

## EVALUACION DE LAS AGLUTINACIONES FEBRILES EN SALMONELOSIS

Dr. GAVINO A. VASQUEZ, Dr. SIMON W. PROAÑO C.  
Y Dr. RONALD H. GUDERIAN

*Departamento de Investigaciones Clínicas, Hospital Vozandes, Quito*

### RESUMEN

Un total de 170 personas fueron evaluadas para las aglutinaciones Eberth H y Eberth O. De ellos, hubieron 9 con tifoidea, 17 con fiebre y/o diarrea sin tifoidea y 14 sanos. La sensibilidad y especificidad de las aglutinaciones en pacientes con tifoidea fue: Eberth H (77.8o/o y 70.8o/o respectivamente) y Eberth O (66.7o/o y 82.9o/o respectivamente). En pacientes con fiebre y/o diarrea sin tifoidea, titulaciones falsos positivos fueron obtenidos en 29.4o/o de los casos para Eberth H y 17.7o/o para Eberth O. En personas sanas de Quito y Lago Agrio, las aglutinaciones "normales" eran diferentes para las dos zonas ( $P < 0.05$  para Eberth H y  $P < 0.002$  para Eberth O). Estos resultados indican que hay variaciones significativas entre distintas poblaciones lo que hace aún más relativa la interpretación correcta de las aglutinaciones, Eberth H y Eberth O en la evaluación de pacientes sospechosos de tifoidea. (Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito), 10: 21, 1985).

Los test de aglutinaciones febriles utilizados desde finales del siglo XIX como ayuda diagnóstica de salmonelosis, brucelosis, tularemia y rickettsiosis (Reacciones de Widal — 1896; R. Weil-Félix — 1916; R. Brucelosis — 1897 y R. Tularemia — 1926), continúan realizándose hasta hoy (1). Estos test son usados debido a que los síndromes clínicos de estas enfermedades no son específicos (2).

Muchos autores (3,4) dentro de la literatura mundial opinan ahora que estos test no son útiles en la evaluación de pacientes febriles o con diarrea. Basan su afirmación en que hay casos de fiebre tifoidea conocida en los que no se correlacionan con los resultados de las aglutinaciones (falsos negativos) o de aglutinaciones positivas en fiebres o diarrea de otras etiologías (falsos positivos), por lo que los resul-

tados son engañosos y no concluyentes. Sin embargo, se mantiene la opinión que las aglutinaciones febriles son de valor clínico en sospecha bien fundada de brucelosis o tularemia. Debe recordarse además, que estos test deben hacerse seriados para evaluar el incremento de los títulos (5,6).

A más de los criterios en este sentido fundados en observaciones clínicas, hay muy pocos estudios extranjeros encaminados a evaluar el grado de utilidad de las pruebas de aglutinaciones febriles, correlacionándolas con el cuadro clínico y los estudios microbacteriológicos. Esto es lo que intentamos realizar en este trabajo y en nuestro medio, además intentamos buscar el perfil "normal" de las aglutinaciones febriles H y O en los grupos poblacionales.

## MATERIALES Y METODOS

El estudio se efectuó con la casuística que acude al Hospital Vozandes de Quito y con una caravana médica al sector de Lago Agrío, provincia de Napo. Para recolectar los datos, se interrogó directamente al paciente, de acuerdo a un formulario. Luego se tomó siete cc. de la sangre de cada paciente; el suero separado después de la centrifugación, fue almacenado a 4<sup>o</sup> C. La prueba se realizó según normas padronizadas (7) en el Laboratorio del Hospital Vozandes de Quito. Se usaron los reactivos de "HYLAND DIAGNOSTICOS<sup>R</sup> Salmonella H Group Antigen y Salmonella O Group Antigen". Se registraron todos y cada uno de los títulos de aglutinaciones obtenidos en el trabajo, con el fin de establecer el valor promedio "normal" y el promedio del grupo enfermo para comparar con el grupo con tifoidea. Para fines de validación de la prueba, se considerarán como positivos los títulos de 1/160 o mayores, de acuerdo con la literatura internacional aceptada (7,8,9).

El grupo de pacientes enfermos con fiebre y/o diarrea que ingresaron con estos síntomas, tuvieron hemocultivos y/o coprocultivos para comprobar la etiología bacteriana de la enfermedad. Frascos de "Heart Brain Infusion Broth" de DIFCOR<sup>R</sup> fueron usados para el hemocultivo. Para coprocultivos, la muestra fue sembrada en Selenite y MacConkey. Los cultivos positivos fueron resembrados en Agar MacConkey y SS para tener un cultivo puro. De allí, colonias aisladas fueron identificadas por el método MICRO ID<sup>R</sup>. Salmonella Tífica fue confirmada con serología, usando el antígeno Vi. Los enfermos en los que no se llegó a un diagnóstico definido bacteriológicamente, fueron descartados del estudio.

## RESULTADOS

Se realizó un estudio descriptivo para determinar el comportamiento de las aglutinaciones febriles Eberth H y O en los siguientes grupos muestrales (Tabla 1): 9 pacientes con

Tabla 1.— Muestra Estudiada para las Aglutinaciones

	Total		Hombres		Mujeres		Rango Edad (años)	Prom. Edad (años)
	Nº	o/o	Nº	o/o	Nº	o/o		
Tifoidea — Q*	9	100	4	44	5	56	1-52	20
Fiebre/Diarrea — Q*	17	100	12	70	5	30	1-69	34
Sanos — Q*	44	100	29	66	15	34	7-95	38
Sanos — L.A.*	100	100	34	34	66	66	7-68	26

Q\* — QUITO  
L. A.\* — LAGO AGRIO

diagnóstico bacteriológico de Salmonelosis (tifoidea) del Hospital Vozandes de Quito; 17 pacientes enfermos con fiebre y/o diarrea con diagnóstico bacteriológico de Shigellosis, *Campylobacter*, Salmonelosis (no Tifoidea) y *E.coli*; 44 pacientes sin fiebre ni diarrea, ingresados por otros motivos, principalmente por traumatismos, en el Hospital Vozandes de Quito; 100 personas sin fiebre ni diarrea de la región de Lago Agrio, provincia de Napo.

El carácter de las aglutinaciones Eberth H y O obtenidos según el grupo poblacional, se presenta en la tabla 2. En los pacientes con tifoidea comprobada, las aglutinaciones fueron positivas (más de 1/160) solamente en 77.8o/o para Eberth H y 66.7o/o para Eberth O. Tiene interés el hecho de que las aglutinaciones también fueron positivas en pacientes con fiebre y diarrea sin tifoidea (H, 29.4o/o; O, 17.7o/o), en pacientes sanos en Quito (H, 18.2o/o; O, 22.7o/o) y en personas sanas en Lago Agrio

(H, 5.0o/o; O, 0.9o/o).

En el grupo de pacientes con fiebre tifoidea, la toma de muestra se la hizo en diferente tiempo de iniciada su sintomatología. Esto obedeció a que los pacientes acuden a consulta por primera vez en diferente período de evolución. El promedio del número de días de sintomatología previos a la toma de la muestra en los pacientes con tifoidea, fue 11 días. En el grupo enfermo con fiebre/diarrea en Quito sin tifoidea, el promedio fue de 28 días.

Analizando los resultados de las aglutinaciones H y O positivas y negativas de los dos grupos enfermos en Quito (con tifoidea y sin tifoidea), podemos validar la prueba. Para Eberth H, hay una sensibilidad de 77.8o/o, especificidad de 70.6o/o y exactitud de 73.1o/o. Para Eberth O, hay una sensibilidad de 66.7o/o, especificidad de 82.4o/o y exactitud de 69.2o/o.

Tabla 2.— Carácter de las Aglutinaciones según grupos poblacionales

	Ebert H				Ebert O.			
	POSITIVO		NEGATIVO		POSITIVO		NEGATIVO	
	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o	No.	o/o
Tifoidea - Q*	7	77.8	2	22.2	6	66.7	3	33.3
Fiebre/Diarrea - Q*	5	29.4	12	70.6	3	17.7	14	82.3
Sanos - Q*	8	18.2	36	81.8	10	22.7	34	77.3
Sanos - L.A.*	5	5.0	95	95.0	9	9.0	91	91.0

Q\* - Quito

L.A.\* - LAGO AGRIO

Tabla 3.— Títulos de Aglutinaciones según grupos poblacionales

	Eberth H						Eberth O												
	Neg	40	80	160	320	640	1200	1600	3200	8000	Neg.	40	80	160	320	640	...	3200	
Tifoidea - Q*	1		1	1	3			1	1	1	2		1	2	2	1			1
Fiebre/Diarrea - Q*	8	1	3	3	2						8	1	5	3					
Sanos - Q*	27	5	4	2	6						29	1	4	5	3	1			1
Sanos - L.A.*	83	6	6	4	1						65	17	9	6	3				

Q\* - QUITO  
L.A.\* - LAGO AGRIO

Los títulos de las aglutinaciones positivas H y O, se muestran en la Tabla 3. Los títulos van alcanzando valores más altos y con mayor número de individuos en el siguiente orden de grupos: 1º. Sanos de Lago Agrio; 2º Sanos de Quito; 3º Enfermos sin tifoidea de Quito; 4º Enfermos con tifoidea de Quito. Sin embargo, se dan casos que salen completamente de esta tendencia. Se observa un caso de tifoidea con Eberth H de 1/8000, otra con Eberth O de 1/3200. También se observa un caso sano de Quito con Eberth O de 1/3200. En el grupo de tifoidea, hay un caso con Eberth H y O negativas con pruebas realizadas a los 2 días de síntomas y otro caso de H de 1/160 y O negativo con muestra tomada a los 12 días de síntomas.

De acuerdo a la Tabla 3, y considerando en lugar de títulos el número de diluciones, podemos obtener el promedio de la desviación estandar de los valores "normales" para las poblaciones sanas de Quito y Lago Agrio. Usando 2 DS para abarcar al 95o/o de la población positiva sana los títulos normales para Quito estarán entre 0 - 1/390 (promedio - 1/96) para Eberth H; 0 - 1/1700 (promedio - 1/180) para

Eberth O. Títulos "normales" para Lago Agrio estarán entre 1/8 - 1/203 (promedio - 1/80) para Eberth H; y entre 0 - 1/203 (promedio 1/73) para Eberth O. El valor promedio de Eberth H en pacientes positivos para tifoidea fue 1/1202 y para Eberth O, 1/190. La diferencia entre los valores de Eberth H de Quito y Lago Agrio, es significativa ( $P < 0.05$ ); al igual que en los valores de Eberth O de Quito y de Lago Agrio, ( $P < 0.002$ ).

En el gráfico 1 se presentan los porcentajes de aglutinaciones H y O positivas según los distintos grupos poblacionales y de situación de la salud. Los dos grupos enfermos (con tifoidea y sin tifoidea) positivizan Eberth H más que Eberth O. Asimismo, la diferencia de positivos entre el grupo enfermo sin tifoidea y con tifoidea es alto, tanto para Eberth H como para Eberth O; con porcentaje a favor del grupo con tifoidea. En los dos grupos de población sana (Quito y Lago Agrio), observamos que los porcentajes "normales" de positivos para Eberth H y O, son diferentes, presentando menor reactividad el grupo de Lago Agrio.

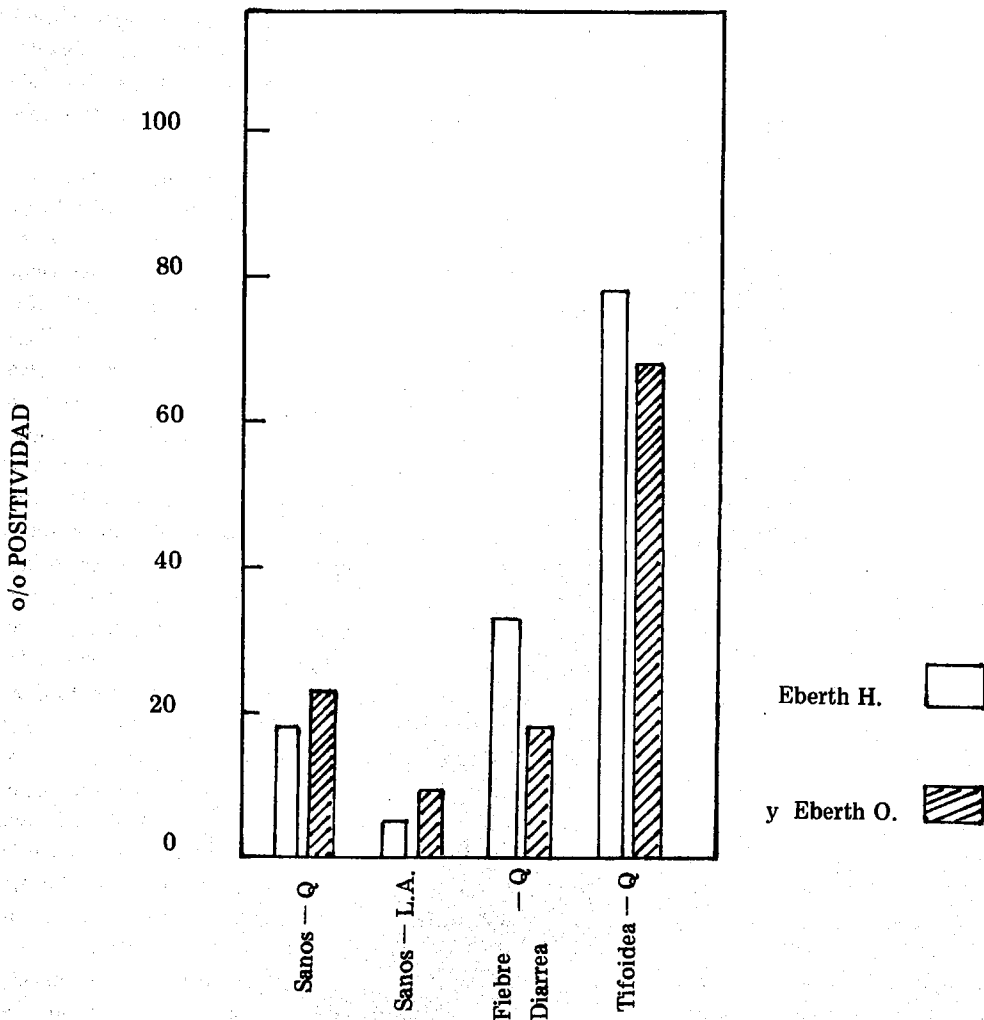


Gráfico 1.— Aglutinaciones positivas según grupo poblacional.

## DISCUSION

Conforme con lo que está reportado en otros estudios (3), los resultados obtenidos en nuestro trabajo, muestran que la sensibilidad y especificidad de la prueba de aglutinaciones Eberth H y O son bajas, por lo que no constituye una prueba confiable para diagnóstico de tifoidea. Entre las variables que podrían afectar a los títulos de aglutinaciones y en consecuen-

cia la utilidad de esta prueba tenemos:

- 1.— Etapa de la enfermedad: los títulos aumentan generalmente durante la segunda semana de la enfermedad (5).
- 2.— Las aglutinaciones "normales" en una población determinada, varían según la situación geográfica, edad y circunstancias ambientales (6).
- 3.— Efecto de vacunas previas, vacuna TAB o tífica (4).

4.— Reacciones cruzadas producidas por infecciones entéricas causadas por una bacteria de la flora normal intestinal (7).

5.— Anergia producida después de una enfermedad viral; 14 pacientes que tuvieron salmonelosis después de influenza A, no aumentaron las aglutinaciones (4).

6.— Efecto de los antibióticos. El uso temprano, puede prevenir el aumento de los títulos (1).

7.— Resultados variables de los diferentes laboratorios. Un estudio reporta discrepancia de hasta 4 veces en los títulos entre diferentes laboratorios (4).

En nuestro estudio el tiempo de sintomatología previa a la primera consulta de los pacientes con diagnóstico de tifoidea, fue en promedio 11 días, y de los enfermos sin tifoidea, de 28 días. Esto probablemente constituye una característica de la idiosincrasia de nuestra gente; además, no regresan a los controles subsiguientes solicitados. En la práctica médica esto constituye una gran dificultad para tratar de valorar el incremento de títulos de aglutinaciones en muestras seriadas, una al inicio de la enfermedad y otra después de 10 a 14 días.

Tomada como prueba aislada en un paciente enfermo sin tifoidea, podríamos obtener positividad en el 29.5o/o de casos para Eberth H y 17.7o/o para Eberth O, y de basar el diagnóstico de tifoidea en esta prueba, estaremos tratando por tal a pacientes que no padecen tifoidea (falsos positivos), una situación por lo demás común en la práctica médica de nuestro medio. Así, estos pacientes son sometidos innecesariamente a los riesgos de la administración de cloranfenicol. Nótese además, que en general las pruebas serológicas son útiles para el diagnóstico presuntivo de una enfermedad, solamente si se valora el incremento de títulos en un lapso determinado, no teniendo ninguna validez la realización de una prueba única.

La interpretación de los títulos de aglutinaciones, deben hacerse con precaución y con el conocimiento del estado de inmunización antitifoídica del paciente, de la posibilidad de infección viral reciente o con otros miembros

de "Enterobacteriaceae", de las características de respuesta inmune del grupo poblacional y racial al que pertenece. Una elevación de cuatro veces los títulos en muestras seriadas, podría considerarse evidencia presuntiva de infección.

Por otra parte, la reactividad "normal" distinta para los diferentes grupos poblacionales sanos a los antígenos H y O son una fuente de falsos positivos, como lo muestran los resultados de los grupos de Quito y Lago Agrio. Kaplan y cols (10) reportaron que en la tribu de los Aucas, que vive aislada en nuestra selva oriental, no se presenta ningún caso positivo de reactividad a salmonella, lo que podría significar, la falta de contacto con la bacteria o diferencia racial en la reactividad o ciertas bacterias gram negativas. Ya que existen diferencias significativas entre los diferentes pueblos, se debe emprender en una investigación que determine la reactividad de cada uno de ellos o de las diferentes regiones por lo menos. Solamente así podremos valorar racionalmente los resultados.

Queremos hacer notar que la bacteremia se produce en la primera semana, antes que se comiencen a elevar los títulos de las aglutinaciones. Siendo así, el hemocultivo es la prueba más sensible y específica y el coprocultivo desde la siguiente semana. Debe enfatizarse que el cultivo del organismo causal es el único método definitivo para diagnóstico de salmonelosis.

Por medio de este estudio hemos querido mostrar la gran complejidad que entraña la interpretación correcta de las aglutinaciones Eberth H y O en el diagnóstico de fiebre tifoidea. Creemos que en el país no se han identificado ninguna de las variables que cambian la valoración de los títulos positivos en un paciente determinado. Queda por realizar un estudio más amplio encaminado a este fin.

#### Bibliografía

1. Burke, M. D. S. and Brown, S. L.: Lack of diagnostic utility of Febrile Agglutinin screens. *Military Medicine*, 43: 624, 1980.

2. Rose, N. R. and Friedman, H.: *Manual of Clinical Immunology*, 2a edition, American Society for Microbiology, pp. 285, 1976.
3. Olitzki, A.: *Enteric Fevers*. Brazil, S. Karger, pp. 330, 1972.
4. Wilson, G. S. and Miles, A. A.: *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity*, 5ta. Edition, The Willcoms and Willcoms Co., Baltimore, pp. 1841, 1964.
5. Keitges, P. W.: Interpretation of Tests. *Diagnostic Medicine*, 6: 23, 1983.
6. Fuchs, P.: Febrile Agglutinin Tests. *Medical Laboratory Observer*, 15: 15, 1983.
7. Henry, J. B.: *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. Todd Sanford, Davidsohn, (Eds.). Edition, W.B., Saunder Company, Philadelphia, Penn. pp. 1894, 1979.
8. Lennette, E. H., Balow, A., Hausler, W. J. and Truant, J. P.: *Manual of Clinical Microbiology*, 3a Edition, American Society of Microbiology, pp. 2013, 1980.
9. Jawetz, E., Melnick, J. L. and Adelberg, E. A.: *Manual de Microbiología Médica*, Novena Edición, México, Edit. El Manual Moderno, pp. 147, 1981.
10. Kaplan, J., Larrick, J., Yost, J., Farrell, L., Greenberg, H., Herrmann, K., Sulzer, A., Walls, K. and Pederson, L.: Infectious disease patterns in the Waorani, an isolated amerindian population. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 29: 298, 1980.