

LA HEPATTIS TIFICA

INDISCUTIBLE MANIFESTACION
DEL COMPROMISO HEPATICO SIEMPRE
PRESENTE EN EL CURSO DE LA FIEBRE
TIFOIDEA. LA HISTOPATOLOGIA COMO
TESTIMONIO INAPELABLE

DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

EDUARDO
LUNA
YEPES

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

Tratando de evidenciar el tipo, el grado y la frecuencia del compromiso que el hígado acusa en los pacientes con **Fiebre Tifoidea** (FT), realizamos estudios histopatológicos de muestras obtenidas por punción biopsia hepática (PBH) en 11 pacientes: siete hombres y cuatro mujeres comprendidos entre los veintiuno y cuarenta y seis años. Todos ellos, menos uno fueron cultivo positivos para *S.typhi* (hemo y/o mielo cultivos). Diez de ellos ingresaron con el diagnóstico de Fiebre Entérica y uno con el de FOAD.

La punción biopsia se realizó entre los seis y los cuarenta y cinco días de evolución de la enfermedad clínica y entre los dos y los catorce días luego de haberse iniciado el tratamiento antibacteriano.

Ocho de los once pacientes presentaron las características histopatológicas de Hepatitis Tífica (HT) es decir el 72,72% y tres el 27,27% las de Hepatitis reactiva inespecífica (HRI).

Postulamos que el compromiso hepático siempre está presente en los pacientes tíficos, que la Hepatitis Tífica lejos de ser una rara complicación en el curso de la Fiebre Tifoidea constituye una casi constante o al menos una muy frecuente manifestación de la enfermedad y que el estudio histopatológico del hígado es, en los pacientes tíficos, testimonio inapelable del impacto que la tifoidea ejerce en dicha viscera.

PALABRAS CLAVE:

Hepatitis tífica. Fiebre tifoidea. Fiebre entérica. Fiebre de origen a determinar (FOAD). Hepatitis reactiva inespecífica (HRI). Nódulo tifoideo. Punción Biopsia Hepática. Histopatología del hígado. Mielocultivo. Hemocultivo.

INTRODUCCION

Al estudiar el cuadro clínico y analítico de ciento cincuenta y siete tifoideos (hemo y/o mielocultivo positivos)¹ creímos encontrar tan sólo once pacientes (7.0%) con la complicación de la HEPATITIS TIFICA, a pesar de que las transaminasas (AST y ALT) estaban elevadas en un 89.4% y un 88.6% respectivamente; la DHL en el 96.1%, la Fosfatasa Alcalina en el 61.5%, la Bilirrubinemia en el 28.8% y la TP y TPT en el 37.2% y en el 15.7% respectivamente.

En el grupo mencionado de pacientes se observaron manifestaciones clínicas digestivas hasta en un número de 78 de los 157, equivalentes a un 49.6%.

El diagnóstico de la Hepatitis Tífica en los 11 pacientes sólo se basó en la confluencia en un mismo paciente de datos clínicos y analíticos tales como: HEPATOMEGALIA DOLOROSA, ICTERICIA CLINICA Y QUIMICA, TRANSAMINASAS SERICAS BASTANTE ELEVADAS, ELEVACION DE LA FOSFATASA ALCALINA Y PROLONGACION TANTO DEL TP COMO DEL TTP. No realizamos ninguna verificación histopatológica. (Véanse Tablas Nº 1, Nº2 y Nº 3 bis).

TABLA Nº 1

**COMPROMISO HEPATOBILIAR EN LA FIEBRE TIFOIDEA
ANALISIS DE 157 CASOS CULTIVO POSITIVOS
(HEMO Y/O MIELO)
HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARIN"
QUITO, 1987-1989**

SEXO	Nº DE PACIENTES	PORCENTAJES
Hombres	186	67,51%
Mujeres	51	32,42%

Entonces decidimos observar la histopatología del hígado en pacientes con Fiebre Entérica (FE), posibles tíficos, en distintos momentos de la evolución de su enfermedad, sin considerar el

TABLA Nº 2

**DISTRIBUCION POR EDADES 157 TIFICOS
CULTIVO POSITIVO**

EDAD	Nº DE PACIENTES	PORCENTAJES
DE 19	6	3.82
20 a 29	74	48.13
30 a 39	55	35.03
40 a 49	13	8.19
50 a 59	4	2.54
60 a 69	4	2.54
70	1	0.63
DE 20 a 39	129	82.16

tiempo transcurrido desde que iniciaron la terapia antibacteriana, ni tomar en cuenta la positividad o no de sus cultivos ni la presencia o ausencia de síntomas o signos clínicos o pruebas funcionales de laboratorio que pudieran indicar la existencia de compromiso hepático.

Estimuló el proceso de nuestra investigación ya iniciada el conocimiento que luego tuvimos de los resultados de trabajos similares realizados en otras latitudes por Kumar et al (1.989).², Erman et al (1.989).³, Arif et al (1.990).⁴ y Khosla et al (1.990).⁵, entre otros.

Pero fue el trabajo de Erman el que más nos entusiasmó habiendo tratado de interesar al profesor Nicolás Vivar del Hospital Carlos Andrade Marín a fin de que compruebe los hallazgos de las observaciones de los rusos encontrando con el microscopio electrónico los cambios ultraestructurales que Erman y sus colaboradores describieron en 10 pacientes tíficos en quienes realizaron biopsias hepáticas tomadas unas en el pleno desarrollo de la enfermedad y otras durante la convalecencia. Dichas observaciones nos hablan de cambios distróficos y necrobióticos juntamente con necrosis celular focal tanto de los hepatocitos como de las células endoteliales y de las de Kupffer que recubren los sinusoides; también comprobaron que los sistemas sintetizadores de proteínas y las mitocondrias se destruían precozmente y localizaron a los bacilos de Eberth en los hepatocitos, en las células endoteliales y en las de Kupffer.

TABLA Nº 3
MANIFESTACIONES CLINICAS
DIGESTIVAS 157 TIFICOS
CULTIVO POSITIVOS

SIGNOS-SINTOMAS	# PCTES.	%
1. Malestar Abdominal	78	49,6
2. Anorexia	72	45,8
3. Diarrea	72	45,8
4. Náusea	67	42,6
5. Lengua Saburral	59	37,5
6. Borborigmos	56	35,6
7. Dolor Abdominal difuso	56	35,6
8. Estrenimiento	49	31,2
9. Faringitis	46	29,2
10. Odinofagia	46	29,2
11. Vómito	30	19,7
12. Hepatomegalia	28	17,8
13. Ictericia	26	16,5
14. Puno Percusión Hepática (+)	20	12,6
15. Dolor Vesicular	10	6,3
16. Ascitis	1	0,6
17. "Equimosis"	1	0,6

Ha sido la Doctora Rosa Guerrero distinguida patóloga del HCAM quien con gran afán y solvencia técnica ha estudiado todas y cada una de las biopsias mostrándonos la presencia o no de los cambios citohistopatológicos que buscábamos.

MATERIALES Y METODOS

De Mayo 1º a Diciembre 31 de 1.991 ingresaron con el diagnóstico de Fiebre Entérica (FE) de posible origen salmonelósico, al Servicio de Medicina Interna General del HCAM., treinta y dos (32) pacientes de los cuales solamente once (11) consintieron en sujetarse a punción biopsia hepática.

De los once (11) pacientes biopsiados, siete (7) fueron hombres y cuatro (4) mujeres. Estuvieron comprendidos entre los veinte y uno (21) y los cuarenta y seis (46) años de edad.

La biopsia se realizó indistintamente sin seleccionar a los candidatos por su sexo o por su edad. Si bien es cierto que todos

TABLA N° 3 bis
MANIFESTACIONES DE LABORATORIO Y
GABINETE REFERENTES A PATOLOGIA
HEPATO-BILIAR.

157 TIFICOS CULTIVO POSITIVOS

PRUEBA	CASOS POSITIVOS	PORCENTAJE
1. SGOT (AST)	102/114	89,4
2. SGPT (ALT)	101/114	88,6
3. DHL	99/103	96,1
4. FOSFATASA ALCALINA	8/13	61,5
5. BILIRRUBINEMIA 3mg. A expensas de la B.C.	26/90	28,8
6. BILIRRUBINA	26/147	17,6
7. T.P. (PROLONGADO)	19/51	37,2
8. T.T.P. (PROLONGADO)	6/38	15,7
9. ECO (POSITIVO)	20/31	64,0

NOTA: Muchas de las pruebas fueron solicitadas de acuerdo al cuadro clínico y realizadas conforme a las posibilidades circunstanciales del laboratorio clínico del hospital cuando fueron indicadas.

ellos presentaban un cuadro clínico de FIEBRE ENTERICA y que por sus antecedentes epidemiológicos podía suponerse era debido a infección por *S.typhi* u otras salmonelas, no se tomaron en cuenta ni los días de evolución de la enfermedad ni el tiempo que habían estado recibiendo medicación antibacteriana, ni la presencia o no de datos clínicos o de laboratorio que pudieran sugerir la existencia de compromiso hepático. Tampoco fue determinante en la decisión de realizar la biopsia el hecho de contar o no con el resultado positivo o negativo de los mielo o hemocultivos que fueron realizados, ambos, en los once (11) pacientes con características clínicas de FE que lo permitieron.

Conviene se destaquen los siguientes puntos: muchos de los pacientes ya acceden al servicio de hospitalización habiendo recibido medicación antibacteriana habitualmente indicada en casos de tifoidea. Es política que mantiene el Servicio de Medicina Interna General en el manejo de los pacientes de quienes, en bases clínicas y epidemiológicas, se sospecha adolecen de FT, obtener las muestras de sangre y aspirado medular con el fin de que sean cultivados e

iniciar el tratamiento antibacteriano sin esperar la comprobación bacteriológica la cual es positiva en un alto porcentaje de casos. Si los cultivos son negativos y la respuesta al tratamiento es adecuada, se lo completa por catorce días. El antibacteriano mas frecuentemente utilizado es el Cloranfenicol y la defervescencia suele acontecer alrededor de los cinco o seis días de iniciado el tratamiento.

Si no hay respuesta a la terapia instituida, en un tiempo prudencial, y aparecen otros síntomas que orienten hacia otras etiologías, se suspende el tratamiento iniciado y se buscan otras alternativas diagnósticas hasta arribar a uno preciso, habitualmente obtenido. En caso contrario en las pocas instancias en que no es posible determinar un diagnóstico preciso y si la enfermedad febril ha sobrepasado los veinte y un (21) días se le cataloga al problema como un FOAD, sin por ello discontinuar el proceso de observación y diagnóstico y el terapéutico sintomático si es menester.

La BIOPSIA HEPATICA procede cuando el paciente la ha aceptado y siempre y cuando no esté contraindicada por circunstancias tales como diátesis hemorrágicas, tiempo de protrombina prolongado no corregible con medidas terapéuticas, etc.

Las biopsias se realizan previo toilette del campo, anestesia de la piel y de los tejidos suprayacentes al área hepática escogida para la punción, con Xylocaina al 2% sin Epinefrina utilizando las agujas de Menghine o la Hepafix de la casa Braun. Las muestras obtenidas son transportadas fijadas en solución de Formol al 10% y luego procesadas, utilizando la tinción de Hematoxilina-eosina.

Cuando el espécimen va a ser examinado en microscopio electrónico se prescinde de la fijación en Formol.

Antes de embarcarnos en la investigación conversamos con la Dra. Rosa Guerrero, patóloga especializada en patología digestiva, y anticipamos los hallazgos que podrían presentarse en el estudio de biopsias hepáticas de pacientes tíficos. Ella conocería de los cuadros clínico y analítico de los presuntos o reales tíficos.

Sus informes seguirían un esquema descriptivo que luego nos permitía precisar los cambios citohistopatológicos encontrados con el microscopio de luz y se dignaba permitir revisáramos conjuntamente los cortes histológicos a fin de que nosotros pudiésemos verificar los hallazgos patológicos.

RESULTADOS

1.- De los once pacientes estudiados su distribución por sexo fue la siguiente:

HOMBRES	7	63.6%
MUJERES	4	36.3%

Todos eran ecuatorianos mestizos, residentes en Quito y que habían permanecido en la ciudad los días anteriores a su ingreso excepto uno que transitoriamente estuvo en la ciudad de Nueva York, donde se le presentó un proceso febril; fue hospitalizado y diagnosticado de una virosis no determinada. Al ser dado de alta se le prescribió Aspirina. (Caso N° 7)

2.- Estaban comprendidos entre los 21 y los 46 años

EDAD MEDIA: 26 años.

3.- La biopsia hepática se realizó entre los 6 y 45 días de evolución de la enfermedad (término medio 19 días) y entre los 2 y los 14 días de haber estado recibiendo tratamiento con Cloranfenicol. (Término medio 7,3 días). Véase Tabla N° 4.

4.- Todos estuvieron febriles y presentaron otros signos y síntomas en diversa proporción hasta antes del momento de realizar la

ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INVESTIGACIONES INTEGRAL

TABLA N° 4

ESTUDIO DE 11 PACIENTES TÍPICOS: 10 CULTIVO POSITIVOS
AÑO 1.991
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
HOSPITAL "CARLOS ANDRADE MARIN" (IESS) Quito.

DATOS GENERALES											
PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Sexo	M	M	F	F	F	M	M	F	M	M	M
Edad (años)	28	21	46	27	25	26	37	23	27	25	23
Días de Evolución hasta Biopsia	22	15	21	11	12	17	45	21	22	6	18
Días de Tratamiento hasta Biopsia	14	7	13	6	4	10	2	8	7	7	3

TABLA Nº 5
HEPATITIS ESTUDIO EN 11 PACIENTES TÍFICOS:
10 CULTIVOS POSITIVOS SIGNOS Y SINTOMAS
DESTACADOS Y ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	%
FIEBRE, ESCALOFRIO, MALESTAR GENERAL	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11 = 100%
Cefalea	x	x	x		x	x			x	x		7 = 63.63
Estado Tifoso	x		x		x	x			x			5 = 45.45
Hiporexia		x	x	x	x		x	x	x	x		8 = 72.72
Náusea			x	x	x	x	x	x	x			7 = 63.63
Vómito			x		x							2 = 18.18
Ictericia					x		x					2 = 18.18
Puno percusión												
Hepática dolorosa					x		x					2 = 18.18
Esplenomegalia			x									1 = 9.09
Enterorragia	x			x								2 = 18.18
Pérdida de peso marcada							x					1 = 9.09
Hepatitis HBV							x					1 = 9.09
Malaria												
Absceso Hepático												
Amebiano												

x = Signos y/o Síntomas Positivos

biopsia hepática. Sólo 2 (18.18%) estuvieron ictericos y tenían hepatomegalia dolorosa. Véanse Tablas Nº 5 y Nº 8.

5.- Sólo uno de los pacientes (el Nº 7) había sufrido de hepatitis HBV. Ni él ni los otros diez pacientes habían adolecido de otro tipo de hepatitis, de malaria, o de abscesos hepático amebiano. Véase Tabla Nº 5.

6.- En todos se realizaron hemo y mielocultivos resultando solamente uno de ellos (el paciente Nº 2) negativo a ambos procedimientos. (9.09%).

El hemocultivo fue positivo en tres pacientes (27.27%) y el mielocultivo en diez (90.90%). Siete resultaron sólo mielocultivo positivos. Desde luego los tres hemocultivo positivos también lo fueron para el mielo. Ninguno fue positivo sólo para el hemocultivo. Véase Tabla Nº 6.

TABLA Nº 6
HEPATITIS TIFICA ESTUDIO EN 11 PACIENTES TIFICOS:
10 CULTIVO POSITIVOS
HEMO Y/O MIELO CULTIVOS

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	%
Hemocultivo Positivo						x		x			x	3 = 27.27
Mielocultivo Positivo	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	10 = 90.90

**FRECUENCIA, DISTRIBUCION Y PORCENTAJE
DE HEMO Y MIELOCULTIVOS**

HEMOCULTIVOS POSITIVOS	3	=	27.27
MIELOCULTIVOS POSITIVOS	10	=	90.90
HEMOCULTIVOS NEGATIVOS	8	=	72.72
MIELOCULTIVOS NEGATIVOS	1	=	9.09
HEMO MIELOCULTIVOS POSITIVOS	3	=	27.27
HEMOMIELOCULTIVOS NEGATIVOS	5	=	9.09
SOLO HEMOCULTIVO POSITIVO	0	=	0
SOLO MIELOCUTIVO POSITIVO	7	=	63.63

7.- Las pruebas funcionales hepáticas, excepto las transaminasemias que fueron determinadas en todos los pacientes, no se realizaron en todos ellos y dieron resultados variables.

Véanse Tablas Nº 7 y Nº 8.

8.- Las biopsias se llevaron a cabo sin complicación alguna, en los once pacientes.

9.- Se describieron hasta 11 alteraciones cito o histológicas, habiéndose encontrado cuatro pacientes que ostentaban tan sólo cuatro de ellas; en tres se observaron cinco; en uno se apreciaron seis; en otro siete y en dos de los pacientes, ocho.

10.- El diagnóstico histopatológico de **HEPATITIS TIFICA** se dió basado en la estricta presencia de **necrosis hepatocítica focal** y de **nódulos tifoideos** que fueron encontrados en **ocho pacientes**, (72.72%) habiéndose hallado también en uno de

TABLA Nº 7
HEPATITIS TIFICA ESTUDIO EN 11 PACIENTES TIFICOS:
10 CULTIVOS POSITIVOS
PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS Y OTROS EXAMENES

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	%
AST	60	76	174	39	542	51	144	84	189	167	92	10 = 90,9
ALT	80	62	238	67	326	181	160	62	412	147	176	11 = 100
Deshidrogenasa Láctica	NR	438	1.136	NR	2447	NR	NR	551	1294	500	NR	6/ 6= 100
Bilirrubinemia Total		1.0	0,96		4,0	1,2	2,6	0,31	0,5		1,3	
Bilirrubinemia Directa	NR	0.17	0.22	NR	3.0	0.4	0.5	0.01	0.1	NR	0.3	2/8 = 25
Fosfatasa Alcalina	NR	NR	113	NR	334	90	272	NR	NR	481	103	3/6 =50
Gama Glutamil Transpeptidasa	NR	NR	476	NR	74	90	669	167	198	NR	NR	6/6 = 100
Tiempo de Protrombina	NR	10*	12,5	10,4	13,7	13,5	145	12,4	12,4	NR	12,3	7/9 = 77,7
Tiempo Parcial de Trombo Plastina	NR	NR	27,6	30,4	40,0	34,5	NR	NR	NR	NR	NR	1/4 = 25
Marcadores Hepatitis H.B.V.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NEG	NR	NR	NR	NR	-----
Elisa-Western Blot H.I.V.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NEG	NR	NR	NR	NR	-----

N.R. = EXAMEN NO REALIZADO

ellos (paciente Nº 1) **células epiteloides** en los nódulos descritos.

Desde luego también estuvieron presentes en muchos de ellos cambios citológicos tales como **balonización de los hepatocitos** con cambios celulares reactivos, **hepatocitos binucleados** como manifestación de cambios regenerativos, **colestasis intracitoplasmática**, **células de kupffer prominentes**, **proliferadas**, **hiperplásicas**, **esteatosis**, **leve microvesicular**, **sinusoides dilatados congestivos**, **discreto infiltrado linfocitario** en los espacios porta y **congestión centrolobulillar**.

TABLA Nº 8
HEPATITIS TIFICA: ESTUDIO EN 11 PACIENTES TIFICOS
(10 CULTIVO POSITIVOS)
SINTOMAS Y SIGNOS DESTACADOS EN ORDEN
DESCENDENTE DE FRECUENCIA

SINTOMA-SIGNO	Nº PACIENTES	%
1. Fiebre	11	100
2. Escalofrío	11	100
3. Malestar General	11	100
4. Hiporexia	8	72,72
5. Cefalea	7	63,63
6. Náusea	7	63,63
7. Estado Tifoso	5	45,45
8. Vómito	2	18,18
9. Enterorragia	2	18,18
10. Ictericia	2	18,18
11. Hígado Doloroso (Puno Percusión)	2	18,18
12. Esplenomegalia	1	9,09
13. Pérdida marcada de peso	1	9,09

11.- Los **tres pacientes** restantes tuvieron el diagnóstico histopatológico de **Hepatitis Reactiva**. Su acubiopsias no mostraron ni necrosis hepatocelular focal ni la presencia de nódulos tifoideos, pero sí cuatro o cinco de los cambios morfológicos ya mencionados. Véase Tabla Nº 10.

12.- Es notorio que el paciente Nº 2 (hemo y mielocultivo negativos) tuvo las características histopatológicas de hepatitis tífica. También su cuadro clínico correspondió a una fiebre entérica, tuvo antecedentes epidemiológicos propios de la FT y respondió al tratamiento con Cloranfenicol.

TABLA Nº 9
HEPATITIS TIFICA: ESTUDIO EN 11 PACIENTES TIFICOS
(10 CULTIVO POSITIVOS)
PRUEBAS FUNCIONALES HEPATICAS: CIFRAS ELEVADAS

TIPOS DE PRUEBA	Nº POSITIVOS	%	VALORES NORMALES
AST (11)	10	90,90	5-40 IU/L
ALT (11)	11	100	7-53 IU
DHL (6)	6	100	90-250 IU
FOSF. ALCALINA (6)	3	50	45-125 IU
BIL. TOTAL (8)	2	25	0,25-1,5 mg
G.G.T. (6)	6	100	7-50 U/L
TP (9)	7	77,77	11-14 seg.
TPT (4)	1	25	22-36

(*) El número de pacientes en quienes se realizó la prueba

- 13.- De los once pacientes solamente en dos (en el Nº 5 y el Nº 7) se pudo diagnosticar clínicamente hepatitis tífica por su ictericia, hepatomegalia dolorosa e hiperbilirrubinemia con (acentuada el primero y moderada el segundo) elevación de las transaminasas. En el primero, el diagnóstico histopatológico coincidió con el clínico, más no en el segundo, que fue diagnosticado de adolecer de una hepatitis reactiva.
- 14.- Los ocho pacientes con hepatitis tífica ostentaban entre cuatro y ocho cambios citohistopatológicos.
- 15.- La hepatitis tífica fue diagnosticada histopatológicamente en biopsias tomadas entre los 6 y 22 días de evolución de la enfermedad (término medio 15,25 días) y entre los 3 y los 14 posteriores a la iniciación de la terapia antimicrobiana (término medio 8 días), mientras que la hepatitis reactiva se diagnosticó en biopsia tomadas entre los 21 y 45 días de evolución del proceso patológico, término medio (29, 33 días) y entre los 2 y 8 días posteriores a la iniciación de la terapia antimicrobiana (término medio 5, 66 días post-terapia).

TABLA N° 10
HEPATITIS TIFICA ESTUDIO EN 11 PACIENTES TIFICOS:
10 CULTIVO POSITIVOS
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS

PACIENTES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	# = %
1. Arquitectura Lobulillar Conservada	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11 = 100
2. Necrosis Hepatocelular Focal	x	x	x	x	x	x				x	x	8 = 72,7
3. Balonización de Hepatocitos con cambios reactivos	x	x	x	x			x	x	x	x	x	9 = 81,8
4. Cambios degenerativos (Hepatocitos Binucleados)				x			x	x	x	x	x	6 = 54,5
5. Colestasis Intracito Plasmatica			x				x	x	x	x	x	6 = 54,5
6. Nódulos Tifoideos (Linfocitos Macrófagos) Dist. Aleatoria	x	x	x	x	x	x				x	x	8 = 72,72
7. Células Kupffer prominentes Proliferadas-Hiperplásicas				x	x	x			x	x	x	6 = 54,5
8. Células Epiteliodes en nódulos	x											1 = 9,09
9. Esteatosis Leve Microvesicular						x				x		2 = 18,18
10. Sinusoides Congestivos dilatados	x	x		x	x			x	x	x	x	8 = 72,7
11. E. Porta: Discreto Infiltrado Linfocitario		x			x	x	x					4 = 36,36
12. Congestión Centrolobulilla				x							x	2 = 18,18
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO												
a) Hepatitis tífica	x	x	x	x	x	x		x	x	x	x	8 = 72,72
b) Hepatitis reactiva							x	x	x			3 = 27,27
N° de cambios histopatológicos por paciente	5	5	4	7	6	4	4	4	5	8	8	

x = Hallazgos Positivos

16.- No se encuentra relación entre el cuadro clínico de posible hepatitis (el caso N° 7 fue negativo para hepatitis tífica) o los datos analíticos concordantes con mayor o menor compromiso hepático y la hepatitis tífica (el caso N° 9 negativo para hepatitis tífica y positivo para hepatitis reactiva tuvo la más alta cifra de ALT). Véase Tabla N° 10.

DISCUSION

Osler en 1.889, al describir la FT., en 42 páginas, comprobó, según Lichtman, en una serie de 1.500 casos una frecuencia de ictericia del 0,5% y de colecistitis del 1,3%.⁶

Dieulafoy (1897) nos habla de colecistitis, angiolocolitis y hepatitis tíficas y menciona el absceso hepático como una complicación muy rara en la dotienenteria.⁷

Desde entonces muchos autores han considerado el compromiso hepatobiliar tífico, sobre todo desde el punto de vista de la constatación clínica y en sus series de observaciones han encontrado porcentajes muy disímiles, habitualmente bajos, en la verificación de las variadas manifestaciones clínico patológicas, tanto hepáticas como biliares, atribuibles a la enfermedad tífica. Así Gorbach (1.985)⁸ nos dice que tanto "la vesícula biliar como el hígado están frecuentemente comprometidos con cambios inflamatorios y que puede presentarse colecistitis aguda durante el período inicial de la FT., **y que la ictericia secundaria a una inflamación difusa hepática ha sido observada en algunos pacientes**".

Al constatar la existencia de pacientes tíficos con las características clínicas de hepatitis bacteriana, se pronuncian muchos autores considerando a la **hepatitis tífica** como una **"complicación más bien rara"**. Así Khosla (1.990) la encontró sólo en diez de doscientos diez tíficos atendidos en un lapso de 10 años. Todos presentaban anemia, hepatomegalia y pruebas funcionales hepáticas anormales. Biopsió sólo ocho casos y la biopsia fue anormal en cinco. Dos de los diez murieron y aunque afirma que **"La Hepatitis Tífica es ahora reconocida como una entidad definida"**, sostiene que **el compromiso hepático en la FT, es poco común**" Ya citado en (5).

En un estudio anterior (1.988) observando sólo clínicamente (y con pruebas de laboratorio) 36 tíficos cultivo positivos encontró **disfunción hepática en el 55% e ictericia sólo en el 8%**. Las manifestaciones hepáticas fueron en general leves y sólo en un pequeño grupo consideró que **el compromiso hepático fue lo suficientemente importante como para parecer que se trataba de una hepatitis viral, malaria o absceso hepático amebiano**. (Khosla investiga en la India cuya población como la nuestra está expuesta a contraer cualesquiera de las cuatro enfermedades mencionadas).⁹

Mahmood (1.989) de Bangladesh nos informa de **dos casos de hepatitis tífica que al parecer le sorprendieron**; las diagnósticos por las características clínicas (ictericia en especial) y PFH anormales, sin comprobación histológica, que evolucionaron bien, tratados con Cloranfenicol.¹⁰

También Kumar (1.989) y sus colaboradores (India), citados en (2), nos informan de dos tipos de **manifestaciones hepáticas muy infrecuentes en el curso de la FT**, observadas en niños (dos presentaron hepatitis tífica y dos abscesos hepáticos), ambas producidas por la S.typhi. De la primera manifestación tratamos en este trabajo y la segunda (los abscesos hepáticos) también la hemos observado y coincidentalmente en número de dos en el estudio de 157 casos que antecedieron al presente trabajo. (1)

Desde tiempos atrás la comprobación de los cambios anatómicos y especialmente de los histopatológicos de las estructuras hepatobiliares encontrados en los pacientes tíficos dió lugar a una serie de explicaciones fisiopatológicas y etiopatogénicas. **Las colangitis y las colecistitis tíficas y también la ictericia** algunas veces observada, **se explicaban como consecuencias de una infección ascendente de las vías biliares, ocasionada por la migración del bacilo de Eberth desde el intestino delgado hacia el árbol y la vesícula; y la ictericia se daría como consecuencia de un taponamiento catarral de los conductos extra hepáticos (y también de los intrahepáticos) debido a la inflamación que en ellos produciría la S.typhi migrante.** Bamberger¹¹ (1.855) y Virchow¹² (1.864) ya enunciaron sus teorías de las colangitis ascendentes primitivas y de las inflamaciones peribiliares que afectarían también al páncreas.

El ya citado Dieulafoy (7) **a más de "ver en la migración bacilar enterobiliar la explicación de la ictericia por acción propia y por los venenos que los bacilos elaboran, y que llevan al envejecimiento y a la degeneración más o menos completa de las células hepáticas, observó que la función hepática se debilitaba y también la glicogénica se alteraba y se perturbaba la biligénica, provocando además el tinte icterico en los tegumentos y una serie de síntomas que recordaban los accidentes de la hepatitis grave".**

Más tarde y en otro campo, en el de las hepatitis virales (la hepatitis A especialmente) se consideraba el antecedente "catarral" de las vías biliares como causa de la ictericia.

En 1.908 Eppinger ¹³ al considerar las causas que darian origen a procesos ictericos nos hablaba de las coledocitis, de la presencia de tejido linfático neoformado y obstruyente de las vías biliares y de las coledocoduodenitis secundarias a procesos infecciosos intestinales.

En 1.953 Lichtman, citado en (6), cincuenta y seis años después de Dieulafoy recrea la explicación patogenética considerándola plausible.

El hallazgo y la descripción en el hígado del nódulo tifoideo, así llamado por considerarlo **"que parece ser característico de la FT., y que está distribuido al azar en el lobulillo hepático** (Brandborg, 1.982) ¹⁴ **y de otros cambios cito e histopatológicos también presentes en los hígados de los pacientes con fiebre tifoidea, (17)** nos ha llevado al convencimiento que **la hepatitis tífica presenta un cuadro que en su expresión morfológica mas completa nos muestra las siguientes características:**

- 1.- **Necrosis hepatocelular focal.**
- 2.- **Balonamiento hepatocítico.**
- 3.- **Presencia ocasional de hepatocitos regenerativos doblenucleados.**
- 4.- **Degeneración grasa microvesicular del protoplasma hepatocítico.**
- 5.- **Colestasis intrahepatocítica** (que nosotros hemos observado aún en pacientes no ictericos).
- 6.- **Hipertrofia de las células de Kupffer y de las endoteliales que recubren los sinusoides.**
- 7.- **Presencia de nódulos tíficos** que para algunos están constituidos por células de Kupffer agregadas (14) y que para otro son pequeños focos de necrosis parenquimatosa, dispuestos aleatoriamente en los cuales el parénquima está sustituido por agregados de células mononucleares fagocíticas, también presentes en la médula ósea,¹⁵ y en los ganglios linfáticos. Hace notar el último autor (Lichtenberg, 1.990) que los macrófagos que dan origen a los agregados nodulares en vez de granulomas presentan eritrofagocitosis y restos nucleares en la fase activa de la enfermedad. Dice que ha observado en ocasiones escasas bacterias que se visualizan mejor con tinción de azul de metileno que con la de Gram.

Para Mac Sween (1.989) la lesión hepática característica de la FT es más frecuentemente vista en el parénquima periportal.

Sus características histológicas son similares a aquellas observadas en las placas de Peyer, en los nódulos linfáticos mesentéricos de drenaje y en el bazo (y podríamos añadir en la médula ósea) y consisten en pequeños focos de histiocitos (células de Mallory) y linfocitos, pudiendo existir necrosis central. Los bacilos pueden o no ser detectados. En algunos pacientes las lesiones más se asemejan a un granuloma, lo cual debe tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial en pacientes con fiebre inexplicable y hepatitis granulomatosa.

- 8.- Nosotros observamos **células epitelioides en los nódulos** en un sólo caso.
- 9.- Sinusoides congestivos dilatados.
- 10.- Espacios porta: discreto infiltrado linfocitario.
- 11.- Congestión centrobililar.

La presencia del característico nódulo tifoideo en el hígado definiría el diagnóstico de una hepatitis nodular asimilable a las hepatitis granulomatosas, desde el punto de vista histopatológico, y las necrosis focales evidenciarían las peculiaridades del proceso hepático tífico, por ser distintas de las necrosis zonales presentes en la fiebre amarilla, la eclampsia o en la intoxicación por cloroformo, por ej.: o de la necrosis hepatocelular difusa (y de hepatocitos aislados) típicamente observados en las hepatitis agudas virales, cuya morfolopatología es idéntica e independiente del agente viral hepatotropo y que puede ser imitada por otros agentes virales o por reacciones a medicamentos.¹⁷

ÁREA HISTÓRICA
DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

La **hepatitis reactiva inespecífica** (HRI) que tanto diagnostican los patólogos como una reacción hepática no específica y secundaria a una variedad de agentes infecciosos o tóxicos y cuyas características morfológicas pueden presentarse en las fases de recuperación de las hepatitis virales en resolución, **rara vez ostenta la presencia de necrosis hepatocítica** y si hay proliferación de las células de Kupffer e infiltración portal y/o intralobulillar moderada, **nunca muestra la existencia de los nódulos descritos con tíficos** aunque a veces es posible constatar la existencia proliferación de los conductos biliares. (3 de nuestros pacientes fueron diagnosticados de H.R.I.)¹⁸

No deberíamos dejar de comentar las interpretaciones etiopatogenéticas que se han dado a las manifestaciones clínicas del compromiso hepático y a los hallazgos citohistopatológicos.

Ya vimos como el genio clínico de Dieulafoy en 1.897, y citado en (7) afirmaba "que la serie de síntomas que recuerdan los accidentes de la hepatitis grave, eran atribuibles a la acción propia de los bacilos o de los venenos que ellos elaboraban".

En Zakim (1.990) ¹⁹ encontramos lo que sigue: " **la patogénesis de la lesión hepática en la FT., no es totalmente clara, pero parece ser causada por la endotoxina del organismo**", pero advierte "que salmonelas intactas fluorescentes han sido encontradas en el hígado de pacientes con hepatitis asociada con FT "y nos menciona" "la positividad de la prueba del limulus para endotoxina en todos los pacientes de una serie de 21", haciendo referencia al trabajo de Adinolfi²⁰ y "de observaciones en las que la infección de toxina en conejos produjo áreas de necrosis hepática focal, infiltración de fagocitos mononucleares en dichas áreas e hiperplasia de las células de Kupffer llenas de restos celulares, lesiones que muy cercanamente semejaban los hallazgos patológicos hallados en pacientes con hepatitis tífica".

El hallazgo de los bacilos intactos en el parénquima hepático sugiere, dice, que la injuria hepática puede acontecer por la liberación local de citotoxinas o por reacciones locales inflamatorias dentro de la célula retículo endotelial.

A los 95 años Dieulafoy sigue vigente.

Tampoco en Mandell (1.990)²¹ encontramos mayor cosa al respecto: afirma que las transaminasas se elevan en un 30% de los casos, que rara vez hay ictericia y que pueden demostrarse antígenos de salmonelas aparentemente intactas en el parénquima hepático de pacientes con "Hepatitis Tifoidea".

Si lo anteriormente expuesto es lo que actualmente se cree conocer acerca de la patogénesis de las lesiones hepáticas presentes en el curso de la FT., muy distintas eran las concepciones sostenidas en años relativamente recientes: Anderson en 1.977 (citado en 17) nos habla del aspecto macroscópico del hígado agrandado y edematoso, lo cual se evidencia por la tensión de su cápsula y el aspecto redondeado de sus bordes. Presenta el cuadro de edema turbio y denso. Microscópicamente se evidencia una degeneración parenquimatosa con el hallazgo característico de las necrosis focales, no guardando en su distribución, estos focos diminutos, ninguna relación constante con la arquitectura del lobulillo hepático; pues unos se encuentran situados en la periferia lobulillar, mientras que

otros se sitúan en áreas adyacentes a la vena centrolobulillar y unos terceros en espacios intermedios. Crítica y **no admite "se los considere similares a infartos pequeñísimos resultantes de la embolización de bacilos aglutinados"**, "pero parece que la primera reacción parenquimatosa no es de degeneración sino una agregación de macrófagos que han llegado desde el intestino por la vena porta. Como continúan acumulándose los capilares se distienden y comprimen las cuerdas hepáticas.

Secundaria a este proceso es que se presenta cierta necrosis de los hepatocitos, posiblemente por una combinación de agresiones una mecánica (presión) otra circulatorias (isquemia) y una tercera (tóxica)".

Sugiere que "sería mejor denominar a esta lesión el NODULO TIFOIDEO ya que la necrosis no es ni el hallazgo mas sobresaliente ni constituye el daño primario".

Afirma que el característico nódulo tifoideo también es encontrado en los nódulos linfáticos, bazo y médula ósea tanto como en el hígado".

Si recordamos los eventos que se suceden en la persona afectada será más fácil reconocer los mecanismos que permiten el acceso de los bacilos al hígado.

La ingestión de 10 a la 7 BACILOS es suficiente para provocar FT en voluntarios sanos. Una vez ingeridos los bacilos colonizan el intestino delgado multiplicándose en su lumen. Luego penetran en la mucosa con destrucción epitelial mínima y entran a los linfáticos intestinales, tal vez por las placas de Peyer, llegando a la circulación general por el conducto torácico que desemboca en la confluencia de la subclavia y la yugular interna izquierda. Su paso por la circulación menor dará origen a los síntomas respiratorios y luego al invadir la circulación mayor, acceden al resto del organismo.

La bacteremia inicial asintomática, parece ocurrir entre las 24 y 72 horas posteriores a la ingestión.

El secuestro de los bacilos tíficos llevado a cabo por los macrófagos y las células del S.R.E., que sigue a la bacteriemia inicial, permite que ésta sea transitoria. Los linfocitos y los monocitos hepáticos infectados presentes en el hígado se activan y ejercen sus efectos reguladores a través de mediadores solubles. Se requiere de los monocitos macrófagos para la activación óptima de

las células T por la acción de los antígenos (y de otros agentes como los mutágenos) que se comportan como activadores inespecíficos de los linfocitos. La interleukina 1 (IL-1), producto soluble de los macrófagos puede sustituir, en algunos casos, al macrófago intacto, luego del contacto con los antígenos; al secretar los macrófagos la IL-1 inducen receptores para el factor de crecimiento de las células T, se induce también la secreción de la IL-2 que también activa a las células T efectoras que se expanden y median en funciones que llevan a la destrucción de las células infectadas por antígenos patógenos, también liberando linfokinas. ²² Estos procesos recíprocos de sensibilización y activación de las células inmunocompetentes son complejos. Cada vez se van precisando los mecanismos y aparecen elementos y factores que se ponen en juego, tales como la Perforina.²³

No repugna imaginar que los mecanismos mencionados que se dan en las infecciones virales puedan también acontecer en las bacterianas como la FT, habiéndose demostrado con el microscopio de luz y el microscopio electrónico la presencia de salmonellas typhi intracelulares no sólo en el interior de los macrófagos y de las células del S.R.E., sino también de los hepatocitos mismos.

Las necrosis hepatocelulares focales asimilables (?) a las piecemeal necrosis halladas en las hepatitis por HBV, serían confirmatorias del ataque que sufren los hepatocitos infectados hasta su destrucción.

La presencia de hepatocitos regenerativos también daría testimonio del ataque sufrido por dichas células, víctimas de la agresión bacilar mediada por sus toxinas y los mecanismos inmunitarios mencionados.

CONCLUSIONES RECOMENDACIONES

Nuestra experiencia en los once casos estudiados es concordante con la de otros autores citados y nos permite arribar a las siguientes conclusiones:

- 1.- El hígado siempre está afectado en el curso de la FT.
- 2.- El compromiso hepático puede tener manifestaciones clínicas, analíticas y citohistopatológicas.
- 3.- El grado, extensión e intensidad de las manifestaciones de la patología hepática que se observan en los pacientes tíficos es variable.

- 4.- Si bien las manifestaciones clínicas de compromiso hepático se presentan, su porcentaje es bajo. En nuestras series de 157 pacientes típicos sólo 17,8% eran hepatomegálicos, 16,5% ictericos y 12,6% tenían hígado doloroso a la puño percusión. En sólo 11 (7%) de los 157 pacientes, pudimos diagnosticar hepatitis tífica basados únicamente en signos y síntomas clínicos, estudios enzimáticos, dosificación de la bilirrubinemia y prolongación del TP.
- 5.- Las pruebas de laboratorio, las llamadas pruebas funcionales hepáticas (PFH), son más determinantes, pues reflejan trastornos funcionales del hígado en porcentaje mucho más elevados; la hiperhidrogenasalactemia en un 96,1%; las hipertransaminasemias: (AST) en un 89,4% y (ALT) en un 88,6%; la fosfatasa alcalina estuvo elevada en un 61,5%; la hiperbilirrubinemia > 3 mg. en el 28,8%; la bilirrubinuria en el 17,6%; el TP prolongado en el 37,2% y el TPT prolongado en el 15,7%.
- 6.- Son los estudios citohistopatológicos realizados en pacientes típicos en muestras obtenidas por punción biopsia hepática (PBH) los que nos muestran afectación del órgano en el 100% de los casos. Todos los once pacientes estudiados, y a los que nos referimos en esta comunicación, presentaron cambios citohispatológicos en mayor o menor grado.
- 7.- En 8 de los 11 pacientes (72,72%) se encontró la morfología característica de la ya reconocida **HEPATITIS TIFICA**, a saber: La presencia de nódulos tifoideos y la necrosis focal y hasta seis otras manifestaciones de patología histológica o celular de entre otras nueve observadas, tales como:

DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

1.- sinusoides congestivos y dilatados, 2.- discreto infiltrado linfocitario en los espacios porta, 3.- congestión centrolubillar, 4.- balonización hepatocítica con cambios reactivos, 5.- hepatocitos binucleados con cambios regenerativos, 6.- colestasis intracitoplasmática aún en pacientes con bilirrubinemia normal, 7.- esteatosis leve microvesicular, 8.- células epitelioides en los nódulos (1 caso) y 9.- células de Kupffer prominentes heperplásicas y proliferadas.

Desde luego no en todas las ocho placas se encontraron todas las nueve manifestaciones citohistopatológicas mencionadas pero sí la necrosis focal y el nódulo tifoidea que fueron constantes.

- 9.- En los otros tres casos (27,27% de los once estudiados) se diagnosticó histopatológicamente **HEPATITIS REACTIVA INESPECIFICA** (HRI) y, si bien había cambios inflamatorios,

reactivos y regenerativos no mostraron **ni necrosis focal ni nódulos tifoideos**.

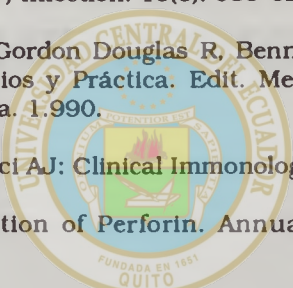
- 10.- No se pudo establecer relación entre el cuadro clínico, la positividad de las PFH, la positividad de los cultivos, el tiempo de evolución de la enfermedad en que se tomó la biopsia, ni el número de días que los pacientes habían tomado Cloranfenicol y la demostración de la existencia del cuadro histopatológico de hepatitis tífica. Así vemos como en dos pacientes con características de hepatitis clínica (Nº 4 y Nº 7) sólo uno tuvo el cuadro histológico típico de la hepatitis tífica. Al paciente con la ALT más elevada (Nº 9) se le diagnosticó HRI y no hepatitis tífica. El paciente Nº 2, hemo y mielo cultivo negativos, fue diagnosticado histopatológicamente de hepatitis tífica. Su cuadro clínico y antecedentes epidemiológicos respaldaban el diagnóstico clínico de fiebre tifoidea y las pruebas funcionales hepáticas estaban alteradas. Pacientes con 13 y 14 días de tratamiento antibacteriano, (Nº 1 y Nº 3) tuvieron manifestaciones histopatológicas de hepatitis tífica. Finalmente observamos que fueron positivas para hepatitis tífica y biopsias tomadas entre los 6 y 22 días de iniciada la enfermedad.
- 11.- Sin embargo, es posible que las biopsias hepáticas mas tempranamente realizadas, en el curso de la enfermedad (término medio 15 días) permitan observar los cambios histológicos de la HT mas frecuentemente que aquellos que se llevan a cabo mas tardíamente (término medio 29 días).
- 12.- La conclusión anterior nos llevaría a colegir que las lesiones hepáticas propias de la HT se producen y detectan tempranamente durante el transcurso de la enfermedad clínica (en el paciente Nº 10 la PBH positiva para HT fue obtenida en el sexto día de las manifestaciones clínicas de la FT).
- 13.- No creemos, por haberlo constatado, que la hepatitis tífica, aún en aquellos casos en los que las manifestaciones clínicas son más ostensibles, altere la anticipada evolución de la Fiebre Tifoidea tratada adecuadamente con el antimicrobiano indicado, ni acortándola ni prolongándola. Tampoco creemos que el tífico se agrava a causa de una hepatitis tífica sea esta clínicamente manifiesta o no. Lo dicho refuerza nuestro concepto de que la HT, lejos de ser una complicación, es una habitual (si no siempre presente) manifestación de la FT.
- 14.- No se han descrito ni hemos observado hepatitis tíficas crónicas o persistentes, ni que quienes adolecieron de FT se hayan convertido en hepatópatas crónicos.
- 15.- El hecho de que en biopsias de tres de los pacientes no se

- hayan demostrado los cambios citohistopatológicos de la HT., sino sólo de la HRI, no asegura que en otras porciones del hígado no alcanzadas o representadas en la muestra del acupirado no haya habido manifestaciones morfológicas de la HT, las cuales son focales y aleatoriamente distribuidas.
- 16.- La PBH aunque muy poco riesgosa, no debe realizarse rutinariamente, en todos los pacientes tíficos, así se suponga adolecen -como en efecto sucede- de compromiso hepático debido a la enfermedad.
 - 17.- La PBH y el estudio histopatológico subsecuente esta indicando en los casos en los cuales por otros medios clínicos o analíticos: (hemáticos, químicos, enzimáticos, bacteriológicos o inmunológicos) no se haya llegado a precisar la etiología de un compromiso hepático que puede ser debido a factores etiológicos o patogénicos diversos tales como la FT, el paludismo, las hepatitis B-C-D o E, la amebiasis hepática, la tuberculosis, otras hepatitis granulomatosas, infecciosas o metabólicas entre otras.
 - 18.- De nuestros 11 pacientes **el único que ameritó biopsia hepática, posiblemente, fue el paciente N° 7** pues con ella se destacaron tanto la hepatitis crónica (persistente o activa), con marcadores serológicos negativos, la malaria, el sida y la amebiasis hepática. Fue este paciente el que, aún con mielocultivo positivo tardío, (obtenido a los 45 días de iniciado el proceso febril), histológicamente sólo mostró cambios compatibles con **hepatitis reactiva inespecífica**.
 - 19.- El patólogo que estudie, entre nosotros, una biopsia hepática obtenida de un paciente febril, debe sospechar la posibilidad de que se trate de un caso de FT y buscar cuidadosamente la presencia de necrosis hepatocítica focal y de nódulos tifoideos.
 - 20.- Sería interesante investigar, en el futuro, en portadores sanos de S.typhi tanto el porcentaje de positividad de los mielo cultivos como el de la existencia de cambios histopatológicos a nivel del hígado. Después de todo su condición de portador sano asintomático denota, a mi entender, que la inmunidad celular se mantiene activa, en estado de alerta, impidiendo que el bacilo presente en el organismo, reinicie procesos histopatológicos que dejen las demostrables huellas citohistopatológicas encontradas.

BIBLIOGRAFIA

1. Luna-Yepes Eduardo y Muriel- Granizo Raúl: Fiebre Tifoidea. Una endemia establecida sin visos de solución. Consideraciones históricas, epidemiológicas y clínicas. Estudio de 157 casos cultivo positivos. 1.992. Quito. (Por publicarse).
2. Kumar A, Kapoor R, Chopra K, Sethi GR, Saha MM: Typhoid Fever: unusual hepatic manifestations (1.989) *Clinical Pediatrics*. 28 (2); 99-100.
3. Erman BA, Dontson BI, Tulakina LG, Brodskala IK: Ultraestructural pathology of the liver in abdominal typhoid fever. *Arkiv Patology* (1.989) 51 (4) 28-34.
4. Arif N, Khan AA, Iqbal Z: Hepatic involvement with typhoid fever. A report of nine patients. *Journal of the Pakistan Medical Association* (1.990). 40 (1): 4: 4-9.
5. Khosla SN: Typhoid hepatitis. *Postgraduate Medical Journal* (1990); 66(781): 923-5.
6. Lichtman SS: Diseases of the liver, Gall Bladder and Bile Ducts. (1.953) Lea Febiger. Philadelphia 305.
7. Dieulafoy G: Manuel de Pathologie Interne. Tome IV. Masson et Cie. Editeurs. Paris. 1.897. 99-191.
8. Gorbach, Sherwood L: Typhoid fever in Cecil's Textbook of Medicine (1.985). W.B. Saunders XVII Ed. Philadelphia 1.587-89
9. Khosla SN, Singh R, Singh GP, Trahan VK: The spectrum of hepatic injury in enteric fever (1.988) *Am. Journ. of Gastroenterology*; 83(4): 413-6.
10. Mahmood BA: Typhoid Hepatitis: two case report. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* (1.989) 15(1); 12-4.
11. Bamberger H: Krankheiten des chylopoetischen systems: Virchow's Handbuch der Pathologie und Therapie (1.855).
12. Virchow R: Virchow's Archives (1.865). 32: 117.
13. Eppinger H: *Wien Klin. Wchnschr* (1.905). 21: 480.
14. Brandborg Lloyd L: Bacterial and miscellaneous infections of the liver in Zakim David and Boyer Thoma's: Hepatology. A textbook of liver pathology (1.982). W.B. Saunders Co. Philadelphia: 1.036-1. 047.

15. Lichtenberg, Franz Von: Enfermedades infecciosas, en Robbins, Stanley L., Cotram Ramzis y Komar Vinay. Patología estructural y funcional. IV ED. (1.990) Nueva Edit. Interamericana de España S.A. 317-461.
16. Mac Sween, Roderick NM et al: Typhoid fever in: Pathology of the liver. II Ed. (1.989) Churchill Livingstone Edimburgh; 236.
17. Anderson Wad and Kissane John M. Pathology. Vol. I, VI Ed. (1.981) C.V. Mosby St. Louis.
18. Ackerman's: Surgical Pathology. Vol. I VI Ed. (1.981) C.V. Mosby Co. St. Louis.
19. Zakim D. and Boyer H. Hepatology: A Textbook of Liver Disease 2nd. Ed. Vol. 2 (1.990) Saunders Philadelphia. 1092.
20. Adinolfi LE, Utili R, Gaeta GB, Perna P, Ruggiero G: Presence of endotoxemia and its relationship to liver dysfunction in patients with typhoid fever. (1.987) Infection: 15(5): 359-62.
21. Mandell Gerald L, Gordon Douglas R, Bennet John E: Enfermedades Infecciosas: Principios y Práctica. Edit. Med. Panamericana. Bs. As. Trad. 3a. Ed. Inglesa. 1.990.
22. Haynes BJ and Fauci AJ: Clinical Immunology 328-337.
23. Podack et al Function of Perforin. Annual Review of Immunology (1.991): 140-148.


ÁREA HISTÓRICA
 DEL CENTRO DE INFORMACIÓN INTEGRAL

Colaboración de los doctores: Rosa Guerrero, Gonzalo Dávila, Nicolás Vivar, Leonardo Pazmiño, Raúl Muriel, Heidi Cartagena, Ramiro Montalvo y Srta. Jacqueline Paca.