

Fiebre tifoidea, el arte del diagnóstico por laboratorio

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i1.9237>

José Eduardo Oliva Marín^{1*}

1. Doctor en Medicina, pediatra infectólogo, Máster en epidemiología, colaborador técnico médico del Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.

*Correspondencia

✉ joseduardoliva67@gmail.com

ORCID: 0000-0002-6005-0558

Resumen

El diagnóstico de la fiebre tifoidea siempre es complejo. No hay sintomatología patognomónica. Históricamente la reacción de Widal (contenida en los antígenos febriles) era útil para su diagnóstico y manejo. Actualmente dicha práctica se perpetúa solo en países en vías de desarrollo, por ser una prueba rápida y barata, sin embargo, poco útil. El diagnóstico de fiebre tifoidea puede efectuarse solo mediante dos pruebas: aislando a la *Salmonella typhi* o detectando su ADN, mediante cultivo o reacción en cadena de polimerasa, respectivamente. La inmunofluorescencia en heces es una prueba útil, pues orienta a iniciar una terapia antimicrobiana de manera inmediata.

Palabras clave

Fiebre tifoidea, medios de cultivo, técnica de anticuerpo fluorescentes indirecta, reacción en cadena de la polimerasa.

Abstract

The diagnosis of typhoid fever is always complex. There is no pathognomonic symptomatology. Historically, Widal reaction (contained in febrile antigens) was useful for its diagnosis and management. Currently, this practice perpetuates only in underdeveloped countries because it is a quick and cheap test, however, useless. The diagnosis of typhoid fever is accomplished only by two tests: isolating *Salmonella typhi* or detecting its DNA, by culture or polymerase chain reaction, respectively. Immunofluorescence in feces is a useful test, guiding us to start antimicrobial therapy immediately.

Keywords

Typhoid fever, culture media, fluorescent antibody technique indirect, polymerase chain reaction.

La fiebre tifoidea deriva su nombre del latín *typhos*, que significa "oscurecimiento de los sentidos o mente turbia"¹. Es causada por el bacilo Gram negativo *Salmonella typhi*. El nombre del género *Salmonella* deriva del patólogo veterinario estadounidense Daniel Elmer Salmon, a pesar de que una variedad de científicos que le precedieron contribuyeron a su aislamiento².

El diagnóstico de la fiebre tifoidea es complejo, tomando en cuenta que sus signos y síntomas son inespecíficos. Su diagnóstico por clínica puede ser sospechado, nunca confirmado. Lo anterior es válido a la vez, para su serodiagnóstico. No se puede confirmar el diagnóstico de fiebre tifoidea

mediante serología, sea cual sea la técnica utilizada. La única forma de confirmarlo es mediante cultivos o mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR)³.

Tomando en cuenta lo anterior, se hace una descripción de la reacción de Widal, prueba serológica incluida en los antígenos febriles, utilizada históricamente en el diagnóstico de fiebre tifoidea, siendo actualmente para tal efecto, poco útil. Posteriormente se describirán las pruebas con las que cuenta el clínico para confirmar dicha enfermedad infecciosa.

Los antígenos febriles son un conjunto de pruebas que se utilizan, como su nombre lo indica, para diagnosticar por medio

 ACCESO ABIERTO

Typhoid fever, the art of laboratory diagnosis

Citación recomendada:

Oliva Marín JE. Fiebre tifoidea, el arte del diagnóstico por laboratorio. Alerta 2020; 3(1):33-37. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i1.9237>

Recibido:

10 de enero de 2020

Aceptado:

23 de enero de 2020

Publicado:

27 de enero de 2020

Contribución de autoría:

JEOM¹: elaboración del manuscrito y rendición de cuentas del mismo.

Conflicto de intereses:

El autor no tienen conflicto de intereses.

del principio de aglutinación antígeno-anticuerpo, enfermedades que cursan con fiebre: fiebre tifoidea, brucelosis y rickettsiosis. Los antígenos febriles incluyen: 1. Reacción de Widal (test que determina la presencia de anticuerpos contra el antígeno O y H de *Salmonella typhi*), 2. Suspensión de antígenos paratífico A y paratífico B, 3. Suspensión de antígenos de *Brucella abortus* cepa 1119-3 y 4. Reacción de Weil Felix (suspensión de antígenos de *Proteus* cepa OX 19, los cuales presentan reacción cruzada con los antígenos de Rickettsias, obteniendo así, el serodiagnóstico de estas últimas)⁴.

La reacción de Widal fue desarrollada por Georges Fernand Isadore Widal, prestigioso médico francés, en junio de 1896⁵. Demuestra la presencia de anticuerpos aglutinantes (aglutininas) contra los antígenos O (somático) y H (flagelar) de *Salmonella typhi* en el suero de los pacientes con fiebre tifoidea. Los anticuerpos contra el antígeno O aparecen luego de 6 a 8 días de iniciada la enfermedad y desaparecen posteriormente, entre 3 y 6 meses. Los anticuerpos contra el antígeno H aparecen de 8 a 12 días, alcanzando títulos más elevados con respecto a los anticuerpos O, y pueden persistir por más de un año⁴. Este es el primer problema con respecto a la reacción de Widal. Ambos anticuerpos: somático y flagelar, persisten en sangre durante varios meses posterior a una infección por *Salmonella typhi*. Por lo que si un paciente se puso en contacto con el bacilo meses atrás, y actualmente presenta fiebre y el médico le indica los antígenos febriles entre ellos a la reacción de Widal, esta puede resultar positiva, aunque su proceso febril sea ocasionado por otra etiología, infecciosa o no.

Por otro lado, para interpretar correctamente esta prueba en un país endémico como El Salvador, el primer elemento a considerar es la presencia y titulación de anticuerpos O y H en la población sana (prevalencia serológica)¹. Es decir, su uso podría considerarse si se tuviera la prevalencia serológica de fiebre tifoidea en el país. Desafortunadamente no es así, por lo que existe el segundo problema de la reacción de Widal: la falta de un punto de corte sobre el cual interpretar la prueba.

Tercero, cabe destacar que una sola prueba de aglutinación de Widal no tiene valor diagnóstico. En una región endémica la sospecha diagnóstica de fiebre tifoidea podría considerarse, siempre y cuando se utilicen dos muestras de suero: una de fase aguda y una de fase convaleciente (tomadas aproximadamente con 10 días de diferencia). Un resultado positivo se determina mediante un aumento de cuatro veces el título de anticuerpos en la segunda muestra⁶. Sin

embargo, el clínico no puede esperar este tiempo para establecer un tratamiento, por lo que podría diagnosticar (erróneamente) esta entidad, con un solo título.

La cuarta limitante de la reacción de Widal es su baja sensibilidad (74%), es decir, que de 100 pacientes con la enfermedad solo en 74 se encontrará la prueba como positiva y especificidad (77%). Esto implica que de 100 pacientes sin la enfermedad solo en 77 se encontrará la prueba como negativa⁷. Lo anterior lleva a la preocupación de los falsos positivos y negativos, característicos de esta prueba.

Su alto número de falsos positivos limita su utilidad diagnóstica. Estos falsos positivos se deben a que esta prueba tiene múltiples reacciones antigénicas cruzadas con diversos procesos infecciosos y no infecciosos (Tabla 1), llevando con frecuencia al clínico, a sobre diagnosticar síndromes febriles como fiebre tifoidea¹.

Tabla 1. Reacciones cruzadas reacción de Widal

Falsos positivos de la reacción de Widal
Bacterianas
Salmonelosis no typhi
Infecciones por enterobacterias
Tuberculosis
Brucelosis
Endocarditis bacteriana
Rickettsiosis
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Burkholderia pseudomallei</i>
Tétanos
Parasitarias
Malaria
Amebiasis
Virales
Dengue
VIH
Hepatitis viral aguda o crónica
Hongos
Criptococosis
No infecciosas
Hepatopatías crónicas
Enfermedades autoinmunes (AR, LES)
Inmunización previa contra <i>Salmonella</i>
Relacionadas a la estandarización de la prueba

Adaptado de: Katime A. Reacción de Widal - interpretación clínica. Rev Panam Infectol. 2006; 8(2):40-44.

La prueba también presenta falsos negativos, siendo sus causas más frecuentes la antibioticoterapia temprana, el uso de corticoesteroides, la toma de la prueba durante la primera semana de evolución (medición temprana de anticuerpos), la presencia de

inmunodeficiencias adquiridas y congénitas, así como fallas relacionadas a la estandarización de la prueba; esto se atribuye a los laboratorios que procesan las pruebas. Es decir, una reacción negativa no excluye el diagnóstico de fiebre tifoidea en el contexto de un cuadro clínico compatible¹⁴.

Por lo tanto, de la reacción de Widal se tienen como conclusiones que no es el estándar de oro para el diagnóstico de fiebre tifoidea, ya que podría sobrediagnosticarla, teniendo en cuenta sus numerosas reacciones cruzadas, el resultado de una prueba no tiene significado diagnóstico en una región endémica y para poder interpretarla se debe conocer la prevalencia de la enfermedad en dicha área¹.

Existen otras pruebas serológicas como el método ELISA, las pruebas de hemaglutinación, la inmunoelectroforesis en contracorriente y las pruebas rápidas Typhidot y Tubex para el diagnóstico de fiebre tifoidea. Sin embargo, la evidencia científica a su favor no ha sido robusta en evaluaciones a gran escala⁸; De forma general, las pruebas rápidas más recientes pueden representar alguna mejora con respecto a la reacción de Widal, pero aún no son lo suficientemente sensibles, específicas y consistentes para poder recomendarlas con confianza en un entorno endémico.

En lo que respecta a las pruebas generales, ante la sospecha de fiebre tifoidea y durante la primera semana de fiebre puede ser útil un hemograma. Podría evidenciarse leucopenia o leucocitosis (más frecuente en niños), neutropenia, anemia (generalmente normocítica, normocrómica) y trombocitopenia. Además, puede encontrarse una elevación moderada de las transaminasas (entre 300 y 500 U/dl)⁹.

Revisiones recientes dejan en claro que el diagnóstico de fiebre tifoidea depende de la detección de los microorganismos mediante cultivo o del aislamiento de su ADN mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR)¹⁰. El aislamiento de *S. typhi* de médula ósea se considera el estándar de oro para el diagnóstico y la mayoría de autores lo reporta como más sensible (85-95 %) que el hemocultivo; sin embargo se trata de un procedimiento invasivo. Muchos estudios han demostrado una alta sensibilidad del mielocultivo, incluso con una terapia antimicrobiana previa, independientemente de la duración de la enfermedad antes del muestreo¹¹⁻¹³. La mayor sensibilidad del cultivo de médula ósea, en comparación con el hemocultivo, se debe principalmente a la concentración de organismos viables en la médula ósea (diez veces más que en sangre) y a que estos microorganismos suelen estar

protegidos de la presencia de antibióticos sistémicos¹⁴.

El hemocultivo es positivo en el 40-60 % de los casos durante la primera semana de evolución. Esta falta de sensibilidad obedece a tres factores. En primer lugar, el volumen de sangre que se toma es crítico y se relaciona directamente con la cantidad de bacterias en sangre (<10 bacterias/1 ml); segundo, la antibioticoterapia previa a la toma de la muestra; y tercero, el tiempo, ya que la cantidad de bacterias en el torrente sanguíneo es mayor en la primera semana de enfermedad, en comparación con las semanas posteriores⁸.

Existen cultivos de otros sitios, como el cultivo del raspado de la lesión en las manchas rosáceas; el coprocultivo (que puede ser positivo a partir de la segunda semana de evolución) y el cultivo de orina (útil a partir de la tercera semana de evolución). Dentro de las ventajas destaca que son menos invasivos y pueden ser de utilidad en el diagnóstico¹⁵. Un cultivo de cuerda duodenal es otra opción, aunque los niños pequeños y aquellos con enfermedad grave pueden ser incapaces de tolerar este dispositivo de cuerda¹⁶.

Se han explorado pruebas de amplificación de ácido nucleico como PCR convencional y PCR en tiempo real, pero no exhaustivamente para la detección de *S. Typhi* desde varios sitios estériles, sobre todo en sangre. A la fecha, tanto la sensibilidad como especificidad de esta técnica son equivalentes o superiores al 95 %¹⁷. La PCR se considera como una mejor opción comparada con el cultivo de sangre, ya que es rápida y la pequeña cantidad de bacilos presentes en las muestras clínicas puede amplificarse, eliminando así el problema de bacterias muertas o no cultivables como resultado del tratamiento con antibióticos. Debido a su alta sensibilidad, la PCR se puede utilizar como una herramienta útil para diagnosticar casos de fiebre tifoidea con sospecha clínica y cultivo negativo. Sin embargo, el principal desafío con el desarrollo de estas pruebas moleculares es su aplicabilidad en países de escasos recursos como El Salvador, por su alto costo y la tecnología requerida⁸.

Con respecto a la prueba inmunofluorescencia en heces (IFH), la mayoría de kits tienen la capacidad de detectar de manera cualitativa antígenos de *Salmonella* en muestras de heces, no siendo específicos a *Salmonella typhi*. Durante la prueba, los antígenos presentes en la muestra de heces reaccionan con los anticuerpos anti-*Salmonella* previamente fijados en el test. La inmunofluorescencia en heces tiene una sensibilidad del superior al 95 % y una especificidad superior al 90 %, de acuerdo con múltiples

estudios realizados de 1960 a 2000¹⁸⁻²¹. Por lo anterior, es una prueba útil al orientar a iniciar una terapia antimicrobiana de manera inmediata²².

Se debe aclarar que no es necesario confirmar el diagnóstico de fiebre tifoidea para iniciar el tratamiento. Este puede y debe iniciarse con la sospecha clínica, evitando así posibles complicaciones, que podrían presentarse a partir de la segunda semana de evolución y en adelante. Lo que no es correcto es confirmarle al paciente que su proceso infeccioso es fiebre tifoidea, basando esta aseveración solamente en pruebas serológicas.

Conclusiones

El mielocultivo es el estudio fundamental para el diagnóstico de la fiebre tifoidea. El hemocultivo es útil si se toma durante la primera semana de evolución en pacientes sin antibioticoterapia previa. A partir de la segunda semana pueden ser de utilidad el coprocultivo o urocultivo, sobre todo en pacientes no tratados.

La IFH es una prueba útil al orientar a iniciar una terapia antimicrobiana inmediata, sin olvidar que la confirmación diagnóstica solo se puede realizar mediante un cultivo o la PCR.

La reacción de Widal en un país endémico como El Salvador es poco útil para el diagnóstico de fiebre tifoidea, mientras no existan datos de prevalencia serológica. De tenerlos, serían necesarias muestras pareadas para obtener utilidad diagnóstica.

Financiamiento

No se tuvo financiamiento para elaborar el manuscrito.

Referencias Bibliográficas

1. Katime A. Reacción de Widal - interpretación clínica. *Rev Panam Infectol*. 2006; 8(2):40-44.
2. Oldenkamp EP. Predecessors: veterinarians from earlier times, Daniel Elmer Salmon (1850-1914). *Tijdschr Diergeneeskd*. 2004; 129:554-555.
3. Sánchez M. Desarrollo y evaluación de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando la secuencia del gen *hlyA* para diagnóstico de fiebre entérica por *Salmonella* spp. *Biomédica*. 2004; 24: 194-9. DOI: <https://doi.org/10.7705/biomedica.v24i2.1265>
4. Olopoenia L. Widal agglutination test – 100 years later: still plagued by controversy.

5. Hunter P, Fernand Vidal. *Med Hist*. 1963; 7(1):56-61. DOI: <https://doi.org/10.1136/pmj.76.892.80>
6. Edelman K, Levine MM. Summary of an international workshop on typhoid fever. *Rev Infect Dis*. 1986; 8(3):329-349. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinids/8.3.329>
7. Zorgani A. Typhoid fever: misuse of Widal test in Libya. *Infect Dev Ctries*. 2014; 8(6):680-687. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.3700>
8. Parry C. The utility of diagnostic tests for enteric fever in endemic locations. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011; 9(6): 711-725. DOI: <https://doi.org/10.1586/eri.11.47>
9. Ministerio de Salud. Viceministerio de Políticas de Salud. Viceministerio de Servicios de Salud. San Salvador, El Salvador. C.A. Guías Clínicas de Medicina Interna. 2018.
10. Wain J. The laboratory diagnosis of enteric fever. *J Infect Developing Countries*. 2008; 2(6):421-425. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.155>
11. Gilman RH, Termini M, Levine MM, Hernandez-Mendoza P, Hornick RB. Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow, and rose-spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet*. 1975; 1(7918):1211-1213. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(75\)92194-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92194-7)
12. Sultana S. Laboratory Diagnosis of Enteric Fever: A Review Update. *Bangladesh Journal of Infectious Diseases*. 2016; 3(2):43-51. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjid.v3i2.33834>
13. Gasem MH, Dolmans WM, Isbandrio BB, Wahyono H, Keuter M, Djokomoeljanto R. Culture of *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi* from blood and bone marrow in suspected typhoid fever. *Trop. Geogr. Med*. 1995; 47: 164-167.
14. Farooqui BJ, Khurshid M, Ashfaq MK, Ata Khan M. Comparative yield of *Salmonella typhi* from blood and bone marrow cultures in patients with fever of unknown origin. *J Clin Pathol* 1991; 44:258-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/jcp.44.3.258>
15. Vallenás C, Hernández H, Kay B, Black R, Gotuzzo E. Efficacy of bone marrow, blood, stool and duodenal contents cultures for bacteriologic confirmation of typhoid fever in children. *Pediatr. Infect. Dis*. 1985; 4:496-498. DOI: <https://doi.org/10.1097/00006454-198509000-00011>
16. Hoffman SL, Punjabi NH, Rockhill RC, Sutomo A, Rivai AR, Pulungsih SP. Duodenal string-capsule culture compared with bone marrow, blood and rectal-swab cultures for diagnosing typhoid and paratyphoid fever. *J. Infect. Dis*. 1984; 149: 157-161. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/149.2.157>

17. Pouzol S. Clinical evaluation of a multiplex PCR for the detection of *Salmonella enterica* serovars Typhi and Paratyphi A from blood specimens in a high-endemic setting. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2019; 101(3):513–520. DOI: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0992>
18. Bisseit M. Immunofluorescent Identification of *Salmonella typhi* during a typhoid outbreak. *Applied microbiology.* 1969; 17(4): p. 507-511. DOI: <https://doi.org/10.1128/aem.17.4.507-511.1969>
19. Cherry, W. B., Thomason, B. M., Gladden, J. B., Holsing, N., & Murlin, A. M. Detection of salmonellae in foodstuffs, feces, and water by immunofluorescence. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1975; 254:350–368. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1975.tb29186.x>
20. Teti G, Burdash NM, Zamhoni C, Fava C, Tomasello, F, Mastroeni P: Evaluation of a rapid method to exclude the presence of certain enteric pathogens in stool specimens. *Journal of Clinical Microbiology* 1984; 20:1049-1052.
21. Ruiz J, Varela M, Sempere M, Lopez M, Gomez J, Oliva, J. Presumptive identification of *Salmonella enterica* using two rapid tests. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 1991; 10(8):649–651. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf01975818>
22. Vaishnavi Ch. Evaluation of an in-house rapid diagnostic method for detection of *Salmonella enterica* serovar Typhi in fecal specimens. *Tropical gastroenterology.* 2006; 27(1):19-21.