

EVALUACION DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS DE FIEBRE TIFOIDEA

*Eduardo Gotuzzo, Jorge Guerra, Emilio Crosby,
Miguel Miró Quezada, y Carlos Carrillo (*)*

RESUMEN

Se compara la efectividad de las aglutinaciones en placa, los hemocultivos seriados y el mielocultivo único en 60 pacientes con diagnóstico de fiebre tifoidea, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento antibacteriano previo. Las aglutinaciones fueron positivas a títulos "significativos" en el 25% de los pacientes a su ingreso, aumentando durante la evolución hasta el 56.6%. Se recuperó la *Salmonella typhi* en 95% de mielocultivos, en contraste con el 43.3% de pacientes que tuvieron por lo menos un hemocultivo positivo. La eficacia de mielo y hemocultivos se mantuvo en proporción similar tanto al emplear medio monofásico (soya-tripticasa) como bifásico (Ruiz-Castañeda modificado). De haberse limitado los procedimientos a las aglutinaciones y los hemocultivos se hubiera perdido el diagnóstico en 13 pacientes (21.7%). El mielocultivo ofrece las ventajas de un desarrollo bacteriano más rápido y de un alto rendimiento en cualquier período de enfermedad, aun en pacientes con medicación antibacteriana, siendo su sensibilidad estadísticamente superior a las otras pruebas diagnósticas.

SUMMARY

Plate agglutinations, serial blood cultures and single bone marrow aspirate cultures were evaluated as to their efficiency for diagnosis of typhoid fever in 60 patients, most of whom had received previous antibacterial treatment. Plate agglutination was "positive" in 25% of the patients at hospitalization, the proportion later increasing to 56.6%. *Salmonella typhi* was isolated in 95% of bone marrow cultures, while only 43.3% of the patients had at least one positive blood culture. The effectiveness of blood and bone marrow cultures was similar whether they were performed using Trypticase Soy Broth or using a biphasic Trypticase Soy Broth/Trypticase Soy Agar Ruiz Castañeda - type bottle.

The diagnostic would have been missed in 13 patients (21.7%) if it had rested on plate agglutination and blood culture alone. Bone marrow culture provides a faster bacterial growth and improved yield in any period of typhoid fever, including patients who had received antibacterial treatment. The sensitivity of bone marrow culture was statistically superior to the other diagnostic procedures evaluated.

(*) **Unidades de Enfermedades Infecciosas y Tropicales y de Hematología, Departamento de Medicina, Hospital General Base Cayetano Heredia, Lima, Perú.**

INTRODUCCION

En diversos países subdesarrollados, como India (1) Rhodesia (2), México (3) y entre nosotros (4), existe el concepto actual de que la fiebre tifoidea se presenta en forma atípica y estamos asistiendo a cuadros clínicos más severos y complicaciones desusuales.

El diagnóstico definido de fiebre tifoidea sólo se establece mediante el aislamiento bacteriológico de la *Salmonella Tífica* (5); aunque es reconocido (6, 7, 8 y 9) como otro criterio diagnóstico de enfermedad, el título creciente de aglutinaciones para el tífico "O" hasta cuadruplicar el basal o alcanzar "valores significativos" que son precisados de acuerdo a cada área geográfica. En el Perú, el método de aglutinaciones en placa (reacción de Welch-Stuart) es el más utilizado en la práctica clínica diaria, aunque se ha recalcado sus limitaciones (10, 11).

En los textos señalados (6, 7, 8 y 9) el hemocultivo resulta el método más efectivo de diagnóstico, pero decrece la positividad con el tiempo de enfermedad y la medicación antibiótica previa, circunstancias frecuentes en nuestros pacientes hospitalizados.

Resulta evidente que las crecientes dificultades en el diagnóstico clínico y de laboratorio de la fiebre tifoidea, acentuadas por la urgencia de una terapéutica precoz y eficiente, obligan a establecer un método diagnóstico eficaz y en el lapso más breve posible.

Con la experiencia alentadora de otros países con el mielocultivo (12, 13 y 14), diseñamos el presente estudio prospectivo para comparar la eficacia de 1 mielocultivo versus 3 hemocultivos seriados y simultáneamente evaluar la utilidad de las aglutinaciones en placa.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyó a todo paciente que fue admitido al Hospital General Base Cayetano Heredia con el diagnóstico presuntivo de proceso infeccioso general o fiebre tifoidea, desde octubre 1976 a mayo 1977.

Se elaboraron fichas individuales para reunir la información clínica y de laboratorio; se procuró registrar todo tratamiento antibiótico previo, incluyendo tipo, dosis, frecuencia y duración de cada droga.

El tiempo de enfermedad era proporcionado por el paciente y considerado a partir de la instalación de la fiebre. Se consideró en el grupo de pacientes con antibioticoterapia previa sólo a aquellos que recibieron tratamiento mínimo

por 48 horas continuadas, en la semana previa a la realización de los cultivos.

Los pacientes que entraban al protocolo de estudio eran sometidos a los siguientes procedimientos, en la hora subsiguiente y previo a la administración de tratamiento:

1. Tres hemocultivos seriados, inoculando 5 ml. de sangre en cada frasco. En un grupo de 30 pacientes se empleó el medio bifásico de Ruiz-Castañeda modificado. Usualmente eran tomados cuando el paciente estaba febril.
2. Un mielocultivo, mediante inoculación de 0.5 ml de médula ósea, aspirada de cresta iliaca (excepcionalmente de esternón). En cada paciente se empleó el mismo medio que el de sus respectivos hemocultivos.
3. Aglutinaciones en placa, con antígenos comerciales de las casas Difco y Gamma Biologicals, repetida cada 3-4 días durante la hospitalización. Basados en el trabajo retrospectivo realizado en nuestro hospital (4), se consideró como títulos "significativos" para tífico O:
 - a) Iguales o mayores de 1/320
 - b) Títulos crecientes hasta cuadruplicar el título basal o alcanzar un mínimo de 1/160. No se otorgó criterio diagnóstico a títulos de Tífico H.
4. Perfil hematológico y de coagulación, que son motivo de otra comunicación.

CUADRO Nº 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO

EDAD	VARONES	MUJERES	SUB-TOTAL
1 - 9 años	11	5	16
10 - 19	20	6	26
20 - 29	5	5	10
30 - 39	0	5	5
40 - 49	0	2	2
50 - 59	0	1	1
TOTAL	36	24	60

Las colonias sospechosas en los medios de cultivo eran procesadas conforme a las normas propuestas por el Laboratorio Nacional de Referencia de Enterobacterias del Instituto Nacional de Salud (15) coincidente con las normas aceptadas internacionalmente (16).

Las determinaciones estadísticas se realizaron considerando la diferencia de porcentajes en muestras correlacionadas mediante la prueba Z normal, cuyo límite de significación unilateral al 0.001 ($p < 0.001$) es 3.4 y al 0.05 ($p < 0.05$) es 1.64 y por las diferencias de promedio, mediante la prueba de la t simple de Student (17).

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 66 pacientes con sospecha clínica de fiebre tifoidea, habiéndose excluido 3 pacientes por ausencia de espículas en el aspirado de médula ósea y a otros 3 por serie incompleta de hemocultivos. Quedaron 60 pacientes con criterios diagnósticos definidos. La muestra estuvo constituida por 36 varones y 24 mujeres, en un rango de 3 a 54 años, el 70% eran menores de 20 años, la edad promedio 16.8 y la mediana de 14 años.

La efectividad de los procedimientos diagnósticos según el tiempo de enfermedad es detallada en la tabla Nº 2. Se puede apreciar que 37 de los 60 pacientes (61.6%) habían recibido antibióticos previos, generalmente hasta la fecha del ingreso. El mielocultivo fue positivo a S. Typhi en 57 pacientes (95%) en contraste con 26 pacientes (43.3%) en quienes alguno de los 3 hemocultivos fue positivo a S. Typhi siendo la diferencia altamente significativa, $Z = 55.68$

Al comparar la positividad de ambos procedimientos en la primera y segunda mitad de la enfermedad se consideran diferencias significativas similares a las descritas previamente. No hubo caso alguno de hemocultivo positivo y su respectivo mielocultivo negativo. Llamativamente el porcentaje de hemocultivos positivos subió de 38.4 a 52.3% transcurridas las 2 primeras semanas, no siendo la diferencia estadísticamente significativa, $Z = 1.03$.

El tiempo promedio de positividad (identificación de la S. Typhi) fue de 2.91 días para los mielocultivos y 4.03 días para los hemocultivos, siendo la diferencia significativa, $p < 0.01$. Incluso este tiempo fue definitivamente menor cuando se utilizaron medios bifásicos, tuvimos 2 pacientes que en 24 horas tenían aislado el germen en el mielocultivo. En ningún caso de cultivos en medios bifásicos creció luego del 5º día.

Respecto a la efectividad diagnóstica de las aglutinaciones, sólo 6 de 39 pacientes en la primera mitad de la enfermedad tuvieron un título "significativo" en la determinación inicial, ocurriendo lo propio en 9 de 21 (42.8%) en la segunda mitad. En conjunto, podría haberse hecho un diagnóstico inmediato en 15 de los pacientes (25.01%) y en algún momento de la evolución en 34 en total (56.6%). El tiempo promedio en que las aglutinaciones alcanzaron un título "significativo" fue de 6 días. La diferencia es significativa entre la positividad de las aglutinaciones y el mielocultivo, $Z = 43.1$; igualmente lo es entre los tiempos promedio en que se hicieron informativos para el diagnóstico, $p < 0.001$.

Por otro lado, 12 pacientes (20%) tuvieron aglutinaciones persistentemente negativas, todos con cultivos positivos en médula ósea y 7 en sangre; habían recibido terapia antibacteriana 7 de ellos. Los 14 pacientes restantes con títulos no "significativos" - 5 con títulos estacionarios en 1/160 a lo largo de la enfermedad - tuvieron todos también el mielocultivo y 6 el hemocultivo positivos.

Independientemente del mielocultivo, podría haberse hecho el diagnóstico de fiebre tifoidea: en 13 pacientes sólo por hemocultivo, en 21 sólo por aglutinaciones y en otros 13 por ambos procedimientos. El uso simultáneo de hemocultivos y aglutinaciones seriados hubiera dilucidado

CUADRO Nº 2

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS SEGUN EL TIEMPO DE ENFERMEDAD

Tiempo de Enfermedad	Nº de Pacientes +	Bacteriológicos positivos		Aglutinaciones Tífcico o Títulos Significativos	
		Hemocultivos Seriadados	Mielocultivo único	Al ingreso*	Durante evolución**
1ra. semana	14(5)	7	13	1	4
2da. semana	25(16)	8	25	5	17
Sub-total	39(21)	15	38	6	22
Porcentaje		38.4º/o	97.4º/o	15.4º/o	56.4º/o
3ra. semana	10(6)	7	10	4	6
4ta. o mayor	11(10)	4	9	5	6
Sub-total	21(16)	11	19	9	12
Porcentaje		52.3º/o	90.4º/o	42.8º/o	57.1º/o
Total	60(37)	26	57	15	34
Porcentaje		43.3º/o	95.0º/o	25.0º/o	56.6º/o

+ Entre paréntesis, número de pacientes con terapia antibacteriana previa.

* Pacientes con títulos 1/320.

** Pacientes con títulos crecientes en 4 diluciones mínimo o hasta 1/160, sumados a los pacientes con título inicial 1/320.

CUADRO Nº 3

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS BACTERIOLÓGICOS SEGUN EL MEDIO DE CULTIVO EMPLEADO

Tiempo de Enfermedad	Nº de Pacientes +	Medio Monofásico		Medio Bifásico		
		Hemos	Mielo	Nº de Pacientes +	Hemos	Mielo
1ra. semana	5 (3)	3	5	9 (2)	4	8
2da. semana	15 (8)	4	15	10 (8)	4	10
Subtotal	20 (11)	7	20	19 (10)	8	18
Porcentaje		35.0º/o	100.0º/o		42.1º/o	94.7º/o
3ra. semana	5 (5)	3	5	5 (1)	4	5
4ta. o mayor	5 (4)	2	4	6 (6)	2	5
Subtotal	10 (9)	5	9	11 (7)	6	10
Porcentaje		50.0º/o	90.0º/o		54.5º/o	90.9º/o
Total	30 (20)	12	29	30 (17)	14	28
Porcentaje		40.0º/o	96.6º/o		46.6º/o	93.3º/o

+ Entre paréntesis, número de pacientes con terapia antibacteriana previa.

el diagnóstico en 47 pacientes (78.40/o); siendo aún la diferencia estadísticamente significativa con respecto al mielocultivo único, $Z = 25.3$.

En la Tabla Nº 3 se presenta la comparación de la efectividad de los procedimientos bacteriológicos, según la utilización de medios de cultivo mono o bifásicos. La distribución de los pacientes tratados con antibacterianos es similar en ambos grupos. No hay diferencia estadística en el porcentaje de hemo y mielocultivos positivos entre ambos grupos de pacientes, considerados globalmente o por períodos de enfermedad, Z menor de 0.5. El tiempo promedio de identificación bacteriana en los hemocultivos en medio mono y bifásico fue de 4.58 y 3.57 días respectivamente; en los mielocultivos fue de 3.93 y 1.85 días, respectivamente. Reconocido en estos promedios la posible influencia de las distintas metodologías de trabajo en ambos laboratorios, la comparación entre estos es estadísticamente significativa, con una $p < 0.02$ para los hemocultivos y una $p < 0.001$ para los mielocultivos.

Como se puede apreciar en la Tabla Nº 4, tanto los 23 pacientes que no habían recibido terapia antibacteriana previa, como los 22 que habían recibido una sola droga, tuvieron el mielocultivo positivo (100.0/o), en contraste con 13 (56.50/o) y 9 (40.90/o) hemocultivos positivos, respectivamente, considerándose la diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO Nº 4

COMPARACION DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROCEDIMIENTOS BACTERIOLÓGICOS SEGUN TERAPIA ANTIBACTERIANA PREVIA

Terapia Antibacteriana	Nº de Pacientes	Hemocultivos Positivos (o/o)	Mielocultivo Positivo (o/o)
Ninguna	23	13 (56.5)	23 (100.0)
Con 1 droga	22	9 (40.9)	22 (100.0)
Combinada	15	4(26.6)	12 (80.0)
Total	60	26 (43.3)	57 (95.0)

La terapia consistió en: cloramfenicol en 11 casos, ampicilina en 4, tetraciclina en 2 y miscelánea en el resto. De los 15 pacientes con combinación de drogas antibacterianas, 12 (80.00/o) tuvieron positivos el mielocultivo y 4 (26.60/o) el hemocultivo, manteniéndose igualmente la diferencia significativa $Z = 28.4$.

Los 3 casos con todos los cultivos negativos correspondieron a pacientes tratados con las siguientes combinaciones: sulfametoxipridazina con trimetoprim (Septrin MR); penicilina con dicloxacilina; y cloramfenicol con estreptomycin y paromomicina. En los 3 hubo respuesta clínica favorable al tratamiento con dosis de 50 mg/kg/día de cloramfenicol. La declinación en la positividad de hemo y mielocultivos en relación con el número de antibacterianos empleados previamente sólo es estadísticamente significativa al comparar a los pacientes sin droga versus aquéllos con combinación de dos o más drogas, siendo Z de 1.81 y 2.23 respectivamente.

No se produjeron complicaciones secundarias a la punción aspiración de médula ósea, pocos pacientes se quejaron de dolor soportable en las primeras 24 horas; ninguno requirió tratamiento analgésico.

DISCUSION

En nuestro medio las aglutinaciones, en primer lugar, y los hemocultivos en segundo, son los procedimientos auxiliares más utilizados en el diagnóstico de la fiebre tifoidea. Así se comprueba en los trabajos de revisión clínica de García Calderón (18), Llosa García y col (19), Takahashi (20) y Gotuzzo y col (4).

Se ha señalado (21) que las aglutinaciones, a títulos mayores o iguales a 1/160, tienen una sensibilidad aproximada al 800/o pero una pobre especificidad en el diagnóstico de fiebre tifoidea. La falta de standardización de los antígenos comerciales, los niveles basales de anticuerpos variables según el área geográfica o si hubo vacunación previa, y la alta posibilidad de reacciones cruzadas con otras salmonellas y enterobacterias serían los principales factores que limitan el valor de esta prueba (5,22). Incluso, entre nosotros se ha demostrado la reactividad cruzada con el bacilo de la tuberculosis, patología de alta prevalencia en nuestro país (23).

En el presente trabajo hemos corroborado las reducidas posibilidades, del orden de 250/o, de hacer un diagnóstico inicial (inmediato) mediante las aglutinaciones en placa, que mejoran —como era de esperarse— en la medida en que es más prolongado el tiempo de enfermedad. En un promedio de 6 días, la sensibilidad de esta prueba aumenta notoriamente, hasta aproximarse al 600/o. Estos resultados son en general similares a lo reportado en otras áreas endémicas, donde las aglutinaciones suelen hacerse en tubo (1, 2, 12, 13, 22) e inferiores a la efectividad señalada por autores de áreas no endémicas (24).

Por otra parte, nuestros resultados coinciden con las publicaciones mencionadas y otras en el Perú (4, 11) en el hallazgo de un elevado porcentaje de pacientes, 200/o en nuestra casuística, que cursan con aglutinaciones persistentemente negativas, con o sin tratamiento antibacteriano precoz. En la mitad de estos pacientes, el diagnóstico hubiera pasado inadvertido de no haberseles practicado mielocultivo, dado que los hemocultivos seriados también fueron negativos.

Respecto a los hemocultivos, se ha sostenido, que se obtiene un rendimiento cercano al 800/o, especialmente en pacientes sin terapia antibiótica previa (5, 6, 7, 8, 9) con tendencia a disminuir a mayor tiempo de enfermedad (5, 21, 24, 25). Sin embargo, en los trabajos realizados en el Perú (4, 18, 19, 20), el rendimiento ha variado entre 40 — 600/o, reconociéndose como el principal factor determinante, la presencia de numerosos pacientes previamente tratados con antibióticos adecuada o erróneamente.

De acuerdo a nuestra experiencia, en la que dos tercios de los pacientes habían recibido previamente una o más drogas antibacterianas, los hemocultivos

seriados tuvieron una positividad global de 43.38%^b, independientemente de la utilización de medios mono o bifásicos. Esta sensibilidad de los hemocultivos es bastante similar a la reportada en Chile (13) y México (14), donde existe un problema parecido de alta premedicación. Tenemos la impresión que, aunque las diferencias en metodología de trabajo en los respectivos laboratorios podrían influir en parte, el medio bifásico ofrece la ventaja de un desarrollo bacteriano más acelerado que el monofásico, en promedio 3.6 versus 4.6 días. Aun así, en ambos casos la identificación de la *S. typhi* en los hemocultivos demoró menos de lo señalado en otras series (5, 12, 26). Hay que hacer hincapié en que el trabajo no fue diseñado para comparar el rendimiento de los medios de cultivo con muestras de sangre tomadas simultáneamente de un mismo paciente.

El incremento de la positividad de los hemocultivos en la segunda mitad de la enfermedad, aunque carente de significado estadístico, confirma una apreciación de otros autores (5) y contraria a lo sostenido clásicamente en los libros de texto. Tal parece que la bacteriemia en la fiebre tifoidea no se abate rápidamente en el transcurso de las dos primeras semanas, sino que es un fenómeno más o menos sostenido hasta fases tardías de la enfermedad, en las que los hemocultivos pueden ser positivos hasta en un 50% de los casos. Por esta razón, precisamente se recomienda su práctica en todos los pacientes, sea cual fuere el tiempo de enfermedad. Hemos comprobado, también, la declinación en el rendimiento de los hemocultivos en proporción directa al número de drogas antibacterianas administradas previamente.

Dado que por razones técnicas no fue posible practicar copro y urocultivo a todos los pacientes, no podemos evaluar adecuadamente la efectividad de estos procedimientos.

Aunque no tenemos experiencia en el cultivo de roseolas tíficas, es conveniente mencionar la de autores mejicanos (12,24), en cuyas manos ha dado una positividad mayor del 60%^b, con la ventaja de permitir identificar la *S. typhi* en un promedio de 2 días.

De haber restringido los procedimientos sólo a los hemocultivos seriados hubiéramos perdido el diagnóstico en 34 de 60 pacientes (56.6%^b) y sólo a las aglutinaciones, en 26 de 60 (43.3%^b). A pesar del empleo combinado de ambos, quedarían aún sin confirmación diagnóstica 13 de los 60 pacientes (22.7%^b). Nuestros datos demuestran que el mielocultivo cubre esta deficiencia, aumentando significativamente la posibilidad de recuperación de la *S. typhi* en los pacientes con sospecha clínica de fiebre tifoidea. La sensibilidad del mielocultivo, del orden de 95%^b, supera con amplio valor estadístico a la de los otros procedimientos aislados o en combinación. Además, tiene las ventajas de mantener su elevado rendimiento en cualquier período de la enfermedad, de positivizarse en menor tiempo que los hemocultivos y de ser afectado en menor proporción por la ingesta previa de antibacterianos. De hecho, los 3 casos negativos en esta serie habían tomado dos o más drogas. Al igual que para los hemocultivos, el uso de medios mono o bifásicos no representa mayor diferencia, salvo una más rápida identificación del germen en los últimos. En

nuestras manos, el mielocultivo ha tenido una positividad algo mayor y un desarrollo bacteriano más acelerado que lo reportado en la literatura (12, 13, 14), probablemente debido a que nos aseguramos que en todos los casos el aspirado correspondiera a médula ósea. La coincidencia es total en cuanto a las ventajas del mielocultivo frente a los demás procedimientos. Christie (5) es opuesto a la práctica de mielocultivos por temor a las complicaciones, que no las ha habido en nuestra serie ni en las consultadas (12, 13, 14): llevar la infección donde no ha estado previamente y trauma ósea importante.

Experimentalmente se ha demostrado en ratones infectados con *S. typhimurium*, que a la secuencia de invasión intestinal, pasaje a vías linfáticas y bacteriemia pasajera, sigue un período asintomático o de incubación más o menos fijo, en cuyo interín los gérmenes son removidos por las células del RES en el bazo e hígado (5). Cultivos de estos órganos demuestran, a su vez, que las bacterias se encuentran en reproducción activa; posteriormente se produce una segunda bacteriemia y la distribución generalizada. Otro estudio experimental realizado en humanos infectados con *S. typhi* corrobora la actividad fagocítica incrementada en los órganos del RES (25), que indudablemente incluye a los ganglios y la médula ósea, haciendo todo suponer que el proceso fisiopatológico sea similar al demostrado en ratones. Diversos exámenes anatómo-patológicos de ganglios mesentéricos y placas de Peyer en pacientes con fiebre tifoidea han demostrado la proliferación de células endoteliales, derivadas del RES, conteniendo bacilos intracelulares (5, 6, 7).

Considerando que en la fiebre tifoidea el número de bacterias circulantes en sangre es tan bajo como de 1 a 10 por ml (5, 27), resulta aceptable asumir que las posibilidades de cultivar la *S. typhi* en médula ósea sean más altas debido a una mayor concentración bacteriana. Igualmente, parece probable que el medio intracelular proteja la bacteria del efecto letal completo de los antibacterianos (5), lo que explicaría la mayor efectividad de los mielocultivos en contraposición a los hemocultivos en pacientes tratados. La trascendencia de este hecho es aliviada por el hallazgo en 60 pacientes, al cabo de un año de haber padecido fiebre tifoidea comprobada bacteriológicamente y tratada en forma adecuada, de un 3.30% de coprocultivos y un 16.60% de mielocultivos positivos a *S. typhi* (12). Las implicancias de este hecho en lo que respecta a los criterios de curación y estado de portador no han sido dilucidadas aún.

Si bien entre nosotros no se han reportado casos de *S. typhi* resistentes al tratamiento con cloramfenicol como en otros países (12; 14, 28, 29, 30), esta posibilidad vislumbra en algunas pruebas de sensibilidad *in vitro*, así como el desplazamiento moderno de sujetos de un área geográfica a otra, obliga a procurar el rápido aislamiento del germen en todos los pacientes y determinar la terapia apropiada. El mielocultivo facilita, en este sentido, la realización temprana de las pruebas de sensibilidad antibiótica.

Para concluir, en los tiempos actuales en que, a pesar de los esfuerzos sanitarios por erradicar la fiebre tifoidea, seguimos asistiendo a la presentación frecuente de formas clínicas que se han tornado sumamente severas y atípicas; en que el médico debe confrontar las dificultades del diagnóstico diferencial, agravado por la frecuente administración previa de antibacterianos, con la urgencia de iniciar un tratamiento no exento de riesgos, se hace necesaria la introducción de exámenes auxiliares que proporcionen un

diagnóstico seguro y rápido. En nuestro estudio, que por primera vez se desarrolla en el Perú, confirmamos que el mielocultivo es un procedimiento que reúne estas características, por su alta sensibilidad que supera ampliamente a la de los hemocultivos seriados y a la de las tradicionales aglutinaciones, en cualquier período de la enfermedad. El método es completamente inocuo e incruento en manos de cualquier persona entrenada en hacer aspiraciones de médula ósea.

BIBLIOGRAFIA

1. *Gulatti, PD, Sazena SN, Grupta PS, y Chuttani, HK.* Changing Pattern of Typhoid Fever. *Amer J of Med.* 45: 544, 1968.
2. *Temple A. y Rodríguez L.* La perforación intestinal en 1949 enfermos de fiebre tifoidea. *Revista Médica del Hospital Obrero*, 12: 342, 1963.
3. *Flores-Espinoza J.* Tifoidea en México—Análisis Clínico de la epidemia de 1972. *Gaceta Médica México* 106: julio, 1973.
4. *Gotuzzo E., Calderón J.L., Pérez A., Zavala R., y Dianderas J.* Estudio retrospectivo de 150 pacientes con fiebre tifoidea en el Hospital General Base Cayetano Heredia. Por publicarse
5. *Christie AB.* Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice. Edinburg 1974, p. 54—121.
6. *Woodward T.B. y Hornick R.B.* En Harrison T.R. *Medicina Interna*, 5ta. Edición en español. México D.F. La Prensa Mexicana, 1973. p. 904—10.
7. *Cecil R.L. y Loeb P.B.* Tratado de Medicina Interna. Editado por Beeson and Mc Dermott, 13ra. ed. México DF., Editorial Interamericana SA., 1972.
8. *Kraljevic R., Salcedo-Sepúlveda M. y Laval-Román H. En Veronesi R.* Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, 4ta. Edición Buenos Aires, Editorial El Ateneo, 1971. p. 456.
9. *Libonatti, E.J. y Tchoulamjam A.* Manual de Enfermedades Infecciosas: Clínica y Epidemiología, 2da. edición. Buenos Aires, López Libreros Editores SRL., 1976, p. 156—69.
10. *Guerra J.* Estudio de las salmonelosis no tíficas en el Hospital General Base Cayetano Heredia. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima 1974.
11. *Rubiños del Pozo JA.* Aglutinaciones negativas persistentes en Salmonelosis comprobada—análisis de 9 casos. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, 1975.
12. *Mendoza-Hernández P., Termino-Valenzuela M. y Ruiz-Maya L.* Experiencias bacteriológicas, clínicas y terapéuticas en 1976 casos de fiebre tifoidea. *Gaceta Médica de México* 108: 85, 1974.
13. *Schlack L., Pino M. y Wiederhold A.* El mielocultivo en el diagnóstico de fiebre tifoidea y paratifoidea. Análisis comparativo de 135 casos a su ingreso hospitalario. *Rev Chil Ped* 37: 213, 1966.
14. *Gilman RH., Termino M., Levina MM., Hernández-Mendoza P. and Hoewek RB.* Relative efficacy of blood, urine, rectal swab, bone marrow, and rose spot cultures for recovery of *Salmonella typhi* in typhoid fever. *Lancet* 1: 1211, 1975.
15. *Institutos Nacionales de Salud — Instituto de Salud Pública.* Aislamiento e identificación de *Salmonella* y *Shigella* a nivel hospitalario. Publicación N° 1, Lima Perú, 1973.
16. *Edwards P.R., Ewing WH.* (Editors). *Identification of Enterobacteriaceae*, 3rd. edition, Minneapolis, Burgess Publishing Company, 1972, p. 116.
17. *Garrett H.E.* *Estadística en Psicología y Educación*, 2da. edición. Buenos Aires, Editorial Paidós, 1971.
18. *García Calderón L.E.* Estudio Clínico estadístico sobre 254 casos de fiebre tifoidea en el Hospital Dos de Mayo, 1950—1964. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos—Lima, 1965.
19. *Liosa-García J., Ugarte J., Sobenes M., Azpilcueta F. y Valverde A.* Estudio epidemiológico y terapéutico en 151 casos de Salmonelosis tífica y paratífica en el Hospital General de Arequipa. *Revista Médica del Hospital General de Arequipa*. 3: 28—41, 1968.
20. *Takahashi NJ.* Fiebre Tifoidea: Estudio de la clínica y tratamiento en un decenio en el Hospital Militar Central. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima 1972.
21. *Kumate J.* Fiebre tifoidea. En *Manual de Infectología*. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1973.
22. *Muñoz O., Alvarez M.T., Ruiz Gómez J. y Gutiérrez G.* Estudio comparativo de las reacciones de aglutinación y de reacción en superficie en el diagnóstico de la fiebre tifoidea. *Gaceta Médica de México* 109: 253, 1975.
23. *Vera A.* Presencia de aglutininas tíficas — paratíficas en tuberculosis. Tesis de Bachiller en Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, 1954.
24. *Colan AR., Gross DR. and Tamer MA.* Typhoid fever in children. *Pediatrics* 56: 606, 1975.
25. *Hornick RB., Gresman SE., Woodward TE., Du Pont HL., Dawkins AT and Snyder MJ.* Typhoid fever: Pathogenesis and immunologic control. *New Engl J Med* 283: 686, 1970.
26. *Ruiz M.* Pruebas Emergentes de Laboratorio, México DF, Ediciones Médicas del Hospital Infantil, 1970 p. 13—71.
27. *Watson K.C.* Laboratory diagnosis of typhoid fever. *Lancet* 1: 1377, 1975.
28. *Overturri G., Marton KI. and Mathies A.E.* Antibiotic resistance in typhoid fever. *New Engl J Med* 289: 463, 1973.
29. *Butler T., Arnold A., Linh NN. and Pollack M.* Chloramphenicol-resistant typhoid fever in Vietnam associated with R factor. *Lancet* 2: 983, 1973.
30. *Gonzales A., Bessudo D. Sánchez-Leyva R., Fregoso R., Hinojosa M., y Becerril P.* Water-borne, transmission of Chloromphenicol-resistant *S. typhi* in México. *Lancet* 2: 605, 1973.