

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

EXPERIENCIAS BACTERIOLOGICAS, CLINICAS Y TERAPEUTICAS EN 1 676 CASOS DE FIEBRE TIFOIDEA EPIDEMIA DE 1972 *

PABLO MENDOZA-HERNÁNDEZ,† §
MIGUEL TERMINEL-VALENZUELA § y LILIA RUIZ-MAYA §

Durante la epidemia de fiebre tifoidea de 1972, se estudiaron 1 676 casos en quienes se aisló Salmonella typhi. El mayor número de aislamientos se obtuvo en cultivos de médula ósea, siguiéndole en efectividad los cultivos de sangre y de material de biopsia de manchas rosélicas. La cepa causante de la epidemia, resistente al cloranfenicol, se caracterizó por letalidad de hasta 14.5 por ciento. La misma estuvo en relación con desequilibrio electrolítico grave, sangrado del tubo digestivo y coagulopatía. Todas las personas mayores de 65 años fallecieron. Un porcentaje relativamente alto de sobrevivientes mantuvieron mielocultivo positivo un año después de haber padecido la fiebre tifoidea.

Se escogió como tema de disertación, la epidemia de

* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 31 de octubre de 1973.

† Académico numerario.

§ Hospital de Infectología. Centro Médico "La Raza". Instituto Mexicano del Seguro Social.

fiebre tifoidea del año de 1972, por que permite hacer hincapié en las graves consecuencias y peligros que ocasionan en una comunidad, las omisiones de las normas elementales de higiene y salud pública y, además, censurar el uso inmoderado e irracional de antimicrobianos. Los agentes infecciosos, sujetos a su acción, pueden sufrir cambios importantes en su biología y posiblemente, aumento de su virulencia.

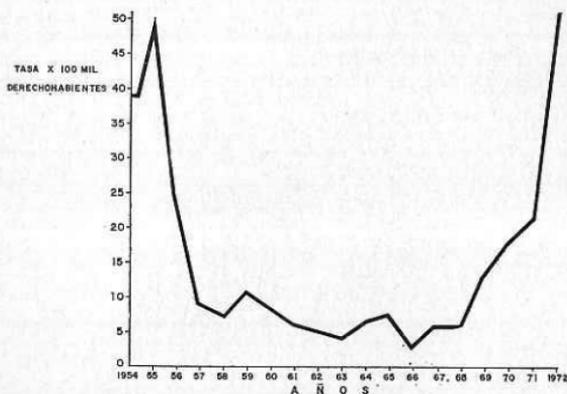
Los casos de salmonelosis atendidos en el Hospital de Infectología del Instituto Mexicano del Seguro Social en el lapso de 18 años que dio comienzo en 1954 y terminó en 1971, fueron 5 115, en tanto que sólo durante el año de 1972 fueron 2 132. En la figura 1, se muestra la asistencia anual de enfermos de salmonelosis desde 1954 a 1972, en tasas por cien mil derechohabientes. La cifra inicial de 38.5 es rebasada en el año siguiente, elevándose la tasa a 50.0. Después de 1955 comienza a descender en forma muy abrupta y en 1957 baja a menos de 10.0. Se mantiene dentro de este nivel hasta el año de 1968, en que se inicia un nuevo ascenso. En 1969 la tasa se eleva a 13.0,

en 1970 a 18.0, en 1971 a 21 y en 1972 llega a una cifra insólita de 52.

De 2 132 enfermos de salmonelosis notificados en el año de 1972 en el Hospital de Infectología, 2 070 (97.0 por ciento) fueron casos de fiebre tifoidea. En 1 676 pacientes (81.0 por ciento) se pudo confirmar el diagnóstico por aislamiento de *Salmonella typhi* y en 394 (19.0 por ciento) el diagnóstico de tifoidea se hizo por el resultado de las reacciones serológicas y por las manifestaciones clínicas.

Las reflexiones clínicas y terapéuticas que aquí se hacen, son el resultado del estudio analítico de los 1 676 casos en quienes se logró aislar *S. typhi*. Ordinariamente, para descubrir la presencia de *S. typhi*, se utilizaron las siguientes investigaciones de laboratorio: mielocultivo, hemocultivo, coprocultivo, urocultivo y cultivo de la biopsia de roseolas tifoídicas. La conducta que se siguió para el estudio bacteriológico de enfermos de fiebre tifoidea, obedece a una experiencia previa realizada en 200 pacientes.¹

El número total de los diferentes cultivos empleados, así como las tasas de posi-



1 Incidencia de salmonelosis en el Hospital de Infectología (1954-1972).

Cuadro 1 Métodos de laboratorio utilizados en el diagnóstico de fiebre tifoidea

	Practi- cados	Positivos	%
Mielocultivos	1 449	1 298	89.6
Hemocultivos	428	270	63.1
Coprocultivos	1 429	644	45.1
Urocultivos	124	6	4.8
Cultivos de:			
Biopsias de ro- seolas	149	91	61.1
Líquido cefalo- rraquídeo	2	2	
Exudado farín- geo	1	1	
E x u d a d o de absceso hepáti- co	1	1	

tividad se muestran en el cuadro 1. De 1 449 cultivos de medula ósea se obtuvieron 1 298 positivos (89.6 por ciento). Esta cantidad es superior a la proporción de éxitos logrados por medio del cultivo de otros especímenes. Ofrece las siguientes ventajas el mielocultivo: su tasa de positividad no declina tan rápidamente con el tiempo de evolución de la enfermedad como sucede con el hemocultivo y aparentemente, los resultados no varían si están presentes anticuerpos específicos circulantes ni con la administración de antimicrobianos activos contra *S. typhi*, ya que las bacterias, dentro de las células del sistema retículoendotelial de la medula, están a cubierto de su acción.

El cultivo de las biopsias de roseolas tiene las siguientes ventajas²: 1) Su tasa de positividad es tan elevada, que puede llegar hasta 75 por ciento. 2) El desarrollo de la bacteria es más temprana, ocurriendo como promedio en dos días; en cambio en el mielocultivo, el crecimiento principia a los cuatro días y en el hemocultivo a los ocho. 3) La técnica de la

biopsia es muy sencilla; puede hacerse con una hoja de rasurar delgada y estéril.

Por lo que toca a los resultados de las reacciones de aglutinación practicadas por el método de placa, en 11.0 por ciento fueron negativas, en 28.0 por ciento, dieron resultados positivos pero a títulos inferiores a 1:80 y solamente en 5 por ciento, las aglutinaciones alcanzaron títulos superiores a 1:320.

En el cuadro 2 se observa que el número de pacientes con fiebre tifoidea que se internaron en los meses de enero y febrero fue bajo, sin rebasar las cifras encontradas en los mismos meses durante los dos años previos. Pero a partir de marzo, el número de enfermos ascendió considerablemente; al mismo tiempo, la letalidad se elevó súbitamente de 0 a 14.5 por ciento, se mantuvo en cifras elevadas aunque decrecientes, hasta llegar de nuevo a tasas normales a partir del mes de agosto. Con un total de 60 fallecimientos, la letalidad general alcanzó 3.6 por ciento.

El aumento inesperado de la letalidad en el mes de marzo tuvo como explicación

Cuadro 2 Fiebre tifoidea. Morbilidad y letalidad por mes

Mes	No. de casos	No. de defuncio- nes	%
Enero	11	0	0
Febrero	25	0	0
Marzo	83	12	14.5
Abril	136	17	12.5
Mayo	179	12	6.7
Junio	201	8	4.0
Julio	186	5	2.7
Agosto	222	0	0
Septiembre	193	1	0.5
Octubre	200	3	1.5
Noviembre	135	0	0
Diciembre	105	2	1.9
Totales	1 676	60	3.6

Cuadro 3 Casuística según edad y sexo

Edad	Sexo		Total	%
	Masculino	Femenino		
Menores de 1 año	9	2	11	0.7
De 1 a 4 años	33	18	51	3.0
De 5 a 14 años	277	235	512	30.6
De 15 a 24 años	375	282	657	39.2
De 25 a 44 años	240	177	417	24.8
De 45 a 64 años	12	13	25	1.5
		2	3	0.2
De más de 65 años	947 (56%)	729 (44%)	1 676	100.0

un cambio en la biología de la bacteria. El antimicrobiograma realizado en las cepas de *S. typhi* aislada de personas que fallecieron, mostró una resistencia inusitada al cloranfenicol, en contraste con las aisladas durante los dos primeros meses del año, que eran muy susceptibles a la acción del mismo fármaco. Posteriormente, al estudiarse el antimicrobiograma por el método de dilución en tubo y por la técnica de Jackson y Finland³ en 460 cepas, 93 por ciento de ellas exhibieron resistencia a más de 50 microgramos de cloranfenicol por mililitro y susceptibilidad a la ampicilina en su totalidad.

Fueron enviados al Centro de Control de Enfermedades Transmisibles de los Estados Unidos de Norteamérica, cepas resistentes y cepas susceptibles al cloranfenicol, para determinar su lisotipia por medio de bacteriófagos; las resistentes se clasificaron como similares pero no idénticas al tipo fago A, con antígeno Vi degradado y las susceptibles se identificaron como del tipo fago E₁.

En el cuadro 3 se presentan los 1 676 casos de fiebre tifoidea ordenados de acuerdo con la edad y con el sexo. El enfermo más pequeño tenía 14 días de nacido y el de mayor edad, 75 años. Las

personas del sexo masculino mostraron una tasa de ataque ligeramente mayor que las del sexo femenino. El grupo de edad más afectado estuvo constituido por individuos de 15 a 24 años (39.2 por ciento); los adolescentes de 5 a 14 años ocuparon el segundo lugar, con una tasa de 30.6 por ciento en relación con el grupo total y en tercer lugar quedaron los adultos jóvenes de 25 a 44 años, con 24.8 por ciento. La tasa acumulada de estos tres grupos ascendió a 93.6 por ciento.

El patrón clínico dominante fue la forma septicémica; solamente 200 pacientes tuvieron manifestaciones de intoxicación grave del sistema nervioso central.

Cuadro 4 Mil seiscientos setenta y seis casos de fiebre tifoidea. Principales complicaciones

	No. de casos	%
Desequilibrio hidroelectrolítico	734	43.8
Sangrado de tubo digestivo	349	20.8
Alteraciones de la coagulación	268	15.9
Hepatitis	129	7.7
Bronconeumonía	29	1.7
Miocarditis	23	1.4
Perforación intestinal	16	0.9

Cuadro 5 Fiebre tifoidea. Defunciones por mes y por grupos de edad

Edad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Total
Menores de 1 año	0	0	1	-	-	1	1	0	0	0	0	-	3
De 1 a 4 años	0	0	-	1	-	-	-	0	0	0	0	-	1
De 5 a 14 años	0	0	-	4	5	1	-	0	0	1	0	-	11
De 15 a 24 años	0	0	9	7	6	2	2	0	0	1	0	1	28
De 25 a 44 años	0	0	2	5	-	3	2	0	0	1	0	-	13
De 45 a 64 años	0	0	-	-	1	-	-	0	0	0	0	-	1
De más de 65 años	0	0	-	-	-	1	-	0	1	0	0	1	3
Totales	0	0	12	17	12	8	5	0	1	3	0	2	60

En el cuadro 4, se presentan las complicaciones más frecuentes. El desequilibrio hidroelectrolítico ocupó el primer lugar y su gravedad estuvo en relación directa con el tiempo transcurrido entre el principio de la enfermedad y la fecha del internamiento en el hospital. En segundo lugar se observó sangrado del tubo digestivo y en el tercero, alteraciones de la coagulación. Hubo 16 casos de perforación intestinal, con tasa de 0.9 por ciento.

En el cuadro 5, se muestran los casos de defunción, ordenados por grupo de edad y frecuencia mensual. El número mayor de fallecimientos ocurrió en pacientes cuya edad estaba comprendida entre 15 y 24 años. Los decesos fueron más numerosos durante los meses de marzo, abril, mayo, junio y julio. Es interesante señalar que todas las personas mayores de 65 años que tuvieron fiebre tifoidea murieron. Probablemente, a esta edad la inmunidad mediada por células desfallega y sin su apoyo, los antimicrobianos fracasan.

En el cuadro 6, se relacionan los decesos en los diferentes grupos de edad con los antimicrobianos utilizados. Muestra claramente que el mayor número de fallecimientos ocurrió en pacientes tratados con cloranfenicol, o sea 37 de un total de 60. Los datos del cuadro 7 enseñan

Cuadro 6 Fiebre tifoidea. Defunciones por grupos de edad y tratamiento

Edad	No. de defunciones Tratamiento total			Total
	Cloranfenicol	Ampicilina	Asociación de ambos	
Menores de 1 año	0	3	0	3
De 1 a 4 años	1	0	0	1
De 5 a 14 años	6	2	3	11
De 15 a 24 años	18	4	6	28
De 25 a 44 años	11	1	1	13
De 45 a 64 años	1	0	0	1
De más de 65 años	0	3	0	3
Totales	37	13	10	60

Cuadro 7 Fiebre tifoidea. Tasas de mortalidad en correlación con el antimicrobiano empleado

	Casos tratados	Defunción	%
Cloranfenicol	414	37	8.9
Cloranfenicol más ampicilina	265	10	3.8
Ampicilina	931	13	1.4

que en relación con el antimicrobiano empleado, la tasa de letalidad más elevada corresponde a los tratados con cloranfenicol (8.9 por ciento); le sigue en importancia la tasa de letalidad de los enfermos tratados con cloranfenicol y ampicilina simultáneamente (3.8 por ciento) y en último término la letalidad de los tratados únicamente con ampicilina. De lo anterior se deduce, que la asociación de cloranfenicol y ampicilina no exhibió efectos sinérgicos.

Se observaron 30 casos de recaídas (1.8 por ciento) principalmente en personas tratadas con cloranfenicol o que reiniciaron prematuramente sus actividades laborales.

La investigación de portadores de *S. typhi*, por medio de mielocultivo y coprocultivos, practicados simultáneamente en 60 sujetos que tuvieron fiebre tifoidea, ha dado el siguiente resultado: diez aún tienen mielocultivo positivo después de un año de haber padecido la enfermedad y dos de ellos mismos, exhiben también coprocultivo positivo. El estado de portador crónico de *S. typhi* en la médula ósea, parece ser un fenómeno relativamente común y hasta ahora más frecuente que el portador de la bacteria en el aparato intestinal.

Las enfermedades infecciosas transmitidas por medio de materia fecal humana (cuadro 8), son las más frecuentes y

Cuadro 8 Relación de padecimientos infecciosos más frecuentes del 1o. de enero al 30 de septiembre de 1973

Fuente de infección	Padecimiento	Número
<i>Materia fecal</i>	Hepatitis viral	613
	Tifoidea	621
	Salmonelosis	510
	Gastroenteritis	224
	Total	1 968 (84.7)
<i>Secreciones nasofaríngeas</i>	Tosferina	132
	Meningoencefalitis (Todas etiologías)	195
	Sarampión	27
	Total	354 (15.3)

ominosas en nuestro país. Su prevención debe ser el objetivo principal de sanitaristas, microbiólogos y médicos clínicos, para evitar un brote epidémico como el de fiebre tifoidea que no solamente ocasionó pérdida de vidas útiles sino también, un gasto muy grande de recursos.

REFERENCIAS

1. Mendoza, P.; Terminel, M.; Méndez, D.; Ruiz Maya, L. y González, S.: *Septicemic salmonellosis diagnosed by bone marrow culture*. VIII World Congress of Anatomy and Clinical Pathology. Excerpta Médica No. 262, 1972.
2. Terminel, M.; Mendoza, P. y Bahena, A.I.: *Técnica del cultivo de *roseola* para el diagnóstico de fiebre tifoidea*. Rev. Lat. Amer. Microbiol. 15:69, 1973.
3. Jackson, G. G. y Finland, M.: *Comparison of methods for determining sensitivity of bacteria to antibiotics in vitro*. A.M.A. Arch. Int. Med. 88:446, 1951.

El doctor Pablo Mendoza Hernández recibió su título de médico cirujano en 1935, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ostenta también el grado de maestro en salud pública de la Universidad Johns Hopkins, otorgado en 1952. Fue durante largos años

investigador en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales y más tarde jefe del laboratorio en el Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Desde 1972 es director del Hospital de Infectología de la propia institución. Es profesor titular de ecología humana y de enfermedades infecciosas y parasitarias de la Facultad de Medicina y de infectología en la División de

Graduados de la misma. Su vasta contribución científica en el campo de la microbiología clínica ha sido publicada en la literatura nacional y extranjera. Es consejero y miembro de varias comisiones en gran número de instituciones y agencias del país e internacionales. La Academia Nacional de Medicina lo recibió en su Departamento de Medicina, el 31 de octubre de 1973.

COMENTARIO OFICIAL

JOSÉ RUILOBA *

Es altamente satisfactorio para mí comentar el trabajo de ingreso a esta Academia del señor doctor Pablo Mendoza Hernández.

El doctor Mendoza, actual director del Hospital de Infectología del I.M.S.S., se distingue por sus amplios conocimientos en la especialidad que cultiva; su gran afición al estudio de la microbiología le permite comprender y valorar con mayor perfección los problemas clínicos y epidemiológicos de las enfermedades infecciosas.

El trabajo que presenta es de una importancia extraordinaria para nuestro país por el análisis cuidadoso que hace de la tristemente célebre epidemia de tifoidea que sufrimos el año de 1972 y para los especialistas de todo el mundo por los estudios tan interesantes y bien elaborados que han realizado los investigadores mexicanos, entre quienes destaca el grupo del doctor Mendoza y sus colaboradores.

Es conveniente hacer énfasis acerca de algunas de las observaciones que nos relata. En primer lugar conviene señalar la eficacia del diagnóstico bacteriológico al lograr identificar *Salmonella typhi* en 81 por ciento de los casos. Destaca entre las técnicas empleadas la utilidad del mielocultivo que alcanzó una positividad de casi 90 por ciento, superior al método

habitual del hemocultivo y además, con la ventaja de poder aislar el microorganismo aun en enfermos con tratamiento antimicrobiano específico y cuando ya el hemocultivo es persistentemente negativo.

Otro resultado interesante es la frecuencia relativamente elevada (75 por ciento), con que se logró aislar *S. typhi* de las roseolas tifoideas mediante pequeñas biopsias de las mismas. Como puede apreciarse, es obvia la utilidad práctica que tendrán en el futuro estas observaciones.

Por otra parte, los resultados obtenidos con las reacciones de aglutinación, método al que recurren muchos médicos para establecer el diagnóstico, fueron muy mediocres, lo que hace de esta prueba un método poco útil y cada vez menos confiable, pues aun en casos positivos será necesario valorarlos en relación a las manifestaciones clínicas y a los antecedentes de infecciones previas o de vacunación específica.

El descubrimiento de que la cepa epidémica de la *S. typhi* era resistente al cloranfenicol en 93 por ciento de los casos, tuvo una importancia capital, tanto para el manejo terapéutico inmediato de los enfermos, como para señalar y descubrir nuevos agentes antimicrobianos útiles. A este respecto se confirmó que por ahora el sustituto adecuado es la ampicilina, aunque otros investigadores como Kumate y Gutiérrez Trujillo han ensayado tam-

* Académico numerario. Instituto Nacional de la Nutrición.

bién con éxito la furazolidona. También hay informes de la eficacia del cotrimexazol en estas infecciones; sin embargo en la epidemia motivo de esta comunicación no fue empleado suficientemente para hacer una correcta evaluación.

El porcentaje de complicaciones es aparentemente muy elevado. Sería útil que para su mejor comprensión, se especificará el número de enfermos que las presentaron, así como la

magnitud y la época de aparición de las mismas y su correlación clínica.

Felicito al doctor Mendoza y a sus colaboradores por tan interesante trabajo y lo exhorto para que reúna en una monografía los trabajos de todos los investigadores mexicanos y extranjeros que han estudiado esta epidemia y en ella exponga con detalle sus características etiológicas, clínicas, epidemiológicas y terapéuticas.