

# De la seroaglutinación de Widal a la Reacción en Cadena de la Polimerasa para el diagnóstico de Salmonelosis

Hugo Trujillo Soto\*

## Resumen

---

Se hace una revisión de la confirmación del diagnóstico de la fiebre tifoidea por la seroaglutinación de Widal (1896) y por el método moderno y específico de la Reacción en Cadena de la Polimerasa, método inventado por Kary Banks Mullis (1983). Esta revisión se lleva a cabo con ocasión de la validación de este último método en Medellín por Sánchez y Cardona. También, se describen datos biográficos de Widal y Mullis y se comenta el cuadro clínico de la enfermedad.

**Palabras clave:** Fiebre tifoidea - Seroaglutinación de Widal - Reacción en Cadena de la Polimerasa - Diagnóstico.

## Abstract

---

A review of the Widal test (1896) and the polymerase chain reaction (PCR) method invented by Kary Banks Mullis (1983) for the diagnosis of typhoid fever is made.

This is done due to the validation of this method in Medellín by Sánchez and Cardona.

Biographies of Widal and Mullis, as well as the clinical manifestations of typhoid fever are also described.

**Key words:** Typhoid - Diagnosis - Widal Seroagglutination test - Polymerase Chain Reaction

---

\* *Médico Pediatra, Investigador. Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB). Medellín. Colombia. S.A.  
Correspondencia: A.A. 56006. Medellín. Colombia. S.A.*

Sánchez y Cardona (1) del Instituto de Medicina Tropical, del Centro de Estudios de la Salud (CES) en Medellín, recientemente validaron una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para el diagnóstico de la fiebre tifoidea y gastroenteritis por *Salmonella* con 100% de sensibilidad y especificidad. Para la tifoidea, resultó mejor que el hemocultivo, pues en este estudio de 37 pacientes, con el cuadro clínico de la enfermedad, el cultivo fue positivo en 34 y la PCR en 37. La PCR propuesta detecta la secuencia del gene *hlyA*, específico de la *Salmonella* sp.

La seroaglutinación de Widal era el método serológico del que disponíamos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea, pero con una sensibilidad y especificidad no muy buenas. Detectaba anticuerpos en sangre contra el antígeno O y H. Solamente era específico si se observaba una elevación de las aglutininas contra el antígeno O, de cuatro veces en el intervalo de 2 semanas, lo que lo hacía, clínicamente, poco práctico. Títulos mayores de 1:100 en Chile eran sugestivos de fiebre tifoidea, teniendo en cuenta la epidemiología y la clínica. Estos títulos pueden variar de país a país (2).

Georges Fernan Isidoro Widal (1862-1929), desarrolló su seroaglutinación en 1896, un año después de la muerte de Pasteur. Widal, fue un médico y bacteriólogo francés que hizo importantes contribuciones en el diagnóstico, tratamiento y prevención de varias enfermedades. Entre ellas, revisó la patología renal y creó varias pruebas para investigar objetivamente este órgano; perfeccionó el método de la hipocloruración para el tratamiento de la «hidropesía renal»; investigó sistemáticamente el nitrógeno residual en

la sangre, modificando muchos de los conceptos existentes sobre el pronóstico de la enfermedad renal. Durante la Primera guerra mundial preparó una vacuna antitifoidea y paratifoidea que redujo apreciablemente el contagio en las fuerzas aliadas de esa época.

Widal nació en Dellys, Algeria, hijo de un cirujano de la Armada francesa. Estudió medicina en París, fue interno en 1884 y doctor en medicina en 1889. Fue médico de los hospitales en 1893, agregado en 1894. Nombrado profesor de Patología interna en 1911, de Medicina clínica en 1918, donde permaneció hasta 1929, año de su muerte. Fue miembro de la Academia de Medicina y de la Academia de Ciencias de Francia. Fue uno de los grandes clínicos franceses de la época con Comby, Baccelli y Eichhorst.

Widal fue un orador y conferencista brillante. Era un hombre preciso, generoso y admirador de la habilidad de sus colegas. De cara romántica, con bigote retorcido con la punta para arriba, propio de esa época, llamada la «bella época». Sus mejores amigos fueron el famoso neurólogo Francis Félix Babinski (el del signo que lleva su nombre), el médico internista Luis Henri Vaquez y el poeta Andre Rivoire. Publicó dos obras: Fiebre puerperal (1889) y Reumatismo (1924). Con G. H. Robert y P. J. Tessier editó 22 volúmenes de un texto de medicina. El famoso neurocirujano francés, Clovis Vincent, cuenta que cuando Widal era interno en la Salpêtrière le dijo que quería trabajar un año con él. Widal le contestó que cuando ganara la medalla de oro. Cuando esto pasó, Widal le preguntó que si aún quería trabajar con él, pero Vincent

le dijo que no quería ser un doctor de conejos, que quería un puesto donde aprendiera medicina general. Widal murió en París en 1929, de una hemorragia cerebral, después de un ataque agudo de gota (3, 4, 5).

La PCR fue desarrollada por Kary Banks Mullis en 1983. Este es un bioquímico norteamericano que ganó el Premio Nobel de Química con Michael Smith, diez años después. La invención de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) es una técnica simple que permite que una porción específica del DNA pueda ser copiada billones de veces en pocas horas. Su interés por crear un método para el diagnóstico de la anemia falciforme lo llevó a considerar los problemas que implicaban identificar la mutación de una muestra compleja de DNA. Escogió replicar una sección, valiéndose de un tubo de ensayo y una fuente de calor. Esto dio origen a los replicadores del PCR, actualmente en uso. Esta técnica tiene gran aplicación en el diagnóstico médico, puesto que hace posible, en poco tiempo, la identificación de un agente patógeno, bacteriano, viral o parasitario, en una pequeña muestra de material genético. También tiene gran aplicación en el diagnóstico de las enfermedades genéticas, ciencia forense, en la secuencia de los genes y en una nueva disciplina científica: la paleobiología. Es considerada una de las grandes técnicas descubiertas en el siglo XX, y que revolucionó la biología.

Mullis se doctoró en bioquímica en la Universidad de California, Berkeley en 1973. Después fue investigador en varias universidades. En la Universidad de Kansas hizo un fellow postdoctoral en cardiología

pediátrica con énfasis en angiotensina y fisiología vascular pulmonar. En la Universidad de California, en San Francisco, hizo otro fellow postdoctoral en química farmacéutica. En 1979, comenzó a trabajar en Cetus Corp, una firma de biotecnología de California, en la que llevó a cabo su investigación sobre PCR. De 1986 a 1988 fue director de biología molecular de Xytromyx, Inc., de San Diego, California. Después ha sido consultor de 12 compañías farmacéuticas como experto en química del ácido nucleico. Después de ganar el Premio Nobel, recibió el máximo galardón que otorga Japón a un científico. Ha patentado varios inventos, el último es un enfoque revolucionario para movilizar el sistema inmune con el fin de neutralizar la invasión del organismo por microorganismos y toxinas, llamado Altermune LLC.

Mullis fue el tercer hijo de una familia que fue abandonada por el padre. La madre se dedicó, entonces, a trabajar en finca raíz y tuvo éxito, por lo que pudo brindar buenas condiciones económicas y educativas para sus hijos. Mullis era un niño inteligente, inquieto, vivaz, aficionado a desbaratarlo todo para ver cómo funcionaba y un tanto cruel con los animales, según confesó en su autobiografía. Tuvo tres matrimonios y dice que le encantan las mujeres de 27 años, que es, según él, la edad ideal. Del segundo matrimonio quedaron dos hijos. Mullis es excéntrico, original, locuaz y le gusta estar en disidencia. Le encanta estar en compañía de gente joven. Actualmente, se dedica al surfing, a dar conferencias, escribir artículos y publicó un libro titulado «Dancing naked in the mind field». Aconseja permanecer saludables, no beber, no fumar y no usar drogas ni otras sustancias dañinas, aunque

parece que usó drogas en algún momento de su vida (6, 7).

La fiebre tifoidea, llamada también fiebre entérica en la literatura anglosajona, era una enfermedad de alta prevalencia en el mundo hasta cuando mejoró la salud pública en ciudades y campos. En Antioquia, en el año 1980 hubo 2.344 casos, bajando a 623 en el 2000. En la India y en África es aún muy prevalente. Según datos de Chile, su mortalidad, que era de 10 a 30% bajó a menos de 1%, cuando apareció el cloramfenicol, en 1950.

El cuadro clínico clásico de la fiebre tifoidea en la era preantibiótica era el de una fiebre prolongada que duraba de 4 a 6 semanas y que, en la edad pediátrica atacaba más que todo a niños de 6 a 12 años. Generalmente, el comienzo era insidioso con malestar general, decaimiento, anorexia, cefalea, dolor abdominal, vómito, diarrea o constipación, palidez y epistaxis. La fiebre ascendía progresivamente hasta llegar a 40 °C en la segunda o tercera semana. La facies tífica consistía en el aspecto tóxico de la cara del paciente, con halitosis, lengua saburral y labios secos. Podía observarse la roséola tífica en la segunda semana, localizada en tórax y abdomen y borborismo abdominal en la segunda y tercera semanas. Ocasionalmente, se iniciaba la enfermedad con un cuadro respiratorio catarral y

bronquítico. Las complicaciones más graves siguen siendo la perforación y la hemorragia intestinal. El tratamiento con cloramfenicol redujo el cuadro clínico de un mes o más a una semana o menos, modificando el cuadro clínico y reduciendo significativamente la mortalidad. Actualmente, en adultos se emplea la ciprofloxacina por 2 semanas y en niños la ceftriaxona por 5 días. Se observaron recaídas en un 6.5% de 1000 niños tratados con cloramfenicol en Chile (2, 8).

El cultivo es el examen más exacto para confirmar el diagnóstico. En Chile, el hemocultivo fue positivo en 70 a 90% de los casos en la primera semana y el mielocultivo en 84%, siendo éste de particular interés en pacientes con tratamiento previo (2). Otros métodos serológicos, que se presentan en estuches, son: hemaglutinación pasiva, aglutinación de partículas de látex en portaobjetos, contraelectroforesis, radioinmunoensayo, ensayo enzimático ligado a inmunoadsorción con anticuerpos monoclonales. Los métodos moleculares, tales como hibridación del DNA, se han empleado más que todo en epidemiología (8). El estudio de Sánchez y Cardona, citado antes, es una demostración de su utilidad en el diagnóstico clínico. Con ella entramos en la época del diagnóstico molecular de la Salmonelosis. ■

## REFERENCIAS

1. Sánchez-Jiménez, MM, Cardona-Castro N. Validation of PCR for diagnosis of typhoid fever and salmonellosis of *hlyA* gene in clinical samples from Colombian patients. *J Med Microb* 2004; 53: 875-878
2. Fanta E. Fiebre tifoidea y otras salmonelosis. En: J. Meneghello, E. Fanta. *Pediatría*. 4ª. Ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 1991. p. 636-647

3. Widal (Georges) Fernan Isidore. Britannica (R) CD 99 Multimedia Edition (C) 1994-1999 Encyclopaedia Britannica, Inc. Encyclopaedia Britanica. CD 99.
4. Kurhat DM, Pérez LS. Médicos célebres-Grandes figuras de la humanidad. Lima: Central Peruana de Publicaciones S.A. s. f., pag. 352.
5. Loudet O. Más allá de la clínica. Buenos Aires: Losada S. A. 1958.
6. Mullis, Kary B. Britannica (R) CD 99 Multimedia Edition (C) 1994-1999 Encyclopaedia Britannica, Inc. Encyclopaedia Britanica. CD 99.
7. Kary B. Mullis- Autobiography. Disponible en Nobelprize.org. <http://nobelprize.org/chemistry/laureate/1993/mullis-aubio.html>.
8. Cleary TG. Salmonella. En: RD Feigin, JD Cherry, GT Demmler, SL Kaplan. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 5ª ed. Philadelphia: Saunders. 2004. p 1473-1487.