

La fiebre tifoidea en el tiempo:

Algunas lecciones de investigación, prevención, vacunas y errores humanos

Especial para Galenus
Marco Villanueva-Meyer, MD

En esta época de pandemia es oportuno recordar que son muchas las enfermedades infecciosas que han afectado a la población mundial, ya sea como epidemias focalizadas o en forma de pandemias. La fiebre tifoidea ha causado algunas epidemias devastadoras y ha motivado importantes investigaciones para conocerla mejor, para desarrollar vacunas y para definir las mejores opciones de tratamientos y de prevención. A pesar de los grandes progresos y avances, hoy en día sigue afectando a millones de personas y causando cientos de miles de muertes.

Epidemiología

La fiebre tifoidea es considerada por la Organización Mundial de la Salud (*WHO/OMS*) como un problema serio de salud pública, con unos 200 millones de casos al año en el mundo y con alrededor de 200,000 muertes anuales. Su incidencia es mayor en niños en edad escolar y en adultos jóvenes.

En el mundo desarrollado se ha vuelto rara, pero aún es frecuente en los países en vías de desarrollo.

La fiebre tifoidea a lo largo de la historia

La fiebre tifoidea ha sido causa de millones de muertes, en especial debido a los sistemas sanitarios deficientes, a la falta de higiene, a la pobreza, a la suciedad, a la ignorancia, así como a las guerras y a los movimientos de poblaciones.

Una de las primeras referencias históricas a la fiebre tifoidea data del siglo IV a. C. cuando una devastadora epidemia mató a más de un tercio de la población de Atenas, poniendo fin al Siglo de Oro de Grecia e, inclusive, a su líder Pericles.

En el siglo XVI se vio en México otro ejemplo de los estragos de la fiebre tifoidea. Se atribuye a esta la muerte del 80% de la población –estimada en unos 15 millones de personas– luego de la llegada de los conquistadores españoles. A finales del siglo XIX, la mortalidad por fiebre tifoidea alcanzó en algunas ciudades como Chicago la cifra de 174 casos por 100 mil habitantes –parecida a la cifra alcanzada hasta ahora en Nueva York por la pandemia de COVID-19–. En la

colonia inglesa de Virginia, a principios del siglo XVII, una epidemia de fiebre tifoidea eliminó a casi toda la población, compuesta por cerca de 6 mil colonos.

El origen del nombre fiebre tifoidea

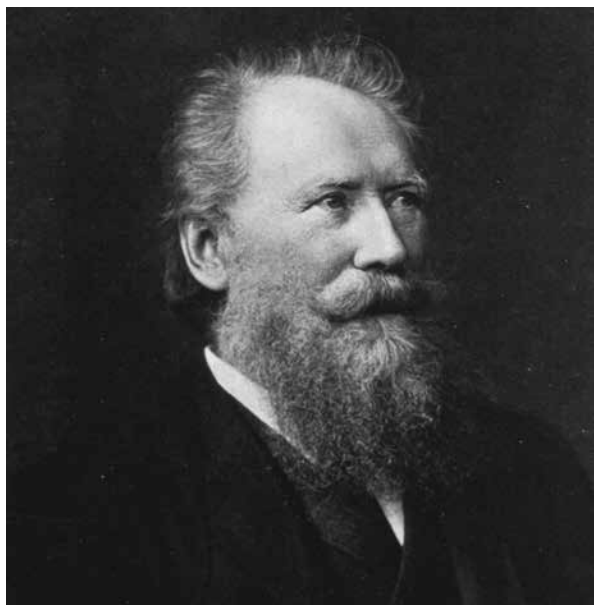
Durante mucho tiempo se consideró la fiebre como una enfermedad en sí misma. Así se describían fiebres periódicas, fiebres intermitentes, fiebres remitentes y fiebres continuas, desarrollándose inclusive algunas clasificaciones en base a los síntomas asociados, que en muchas oportunidades generaban una mayor confusión. Con el avance de las investigaciones y de la ciencia, se aprendió que la fiebre es un síntoma de distintas enfermedades. Así ocurrió también con la fiebre tifoidea cuando se descubrieron su causa y sus características.

Por otro lado, en el siglo XVIII se usaba en Europa el término *typhus* para varias enfermedades febriles. Entre ellas, estaban el tifus de oriente como sinónimo de la peste, la fiebre amarilla, la fiebre tifoidea y en forma genérica el tifus exantémico. A mediados del siglo XIX, se fueron definiendo cada vez mejor estas diferentes patologías. Así, en 1873, en Inglaterra, el médico William Budd observó y describió la transmisión fecal-oral de la fiebre tifoidea a través del agua y de los alimentos. Unos años después, en 1880, el patólogo y bacteriólogo alemán Karl Joseph Eberth, que trabajaba en Zürich, fue el primero en describir el bacilo causante de la fiebre tifoidea (llamado en su honor *Eberthella typhosa*). Poco después se mejoró el cultivo del bacilo, se desarrollaron la prueba de aglutinación de Widal (1896) y el hemocultivo (Schottmüller, 1900) y se identificó la infección paratífica en 2 grupos, A y B.

Denominación como *Salmonella*

Existe el cuestionamiento de por qué denominamos hoy al bacilo causante *Salmonella typhi*. Esta es una historia paradójica que recuerda al descubrimiento de América por Cristóbal Colón y a la denominación que se le dio al nuevo continente a raíz de algunos escritos de Américo Vespucio.

Daniel E. Salomon era un bacteriólogo que trabajaba con el Dr. Theobald Smith en buscar la forma de inmunizar a animales vivos con algunas vacunas en el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Se dice que Salomon presionó a Smith con el fin de reclamar para él mismo la paternidad del bacilo causante de la fiebre tifoidea. Con el tiempo esa denominación se impuso. Por otro lado, Smith se separó pronto y fue a Harvard, donde desarrolló vacunas y descubrió la anafilaxia o reacción de Theobald Smith. Historias como esta no han sido raras en las ciencias.



Karl-Joseph Eberth (1835-1926).

Las guerras y la necesidad de una vacuna

Las distintas guerras estimularon el desarrollo de vacunas, ya que la fiebre tifoidea producía un daño devastador en los ejércitos, el cual a veces era mayor que el causado por los enemigos. Así, por ejemplo, en la guerra de Crimea entre 1853 y 1856, los ejércitos de Inglaterra y Francia tuvieron el triple de bajas por la fiebre tifoidea que por el enemigo. Algo parecido se observó en

la Guerra Civil en los Estados Unidos (más de 30,000 muertes por fiebre tifoidea), en la Guerra Franco-Prusiana de 1870 (cerca de 10,000 soldados muertos por fiebre tifoidea), en la Guerra de los Boers en Sudáfrica (unos 8,000 soldados muertos con fiebre tifoidea).



Hospital de campaña en Georgia, con enfermos por tifoidea durante la Guerra Civil en Estados Unidos. (Report of the Surgeon-General of the Army (1898), p. 120).

Así se inició una carrera por la vacuna y también por su paternidad. Fue el Dr. Edward Wright de la Armada Británica quien hizo la primera publicación en la prestigiosa revista *Lancet* en 1896, sobre las pruebas con una vacuna basada en un cultivo muerto. Para sus experimentos, se apoyó en información y sugerencias que le habían dado científicos del instituto Pasteur de París y el Dr. Pfeiffer, del Instituto Koch de Berlín. Él publicó sus primeros resultados a las pocas semanas de inocular a humanos, haciéndolo con gran prisa y sin revisión por pares. Pocos días después de la publicación de Wright, el mismo Dr. Pfeiffer junto con el Dr. Koller, del Instituto Koch de Berlín, hicieron una publicación mucho más amplia y sólida sobre los exitosos estudios realizados con otra vacuna en humanos.

La nueva vacuna fue la primera alternativa viable al método clásico de Pasteur, ya que utilizaba gérmenes muertos e inactivados por el calor (a 53°C con 0.4% de lysol). Wright utilizó su vacuna en 4,000 voluntarios del ejército inglés en la India. Esta produjo reacciones adversas considerables. En esa guerra también murieron más soldados por enfermedad (de 14,000 el 70% fue por fiebre tifoidea vs. 8,000 en el campo de batalla). Esto generó dudas que llevaron al Gobierno a crear un comité que dio marchas y contramarchas: primero hubo un informe negativo a la vacuna, suspendiendo el programa. Sin embargo, ante el pedido

de Wright se hizo una nueva investigación que fue favorable y se reestableció la vacunación voluntaria a los militares, aunque con limitada acogida.

Wright continuó sus investigaciones. Durante la Primera Guerra Mundial, logró que un 97% del ejército inglés fuera vacunado, y así se disminuyeron en forma muy significativa las muertes por tifoidea. Estas políticas se siguieron desarrollando y así, unas décadas después, la Segunda Guerra Mundial fue la primera guerra en la que murieron más soldados en el campo de batalla que por infecciones.

Evolución de las vacunas contra la tifoidea

A la vacuna de tifoidea se le añadieron los cuerpos paratíficos A y B y, así, se desarrolló en la década de 1920 en Francia la vacuna oral TAB con virus muertos. En la década de 1940, se preparó una vacuna con alcohol en lugar de fenol para conservarla mejor. En la década de 1960, la OMS auspició los primeros ensayos bien controlados para las vacunas oral y parenteral, con vacunas inactivadas con acetona y con una eficiencia entre 80 y 94%.

Desde fines de 2017 la OMS autorizó la primera vacuna conjugada para la fiebre tifoidea que requiere menor dosis, que da una inmunidad más prolongada y que se puede administrar desde los 6 meses de edad. Este tipo de vacuna puede ser útil en aquellos lugares donde esta enfermedad es endémica y tiene mayor incidencia, brindando la ventaja de disminuir el uso de antibióticos y así poner un freno al desarrollo de resistencias a los mismos por la *Salmonella typhi*. Hoy hay dos vacunas recomendadas por la OMS: una oral de cepa viva atenuada y otra inyectable de células inactivadas enteras. Las dos se recomiendan para viajeros a lugares endémicos.

Mary Mallon, su triste y trágica historia

La más notable portadora de la fiebre tifoidea fue Mary Mallon, denominada por la prensa “Typhoid Mary”. Ella era una adolescente de 15 años cuando emigró de Irlanda a los Estados Unidos, a donde llegó en 1883 para trabajar como empleada doméstica y cocinera. Al inicio trabajó en Nueva York, donde curiosamente, empezaron a surgir algunos brotes de fiebre tifoidea en casas de familias acomodadas y no en zonas pobres como era lo usual. Un funcionario del Departamento de Salubridad siguió el rastro de las infecciones y comenzó a sospechar

de Mary, ya que los brotes se daban en casas donde ella había trabajado. A pesar de su poca colaboración, debido a su carácter difícil, ellos lograron realizar pruebas de laboratorio y encontraron *Salmonella typhi*.

Así, se le impuso un periodo de cuarentena en un cuarto aislado de un hospital en una isla de Nueva York. Después y durante 3 años, a partir de 1907, se le obligó a vivir sola en una cabaña anexa al hospital. En esa época no se conocían todavía las características de un transmisor “asintomático” ni las de un “superpropagador”. La prensa la consideraba como una “bomba biológica” ya que contagiaba una enfermedad que ella no padecía.



Poster educativo usando la figura de Mary Mallon. National Museum of Health & Medicine, USA.

En 1910 se le autorizó a salir del aislamiento, con la condición de que no volviera a trabajar como cocinera. Sin embargo, siguió laborando con algunos seudónimos. Un tiempo después, surgió un nuevo brote en una maternidad. Se reconoció que se trataba de Mary Mallon y así, en 1915, se le obligó a un nuevo periodo de cuarentena el cual esta vez duró casi 23 años, hasta su muerte en 1938. Ella siempre proclamó su inocencia insistiendo en que nunca se había enfermado.

Esta triste e injusta historia fue llevada a la pantalla como una miniserie por la televisión inglesa (BBC).

Sintomatología y aspectos clínicos

La fiebre tifoidea tiene los siguientes síntomas principales: fiebre, fatiga, cefalea, bradicardia, náuseas, dolor abdominal y estreñimiento o diarrea. Hay casos en que se observan erupciones cutáneas.

En etapas más avanzadas puede haber hemorragias intestinales y peritonitis y, hacia la tercera semana, abscesos con serias complicaciones sistémicas. De no tratarse, la muerte se presenta en más del 30% de los casos. Con tratamiento, se reduce a menos del 1% y el pronóstico es muy favorable.

Etiología y prevención

En ambientes poco higiénicos las dos formas más comunes de transmisión son a través de las moscas que llevan las bacterias a las comidas o al agua o de persona a persona por vía fecal-oral (falta de higiene o aguas contaminadas en contacto con comidas).

Un reducido porcentaje de las personas convalecientes y los portadores asintomáticos la pueden transmitir por un periodo largo. La mejor prevención es contar con servicios eficientes de agua y saneamiento, con educación sanitaria, higiene apropiada y cuidado al manipular los alimentos. En el caso de enfermos, es importante el aislamiento entérico (esto es, lavar la vajilla y la ropa del enfermo en forma separada).

Diagnóstico

El aislamiento y cultivo del germen se realiza en la sangre y en las heces. El hemocultivo es positivo en cerca del 90% de los casos en la primera semana. El mielocultivo tiene una sensibilidad de casi 100% (con punción esternal o de cresta iliaca). El coprocultivo requiere varias muestras porque el bacilo se elimina en forma intermitente. También se pueden demostrar anticuerpos mediante técnicas de aglutinaciones.

Tratamiento

El tratamiento clásico es con antibióticos y lo definirá el médico tratante de acuerdo al lugar donde se encuentren. Desde que se descubrió el cloranfenicol en 1947 la mortalidad disminuyó en forma dramática. También se requiere un control cercano debido a ciertas resistencias, más aún en zonas endémicas. Además, es importante una buena hidratación –la que en algunos casos debe ser por vía intravenosa para reponer los electrolitos– así como una dieta blanda. La convalecencia puede llegar a durar varios meses, pero los antibióticos disminuyen la gravedad y las complicaciones de la fiebre tifoidea, así como la duración de los síntomas.

Comentario

A lo largo de la historia, la fiebre tifoidea ha sido responsable de varias epidemias y de la muerte de millones de personas. Desde que se identificó al patógeno responsable de la enfermedad, se pudo introducir algunas vacunas y formas efectivas de tratamiento con antibióticos y, también, evitar esta enfermedad con medidas de saneamiento. Así, su incidencia disminuyó mucho en el mundo occidental. Sin embargo, en zonas con sistemas de higiene limitados o en poblaciones en movimiento, así como en los ejércitos, sigue siendo un problema serio.

Referencias

- Budd WA. Contagious principle on enteric fevers. *BrMed J* 1859; 4-28.
- Eberth CJ. *Bacillus typhosus*. *Virchow Arch* 1880; 81(I): 58.
- Wright AE. Typhoid vaccine. *Lancet* 1896; ii: 807-12.
- Harvey D. *Bacillus typhosus*. Immunization and therapy. His Majesty's Stationary Office, London 1929; IV: 50-64.
- Vásquez V, Calderón E, Rodríguez RS. Chloramphenicol resistant strains of *Salmonella typhosa*. *N Engl J Med* 1972; 286: 1220.
- Tuells J. El estupor de las fiebres confusas: tifoidea y vacuna de Almroth Wright. *Vacunas*. 2009;10(2):64-7 65
- Ledermann W. Una historia del bacilo de Eberth desde Junker hasta Germanier. *Rev Chil Infectol*. 2003; 20:58-61.
- Parish HJ. A history of immunization. London: Ed. Livingstone Ltd, Edinburgh & London; 1965.
- Gröschel DH, Hornick RB. Who introduced typhoid vaccination: Almroth Wright or Richard Pfeiffer? *Rev Infect Dis*. 1981; 3:1251-4.
- Guzman CA, Borsutzky S, Griot-Wenk M, et al. Vaccines against typhoid fever. *Vaccine*. 2006; 24:3804-11.



High endemicity
 Medium endemicity
 Sporadic outbreaks

Zonas endémicas de fiebre tifoidea en el mundo (de CDC).