ciprofloxacin. *Lancet* 1987; **2**:1407-8.
23. **Ramírez CA, Bran JL, Mejía CR, García JF.** Clinical efficacy of ciprofloxacin in typhoid fever. In Neu HC & Weuta H (eds). *Inst International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen* 1985. *Excepta Medica Amsterdam* 1986: 365-69.
24. **De León Cano MA.** Eficacia de la ciprofloxacina en la fiebre tifoidea, comparada con cloramfenicol y sulfametoxazol/trimetoprim. En: Arango C, *Ciprofloxacina, una nueva era de antibióticos*. Ed. Bayer España 1988:151-9.
25. **García JF, Mejía CR, Ramírez C, Bran JL.** Clinical efficacy of ciprofloxacin in typhoid fever. *International Ciprofloxacin Workshop Leverkusen* 1985:365-9.
26. **Limaon BM.** Efficacy and safety of ciprofloxacin in uncomplicated typhoid fever. *International Ciprofloxacin Workshop Leverkusen* 1985: 362-4.