

LAS PRUEBAS DE LABORATORIO Y EL TIFO EXANTEMÁTICO

La circunstancia de estar presentándose nuevos focos de Tifo Exantemático en diversos puntos de la República y el haberse re-crudecido otra vez la endemia en la ciudad de Bogotá, ponen de actualidad todas las informaciones sobre esta enfermedad pestilencial. En días pasados se suscitaron controversias en las reuniones del Departamento Médico de la Facultad de Medicina, en el Hospital de San Juan de Dios. Singularmente versaron dichas discusiones sobre el valor de la seroaglutinación de *Proteus* denominada de Weil-Félix. Con tal motivo el Profesor de Medicina tropical tuvo ocasión de formular afirmaciones más o menos del siguiente tenor: El diagnóstico de Tifo Exantemático se hace clínicamente. El laboratorio es un auxiliar del clínico en el diagnóstico. Las confirmaciones experimentales se basan en la inoculación a los animales receptivos, en el hallazgo del agente etiológico (*Rickettsias*) en los animales de experiencia y en los resultados histopatológicos. La desviación del complemento es una prueba que al perfeccionarse tendrá alto valor para el diagnóstico retrospectivo. Las reacciones de aglutinación son de suma utilidad para el clínico. En el Tifo Exantemático la reacción de aglutinación se presenta alrededor del quinto día y es de tipo ascendente. De manera que una sola reacción tiene poco valor. Para hacer el diagnóstico diferencial, en caso de que pudiera presentarse en entidades distintas al tifo, se tendrá en cuenta dicho carácter ascendente. Ordinariamente una reacción al 6º día, v. g. de 1/160, al siguiente, o dos días después, tendrá un título muchísimo más elevado. En cambio en otras circunstancias, dicho título no cambiará.

Para información de los estudiantes de medicina, especialmente, y de los médicos no especializados, transcribimos en seguida un capítulo de la tesis del doctor Enrique Gutiérrez, interno que fué de la Clínica Tropical y del Servicio de Enfermedades infecto-contagiosas, capítulo que sintetiza el criterio de la Escuela de Medicina de Bogotá en tal materia. Y luego una respuesta en la sección de consultas del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, volumen 17, mes de mayo de 1939, sobre igual tema.

ANOTACIONES SOBRE TIFO EXANTÊMATICO

Por *Enrique Gutiérrez*. — Tesis de grado. 1942.

Pruebas de Laboratorio.

Deliberadamente quisimos, en lo que concierne a la clínica del Tifo Negro, excluir todo dato de Laboratorio, demostrando en esa forma, hasta donde nos fué posible, la primacía del concepto clínico puro, que debe, a nuestra manera de ver y entender, ser el director en los actos de buena medicina, desde luego que él encarna el espíritu y la razón que sustenta la existencia del médico. Por otra parte, obrando así, rendimos un homenaje de admiración a los viejos luchadores clínicos de nuestra Facultad que han sabido defender y colocar en línea de vanguardia el sentido íntimo y preciso de la medicina verdadera.

Ahora, entramos a considerar las frías y categóricas afirmaciones del Laboratorio, con el fin de desvanecer cualquier duda que haya quedado sobre las páginas anteriores.

Este estudio comprende el análisis de la reacción de Weil-Félix y del cuadro hemático, y se basa en los trabajos ejecutados por el personal científico del Laboratorio Santiago Samper y por nosotros, así como también en los que, para fines de esta tesis, como laboratorista del Servicio de Enfermedades Infecto-contagiosas, llevó a cabo en el Laboratorio del Servicio de Enfermedades Tropicales, el señor Julián de Zulueta.

A) Reacción de Weil-Félix.

Si bien eran muchas las pruebas que confirmaban el diagnóstico del Tifo Exantemático antes de 1915, la existencia de aglutininas en el suero de los tíficos no había sido posible demostrarla, es decir, no existía una reacción capaz de ponerla de manifiesto. Para fortuna de la ciencia, vino la epidemia de Galicia, y con ella, los investigadores E. Weil y A. Félix, aislaron de la orina de los enfermos, después de pacientes observaciones, varias muestras de bacilos que tenían las características del *Proteus vulgaris*. En posesión de estas muestras, empezaron a hacer aglutinaciones hasta llegar a un bacilo que denominaron *Proteux X19*, que se mostró fuertemente aglutinable por el suero de los enfermos atacados de Tifo Exantemático.

El *Proteux X19*, no obstante tener gran número de las propiedades del *Proteux vulgaris*, ofrece características diferenciales: ejerce acción proteolítica poco pronunciada, o a veces, no tiene tal

acción; no fermenta la levulosa (1), y sobre todo, se diferencia por el hecho de ser aglutinado por el suero de los enfermos de Tifo, como antes dijimos.

Se distinguen dos tipos de colonias: H y O. La primera corresponde a la variedad *Proteus* X19, que fué descrito primitivamente; da en la gelosa cultivos que recubren la superficie del medio con una película extensa y rugosa. Los gérmenes de esta variedad son cocobacilos móviles, que fermentan la dextrosa, sacarosa y maltosa; adsorben las aglutinas anti-H y anti-O; aglutininas que se han podido separar por la acción del calor, comoquiera que la una es termolábil, y la otra, termoestable.

La segunda, tipo O, da colonias lisas que no se extienden en superficie. Encierran gérmenes en forma de bastones cortos, inmóviles, que no fermentan los azúcares anteriores, y que *adsorben* solamente las aglutininas que les corresponden.

En una muestra mixta de *Proteus* X19, la proporción de elementos H y O, es variable. El elemento O no representa sino una fracción, a veces muy pequeña, del número total de bacterias.

Así expuestas las cosas, el *Proteus* X19 nos ofrece dos variantes: OX y HX, que, por otra parte, no tienen el mismo valor antigénico frente a las aglutinaciones tíficas. La primera da una aglutinación fina de pequeños granos; la segunda determina aglutinaciones de gruesos gránulos. Aquella representa el elemento rigurosamente específico de la aglutinación: aglutininas anti-O, que no se encuentran sino en el suero de los tíficos; ésta es menos rigurosamente específica, pues está formada de dos elementos, el uno idéntico a O, y el otro, común a todas las muestras de proteus.

Salta a la vista la conveniencia de practicar la reacción de Weil-Félix, no con una muestra mixta X19, sino con las variantes aisladas de antemano, sobre todo, con la variante O, rigurosamente específica, que no con la H, de relativa especificidad.

Es difícil conservar en estado de pureza las muestras OX; se impone la necesidad de hacer de tiempo en tiempo resiembras, pases de gelosa a caldo y estar siempre alerta, no sea que adquiera el carácter HX.

Técnica.—Las reacciones de nuestro trabajo, practicadas por el señor Director del Laboratorio Santiago Samper y por nosotros, fueron hechas siguiendo en un todo la técnica que se usa para la reacción macroscópica de Widal, y haciendo, en casi todos los casos, esta reacción, a la par de la de Weil-Félix, a fin de tener un término de comparación.

(1) En el Laboratorio Santiago Samper, y bajo la dirección del doctor De Francisco, hicimos siembras de *Proteus* OX19 y OXL, en medio azucarados. El resultado obtenido fué el mismo que trae cualquier libro sobre la materia.

Después de tomar al enfermo en ayunas 5 c. c. de sangre, centrifugarla y separar el suero, servirse de lo siguiente:

1º—Emulsión en suero fisiológico de bacilos vivos, obtenida de un cultivo sobre gelosa inclinada (1).

2º—Tubos de reacción, pipetas de 1 c. c. y de 10 c. c., todo esterilizado al autoclave, sin trazas de formol, ni productos químicos.

3º—Gradillas especiales para colocar los tubos.

Con este material, proceder así:

1º—Diluir el suero del enfermo al 1/10, es decir, 0,9 décimas de suero fisiológico para 0,1 décimas de suero del enfermo.

2º—Colocar en todos los tubos, aun en el patrón, medio centímetro cúbico de suero fisiológico.

3º—Del suero del enfermo diluido al 1/10, poner medio centímetro cúbico en el primer tubo reacción; mezclar, sacar medio centímetro cúbico y colocarlo en el tubo reacción siguiente; mezclar, sacar medio centímetro cúbico, etc., y en esta forma continuar hasta el tubo patrón, el cual no debe contener suero del enfermo; de suerte que el medio centímetro cúbico que se extrae del tubo anterior a él se elimina.

4º—Colocar medio centímetro cúbico de la emulsión de *Proteus* en todos los tubos, inclusive el patrón. Quedan ahora las diluciones en la forma siguiente: primer tubo 1/40; segundo tubo 1/80; tercer tubo 1/160; cuarto tubo 1/320, etc.

5º—Sacudir bien la gradilla para obtener una mezcla homogénea, y llevarla al baño de maría a 37º por 2 horas y media.

Generalmente, la reacción es positiva al salir del baño de maría; pero progresa en uno o dos tubos en las horas siguientes, si se mantiene en la nevera.

Interpretación y comentarios.—Dicen los autores extranjeros, que una tasa del 1/50 ya debe ser interpretada como positiva. Pero estamos tan convencidos del valor de la reacción a cualquier título, que creemos en ella aun con aglutinación del 1/40, siempre que esté de acuerdo con la sintomatología descrita.

Se ha dicho entre nosotros que la reacción de Weil-Félix es muy relativa, aserción que nació como producto de investigaciones llevadas a cabo en casas de beneficencia pública, y que arrojan algunas aglutinaciones bajas en individuos sanos que no han sufrido Tifo.

Sin querer desvirtuar el interés de estos hallazgos, dejamos el

(1) En un principio se empleó para nuestro trabajo, solamente la cepa *Proteus* OX19. Más tarde llegó al Instituto Lleras la cepa *Proteus* OXL, procedente del Brasil, y desde entonces se usaron las 2 cepas comparativamente. Con la última, los resultados fueron sensiblemente mejores que con la primera. No está por demás advertir que muchas reacciones, siguiendo el criterio comparativo, se hicieron con las cepas X2 y XK.

comentario pertinente al siguiente párrafo que pertenece a un artículo publicado por los profesores brasileiros Octavio de Magalhaes y Joao Affonso Moreira, en abril de 1940, y que a la letra dice así:

"Typhus Ambulans.—Encontramos assim um verdadeiro *Typhus ambulans*, onde o individuo accusa um pequeno mal estar, dóres de cabeça, com ou sem arrepios de frio, sem exanthema, como se fosse, afinal, uma gripe ligeira, que ñao o leva ao leito e com a temperatura rastejando pelos 37º e poucos decimos. O Weil-Félix destes individuos é positivo e o virus póde ser encontrado no sangue, em pequena quantidade, por pouco tempo, nos primeiros dias do mal. Encontramos nessas condições, em periodo de epidemia, nos focos do mal, varios pacientes. São esse casos que constituem as formas benignas da molestia, quasi que verdadeiro typho inapparente, justificando a apparente e paradoxal inmunidade de muitas pessoas, numa zona positivamente infestada. São estas formas que explicam o facto de numa casa onde existem 10 pessoas, só uma adoecer e morrer da febre exanthematica, quando todos estavam igualmente sujeitos ás picadas infectantes dos carrapatos e perceijos. São estes aspectos que desnorteiam o pesquisador desavisado, no estudo da epidemiologia da molestia".

Para nosotros es indiscutible el valor de la reacción en sí. La hemos practicado y hecho practicar no sólo en los enfermos de Tifo Exantemático, sino en individuos sanos no parasitados por piojos, en enfermedades agudas: fiebre tifoidea, meningitis, sarampión, viruela, varicela, escarlatina, difteria, gripes, paludismo, fiebre recurrente y pielitis; así como también en enfermedades crónicas: tuberculosis pulmonar y nefropatías. En ninguno de los casos enumerados ha habido aglutinaciones, ni siquiera del primer tubo, como puede testimoniarlo el historial clínico del Hospital de San Juan de Dios, y como lo podemos demostrar con cinco empleados de la Clínica de Enfermedades Tropicales, muchachos que gozan de buena salud, a quienes se les hizo la reacción con resultado negativo, según lo puede comprobar quien así lo quiera.

Cierto que nuestras investigaciones han sido relativamente escasas, pero muy dicientes, ya que nos fué dado tener la oportunidad de establecer términos de comparación.

Del estudio de la reacción en nuestra experiencia, podemos deducir lo siguiente: 1º—La aglutinación más baja es de 1/80; 2º—La más alta, de 1/1.280 (1); 3º—La reacción es de tipo ascenden-

(1) Debido al recargo de trabajo no fué posible hacer diluciones más altas, hasta obtener el máximo de aglutinación que hubiera podido dar el suero de los enfermos; de suerte que la tasa del 1/1.280, sólo obedece a que en pocos casos se hicieron diluciones hasta ese título, y no al hecho de que sea éste un término final. Lo mismo podemos decir de sus diluciones al 1/640.

te, es decir, que a veces en un principio hay aglutinaciones bajas que van aumentando en los análisis posteriores; 4°—Puede ser negativa en los casos hipertóxicos, que no dan lugar a la formación de aglutininas, tal el cuadro de la observación N° 22; 5°—Comparándola con la reacción de Widal, como casi siempre se hizo, se observa que jamás hay coaglutinación.

LA REACCION DE WEIL-FELIX EN EL TIFO

A fin de complementar las informaciones de que dispongo, desearía datos relativos a la técnica e interpretación de la prueba de Weil-Félix en el Tifo Exantemático. — **Jefe de Sección, Departamento Nacional de Sanidad.**

(Tomado del Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana, Vol. 17, N° 5, mayo, 1939).

La reacción de Weil-Félix puede verificarse en tubos de ensayo por el método de la dilución creciente, o con el alglutinómetro de Garrow, con el cual puede considerarse como diagnóstica una aglutinación del 1:20. La aglutinación máxima se obtiene del octavo al vigésimo primer día, habiéndose observado hasta un título de 1:2.500. La reacción puede continuar hasta por 60 días. (*Manson-Bahr*. P. H.: "Tropical Diseases". X Ed., 1936, p. 223).

La reacción de Weil-Félix en el tifo suele aparecer antes del sexto día, y alcanza su máximo en la segunda semana. (*Rosenau*, M. J.: "Preventive Medicine and Hygiene", VI Ed., 1935, p. 292).

La reacción aparece durante la primera semana, pero se acentúa en la segunda y durante la convalecencia. Por ejemplo, un título de 1:25 al quinto día suele elevarse al 1:200 o más hacia el fin de la segunda semana. (*Stitt*, E. R.: "The Diagnostics & Treatment of Tropical Diseases", V Ed., 1929, p. 369).

La aglutinación tiene lugar a diluciones elevadas, y suele presentarse para el quinto o sexto días. (*Osler*, William, revisada por McCrae, Thomas: "The Principles and Practice of Medicine", XI Ed., 1939, p. 252).

Una aglutinación bien definida, con suero diluido al 1:50 o más, suele presentarse después del octavo día de fiebre, y se considera diagnóstico de infección tifosa. (*Nicholson*, Daniel: "Laboratory Medicine", II Ed., 1934, p. 260).

Una positiva al 1:25 durante la primera semana la consideraba Félix como presuntiva, aunque reaccionan a ese título también aproximadamente 7-9% de personas que no padecen de tifo. Por regla general el título elevase rápidamente, de modo que puede ha-

cerse para el octavo día un diagnóstico positivo al 1:50 o más. Los títulos citados pueden probablemente aceptarse durante épocas epidémicas, pero durante la fase interepidémica y en los países donde la enfermedad existe endémicamente, no debe aceptarse un título de 1:50 como prueba definitiva sin más investigación. Un título de 1:100 o 1:200 constituye, sin embargo, un dato poderosamente presuntivo de tifo en un enfermo que no se ha repuesto recientemente del mal. (*Topley y Wilson*: "Principles of Bacteriology and Immunology", II Ed., 1936).

Todos los autores están de acuerdo en que la reacción de Weil-Félix en sangre, en diluciones al 1:50 y 1:100 indica la existencia de tifo exantemático, sea en enfermos o en convalecientes y la mayoría de los investigadores reconocen el gran valor diagnóstico de esta reacción. Los controles que se han hecho con la sangre de sanos indican que la reacción al 1:25, es muy rara y que no se la ha encontrado jamás en diluciones de 1:50, ni en sanos ni en enfermos, p. ej., con difteria, sarampión, escarlatina, tifoidea, viruela, tuberculosis, etc. Algunos autores comunican haber encontrado reacciones más altas que 1:25 en personas sanas que habían tenido contacto con enfermos de tifo exantemático; pero datos como éstos son muy escasos en la literatura. La reacción positiva que significa un caso típico de tifo exantemático, sea en el estado febril, afebril, en convalecencia o anamnesticamente, aparece en 30 minutos hasta 1 hora a 37° en forma de flóculos; al principio se forman flóculos finos que se hacen gruesos, y el líquido, antes turbio, se aclara; en una a dos horas se ve en el fondo del tubo un precipitado que recién formado y si se le agita un poco, se deshace con facilidad; pero, entre los flóculos gruesos flotantes queda el líquido claro. En algunas horas el precipitado forma una masa homogénea que parece estar coagulada; agitando un poco el tubo, no se deshace más, sino que se levanta en total del fondo. La sangre da esta reacción típica en diluciones muy altas desde 1:50 hasta 1,000 y mucho más. Los casos graves no siempre dan reacción positiva; es necesario repetirla y aún así puede ser negativa. Hemos encontrado otra forma más de aglutinación en personas sanas lo que, según nuestro juicio, no es un indicio de la enfermedad misma, sino de infección inaparente o de formas atípicas, especialmente entre los niños. Encontramos con sueros de sanos en diluciones 1:50, 1:100 y hasta 1:200, que la suspensión turbia de cultivo macroscópicamente no parece cambiar su aspecto en comparación con el control, durante varias horas a 37 C, pero observando con el aglutinoscopio y con lente a través de la luz, en 4-6 horas pueden verse flóculos una vez muy finos, otra vez un poco más grandes, pero difícilmente visibles a simple vista; suspendidos en el líquido sedimentan; algunas veces en 24 horas, pero se deshacen inmediatamente en flóculos finos que

flotan y se sedimentan muy lentamente, mientras en la reacción típica los flóculos gruesos agitados, forman nuevamente un precipitado (control líquido homogéneo). Solamente en las diluciones al 1:20 puede aparecer la aglutinación también en forma análoga como en la reacción de Weil-Félix típica, formándose un precipitado en el fondo y dejando el líquido claro. Como Ramsine, hemos encontrado sanos, sin antecedentes febriles entre algunos obreros que habían trabajado fuera de las poblaciones, con la reacción de Weil-Félix típica positiva, hasta 1:200 como en los enfermos. Es probable que esta reacción típica que en personas sanas es muy rara, significa una reacción de una infección fuerte pero inaparente y que se explica por el contacto íntimo con enfermos de tifo exantemático en los ranchos en que viven estos obreros. Sobre la forma de aglutinación fina como signo de las fiebres inaparentes y de las formas atípicas, no existen datos en la literatura. Pero ninguno de los autores ha encontrado la floculación fina en sanos y en personas con fiebre atípica de tifo exantemático. Esta forma de aglutinación puede tener relación con la fiebre inaparente o con los casos atípicos del tifo exantemático. (Kraus, R., Avilés, L., y Castillo, J.: Rev. Inst. Bacter. Chile, p. 40, enero, 1931).

La reacción de Weil-Félix puede presentarse en su forma típica (hasta al 1:100 y 1:200) durante el curso de una enfermedad infecciosa diferente del tifo exantemático (reacción anamnésica). La interpretación de este hecho es difícil; podría, sin embargo, ajustarse a una de estas posibilidades: significaría esto un tifo exantemático típico, atípico o inaparente que el enfermo ha tenido en su pasado. (Palacios, Raúl, y Armijo, Emiliano: Rev. Inst. Bacter. Chile, p. 33, jul. 1931).

En casi todos los casos de tifo endémico el suero sanguíneo aglutinó el X19 al 1:80 o más, en algún período de la enfermedad o después de la reposición. En cambio, de dos casos de tipo fiebre maculosa que se repusieron, uno jamás reveló un título más elevado de 1:40, y el otro jamás aglutinó la cepa de X19 (Badger, L. F.; Dyer, R. E., y Rumreich, A.: Pub. Health Rep., 463, febrero 27, 1931).

La reacción de Weil-Félix es positiva en una proporción elevada de los casos de fiebre maculosa; pero el mecanismo, aunque semejante, no es precisamente idéntico que en el tifo, existiendo una diferencia cualitativa: del 1:160 al 1:5,120 en 16 casos de tifo endémico, y de 0 a 2,560, pero por lo general mucho menos, en 40 casos de fiebre maculosa estudiados del segundo al sexagésimosexto día de la enfermedad. (Spencer, R. R., y Marcy, K. F.: Pub. Health Rep., 440, febrero 28, 1930).

La reacción aparece durante la primera semana de enfermedad, pero alcanza su máximo durante la segunda semana y durante la

convalecencia. Por ejemplo, Fairley demostró que 35 casos estudiados durante el período pirético revelaron aglutinación a diluciones de 1:20 a 1:1,280 entre el quinto y el décimotercero días. Los casos convalecientes revelaron aglutinación por un período mayor de 22 días. Un número limitado de casos leves no reveló reacciones positivas, y Weil y Félix también observaron que la reacción a veces fracasaba en ciertos casos graves. La técnica de la prueba, según la recomendaran Weil y Félix es la siguiente: Usese un cultivo en agar, del Proteux X19 recién cultivado, suspéndanse las colonias en 1.5 c. c. de solución salina, y háganse pruebas con diluciones al 1:25 y 1:50 del suero del caso sospechoso. En los casos positivos el título de aglutinación debe elevarse de 1:25 al sexto día a 1:200—1:500 o más al dozavo día. Si el título es de 1:25 en la primera prueba y no se eleva más, por lo general puede excluirse el tifo. (Bengtson, Ida A.: Pub. Health Rep., 2446, octubre 31, 1919).

Bibliografía primaria.

- Weil, E., y Félix, A.: Wien, klin. Wchnschr., Tomo 29, N° 2, 1916; Tomo 30, N° 13, 1917.
- Félix, A.: Munch. Med. Wchnschr., p. 1259, 1917.
- Weil, E., y Félix, A.: Feldarztliche Blatter der k. u. k. Armee, N° 11, 1916; Munch med. Wchnschr., N° 1, p. 17, 1918.
- Reichenstein, J.: Deut. med. Wchnschr., N° 18, 1917.
- Wagner, R. P.: Munch. med. Wchnschr., p. 792, 1917.
- Craig, y Fairley, N. H.: Lancet, Vol. 195, p. 385, 1918.
- Fairley, N. H.: J. Hyg., Vol. 18, p. 203, 1919.
- Jacobitz: Centralbl. Bakt., I, Orig., Vol. 81, p. 251, 1918.
- Kraus, R.: Rev. Méd. Chile, Santiago, Vol. 47, p. 131, 1919.
- Wenner, J. J., y Rettger, L. T.: Jour. Bact., Vol. 4, p. 331, 1919.
- Bengtson, I. A.: Jour. Infect. Dis., Vol. 24, p. 428, 1919.