

Descubrimiento del vector y del patógeno del tifus

Charles Nicolle¹ llegó a Túnez en 1902, y al año siguiente inició la búsqueda de la causa del tifus. Él, junto a dos colegas, planearon un viaje de investigación hacia uno de los pequeños pueblos, Djougar, a unos 50 kilómetros de la capital, que actuaban como incubadores de la enfermedad, que se repetía de manera recurrente. Pero días antes de su partida, Nicolle comenzó a escupir sangre y no pudo hacer el viaje. La afección, una dolencia pulmonar, resultó ser benigna. Sus colaboradores, el médico a cargo del poblado y su criado, marcharon hacia Djougar, pero regresaron enfermos, y tras unos días de agonía, ambos fallecieron de tifus. Sin este incidente, según escribió Nicolle más tarde, “*mi primer contacto con el tifus, sin duda, habría sido el último*”.

A partir de 1906, y siguiendo los postulados desarrollados por Robert Koch, Nicolle inyectó a monos la sangre de pacientes infectados². Pero aquellos ensayos no aportaron ningún resultado y pensó que la causa era por los sujetos puestos a prueba: los monos eran especies demasiado distantes de los humanos y no tenían la misma susceptibilidad a la enfermedad. Más tarde, ya en el año 1909, decidió que debía experimentar con chimpancés, fisiológicamente las criaturas más cercanas al hombre. Nicolle lo solicitó al doctor Émile Roux, el más destacado colaborador de Pasteur, en aquel momento director del *Institut Pasteur* de París. El animal debía ser importado de Marsella, a un coste exorbitado, 500 francos. Pero la espera se hizo larga y ya estaban en el mes de junio, cuando los casos de tifus menguaban, como sucedía cada verano. Si el chimpancé no llegaba pronto, Nicolle no dispondría de sangre infectada para realizar sus pruebas y tendría que esperar hasta que tuviera lugar la próxima epidemia en Túnez.

Finalmente llegó el chimpancé y rápidamente fue inyectado con sangre de un tunecino enfermo, de 35 años de edad. Ahora sólo faltaba observar y esperar. Al principio no sucedió nada, el chimpancé permanecía tranquilo, con sus ojos cálidos y marrones, sin mostrar signos de la enfermedad. Pero veinticuatro días después de haber recibido la sangre infectada, el animal inició un estado febril y se convirtió en el primer vertebrado no humano, víctima de tifus, jamás observado. Ahora faltaba encontrar el vector.

Nicolle se había dado cuenta que los pacientes que contraían tifus epidémico podían infectar a otros pacientes dentro y fuera del hospital, y parecía que su propia ropa era el vehículo de la infección, pues una vez que el tífico se la cambiaba y tomaba un baño, ya no era infectante³. El médico francés intuía que debía buscar un insecto, y debía ser el piojo del cuerpo humano. En Túnez, especialmente en los distritos rurales, los piojos eran los únicos parásitos que podían encontrarse de forma universal sobre el cuerpo y las ropas de los infectados que propagaban la enfermedad. Nicolle puso un número de

¹ Charles Jules Henry Nicolle, médico y biólogo francés, fue nombrado en 1902 director del *Institut Pasteur* de Túnez. Allí mejoró sus equipamientos y estudió el paludismo, la brucelosis o fiebres de Malta, el tracoma y la leishmania. En 1911 realizó los primeros trabajos sobre las fiebres recurrentes y más tarde sobre la gripe, demostrando, junto a Charles Lebailly, que el agente de esta enfermedad era un virus filtrable. En 1928 recibió el premio Nobel de Medicina y se conmemoró el 25 aniversario de la dirección del *Institut Pasteur* de Túnez.

² En 1906 hubo epidemia de tifus en Túnez, pero no así en los dos años siguientes. En cambio, en 1909 tuvo lugar un nuevo y grave brote epidémico, el cual causó más de 4.000 afectados, 836 en la capital. La tasa de mortalidad fue muy elevada, del 32,6%.

³ En el Hospital Sadiki, donde trabajaba Nicolle, sólo contrajo la enfermedad el personal que atendía a los tíficos y se encargaban de cambiar sus ropas. El reglamento del centro médico imponía a los enfermos que no llevaran más ropa que la proporcionada por el hospital. Además, en sus dependencias existían unos baños donde los pacientes eran afeitados y se eliminaban todos los piojos que pudieran portar.

piojos sanos sobre la piel de macacos enfermos, y una vez que se hubieron alimentado, trasladó los piojos a un mono sano, que enfermó de tifus pocos días después.

Charles Nicolle había descubierto el rol exclusivo del piojo en la transmisión del tifus exantemático, lo cual fue expuesto en dos notas dirigidas a la *Académie des Sciences de París*: *Reproduction expérimentale du typhus exanthématique chez le singe* (leída en la sesión del 12 de julio de 1909) y *Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps*⁴ (leída en la sesión del 6 de septiembre de 1909), esta última firmada también por sus dos colaboradores Ernest Conseil y Charles Comte⁵.

En esas notas se anunciaba que había sido probada la responsabilidad del piojo como intermediario en la transmisión de hombre a hombre del tifus exantemático, y lo mismo ocurría con el chimpancé. La idea inicial de esta comprobación provenía de la observación epidemiológica: “*los pacientes de cama vecinos de un tífico no contraen su mal, y los médicos y enfermeros se contagian en los pueblos y en el mismo Túnez, pero ninguno de ellos en el hospital. Sabemos que el tifus es contagioso en todas las partes del país, pero en cambio, se vuelve inofensivo una vez que el paciente ha ingresado en el centro hospitalario, por lo que es evidente que el agente de contagio no puede franquear este lugar*”.

Las investigaciones de Nicolle demostraron diversas cuestiones: que el chimpancé, *Pan troglodytes*, era sensible a la afección humana. Que el macaco chino, *Macaca sinica*, era sensible al tifus si era infectado por el chimpancé enfermo; sin embargo, si un *M. sinica* sano era infectado por un *M. sinica* enfermo, mostraba sensibilidad al tifus, pero la intensidad de la enfermedad remitía rápidamente. La virulencia de la sangre tenía lugar desde el inicio de la infección hasta el momento de la erupción, tanto en el hombre como en el animal. *M. sinica* y *M. fascicularis* eran resistentes a la enfermedad si provenía directamente del hombre; y *M. fascicularis* y el macaco Rhesus, *M. mulatta*, eran resistentes si la misma si procedía de *M. sinica*.

La sangre humana no tífica no tenía poder inmunizante para este macaco; en cambio, la sangre humana tífica, pero no infectante, sí la tenía. Finalmente, quedó probada la transmisión de tifus de *M. sinica* tífico a *M. sinica* sano a través del piojo del cuerpo humano, aunque la incubación en ese animal era más larga que en el hombre, unos 40 días. Una investigación experimental adicional, con cobayas, demostró que la transmisión no se realizaba a través de la picada del insecto sino por sus heces: los

⁴ También fue muy importante un trabajo posterior, *Recherches expérimentales sur le typhus exanthématique entreprises a l'Institut Pasteur de Tunis pendant l'année 1909*, publicado en los *Annales de l'Institut Pasteur* en el mes de abril de 1910.

⁵ Las sospechas de que el piojo podía tener relación con el tifus no eran nuevas. En 1827, Ivan Antonovich Pribil, un médico militar de origen checo que trabajaba en el Cáucaso, reportó que los brotes de tifus entre los prisioneros turcos y las tropas rusas estaban acompañados siempre por una extrema infestación de piojos. Construyó el llamado “baño de vapor ruso” para tratar a los pacientes y contaba los piojos que mataba. El uso sistemático de este tipo de baño detuvo la epidemia: “*cuando no hay más piojos, no hay más infección*”. Pribil, sin embargo, atribuyó el éxito del baño a los poderes curativos del vapor acuoso al atravesar los poros de la piel, y no consideró la posibilidad que en realidad estaba matando al transmisor de la enfermedad.

Más tarde, el médico español Carlos María Cortezo expuso en 1903, en el Congreso Internacional Sanitario de París, la hipótesis que el piojo era el agente transmisor del tifus, aunque los experimentos llevados a cabo no pudieron demostrar su teoría. Y un año antes del descubrimiento de Nicolle, el notable bacteriólogo ruso Nikolai Fedorovich Gamaleia observó en Odessa que el tifus ocurría únicamente cuando el piojo estaba presente y sugirió que era el transmisor de la enfermedad, pero tampoco lo pudo demostrar.

piojos infectados con tifus se volvían rojos y morían un par de semanas después; mientras, excretaban una gran cantidad de patógenos y cuando una pequeña cantidad de ellos rozaba la piel o los ojos, se producía la infección en los humanos. A partir de esta constatación, el equipo científico concluyó que la profilaxis para evitar el contagio y salvar vidas era posible, pues bastaban unas sencillas normas higiénicas y la eliminación del parásito del cuerpo humano. Gracias a este descubrimiento trascendental se consiguió, por ejemplo, que el cercano conflicto armado de la Primera Guerra Mundial no se hubiera convertido, además, en una tragedia añadida por causa del tifus epidémico, como había sucedido en los anteriores grandes enfrentamientos armados.

El propio Nicolle explicaba la manera como le “fue revelado el mecanismo de transmisión del tifus exantemático”⁶: *“Este choque, esta iluminación súbita, esta posesión inmediata de uno por el hecho nuevo, son las cosas de las que puedo hablar. Al igual que todos aquellos que frecuentaban el hospital musulmán de Túnez desde hacía años, yo veía cada día en sus salas a enfermos de tifus acostados junto a enfermos aquejados de las infecciones más diversas; al igual que todos mis predecesores era testigo cotidiano y despreocupado de esta extraña circunstancia de que tal promiscuidad, tan condenable en el caso de una enfermedad infectocontagiosa, no provocase contaminaciones. Los vecinos del lecho de un enfermo de tifus no se contagiaban. Y casi diariamente en los momentos de epidemia, podía comprobar, por otra parte, el contagio en los adueros, en los barrios de la ciudad e incluso entre los empleados del hospital encargados de la recepción de los enfermos que ingresaban en él. Los médicos y enfermeros se contagiaban en el campo, en Túnez, pero no en el hospital. Un día como cualquier otro por la mañana, penetrado sin duda por el enigma del contagio del tifus, aunque sin pensar en ello conscientemente (de esto estoy completamente seguro), me disponía a franquear la puerta del hospital cuando me detuvo un cuerpo acostado al pie de la escalera.... y como de costumbre, pasé por encima del cuerpo. Fue en este preciso momento cuando recibí la luz.*

Al penetrar en el hospital un instante después, poseía ya la solución del problema. Sabía yo, sin posibilidad de duda, que la solución era aquella, que no existía otra. Este cuerpo, la puerta ante la cual yacía, me había mostrado bruscamente la barrera ante la que se detenía el tifus. Para que se detuviera, para que el tifus, contagioso en todo el país, se hiciera inofensivo una vez traspasada la puerta de recepción de los enfermos, era preciso que el agente de contagio no pudiera pasar de este límite. ¿Qué sucedía exactamente en este punto? Al enfermo se le quitaba la ropa y era lavado y afeitado. El agente de contagio era, pues, algo ajeno a él, pero que llevaba sobre sí mismo, en su ropa, sobre su piel. Solamente podía ser el piojo. Era el piojo.

La solución de una aguda intuición, casi extraña a mí mismo, extraña al menos a mi razón, me había aportado, aunque se impusiera a esta razón un estado de alerta, la exigencia de una demostración experimental... Durante un breve periodo experimenté lo que sin duda han experimentado también muchos inventores; y es un extraño sentimiento, el de la inutilidad de una demostración, una indiferencia espiritual, un fatigoso aburrimiento. La evidencia era tan patente que me resultaba imposible interesarme por la experiencia. Si se hubiera tratado de algo que sólo me afectase a mí, creo que no la hubiera realizado. Fue por disciplina, por amor propio, que continué..

Nicolle añadía que el primer paso en la búsqueda del responsable del tifus fue acometida y fue posible demostrar que los piojos eran los vectores que transmitían la enfermedad, y acto seguido, el gobierno tunecino inició medidas intensivas para limitar

⁶ Fragmento recogido en su obra *Biologie de L'invention* (1932)

las afecciones de tifus epidémico combatiendo las infestaciones de piojos. Sin embargo, las dificultades no eran pocas, pues el tifus es muy infeccioso y algunos investigadores de laboratorio se infectaron accidentalmente en el curso de sus trabajos, incluso muriendo algunos por causa de la enfermedad, como veremos más adelante.

Como bien explicaba Nicolle, *“para ser infectado, no es necesario que el piojo pique. El piojo infectado con tifus contrae la enfermedad, cambia su color al rojo y excreta millones de microbios tíficos en sus heces, que luego toman el aspecto del polvo. Una mínima cantidad de estas excreciones, frotada en la piel, o que penetre en ella por causa de los rasguños provocados por el rascado del paciente, será suficiente para causar la enfermedad mortal. El agente infeccioso puede ser absorbido también a través de los ojos, pues es suficiente que unas pequeñas partículas fecales del piojo, en forma de polvo, lleguen a los ojos, quizás llevadas accidentalmente por el dedo del paciente o del propio investigador. Una persona infectada con tifus puede llevar los excrementos del piojo en la piel y la ropa, lo cual es altamente infeccioso al contacto. El individuo infectado deja de ser infeccioso después de un baño caliente con jabón y habiéndose esterilizado su ropa y la ropa interior”*.

Nicolle intentó encontrar una vacuna contra el tifus, y para ello mezcló bacilos tíficos con suero de la sangre de los pacientes que se habían restablecido; e incluso se inyectó esa mezcla *“y permanecí con buena salud. Entonces infecté a algunos niños, pues son más resistentes a la enfermedad que los adultos, y pueden imaginarse cómo me asusté cuando desarrollaron la enfermedad, pero afortunadamente se restablecieron todos”*.

En 1925, los doctores estadounidenses R.R. Spencer y R.R. Parker desarrollaron una vacuna contra la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Los intestinos de las garrapatas infectadas estaban llenas de rickettsias y estos investigadores prepararon una vacuna a partir de los intestinos infectados, añadiendo una pequeña cantidad de un producto químico antimicrobial.

Basándose en esta idea, el doctor Rudolf Stefan Weigl, polaco de origen checo, que trabajaba en los laboratorios del ejército en la ciudad Lwow, se interesó por el tifus, una enfermedad grave y recurrente en aquel país. Y en el año 1930 desarrolló una vacuna similar contra el tifus epidémico moliendo los intestinos de los piojos infectados con rickettsia. En aquel momento aún no se conocía la manera de cultivar las *Rickettsia* que provocaban la enfermedad, aunque se sabía que se propagaban en los intestinos de los piojos. Para ello tenía que infectar sus intestinos, y para llevarlo a cabo, fabricó unas agujas de jeringuilla tan finas como un capilar con las que inyectar una suspensión de *Rickettsia* por el ano de los piojos. De esta manera consiguió una “granja” del patógeno. Para alimentar a los piojos, Weigl construyó una pequeña cajita o armazón de madera, similar a las cajas de cerillas, en cuyo interior quedaban inmovilizados los diminutos piojos, con unos pequeños agujeritos por donde asomaban la cabeza. Cuando llegaba el momento de alimentarlos con sangre humana para que siguieran vivos y se multiplicaran las *Rickettsia*, Weigl unía con correas diversas cajitas y las colocaba sobre las piernas de algún “alimentador” humano, sin riesgo a que estos se contagiaran, pues las heces quedaban atrapadas en el receptáculo y posteriormente desinfectaba la pequeña herida de la picadura con alcohol y cloruro de mercurio⁷.

⁷ A pesar de las medidas tomadas, varios miembros de su equipo científico contrajeron el tifus y murieron en estos experimentos, e incluso él mismo sufrió la enfermedad por dos veces y se recuperó.

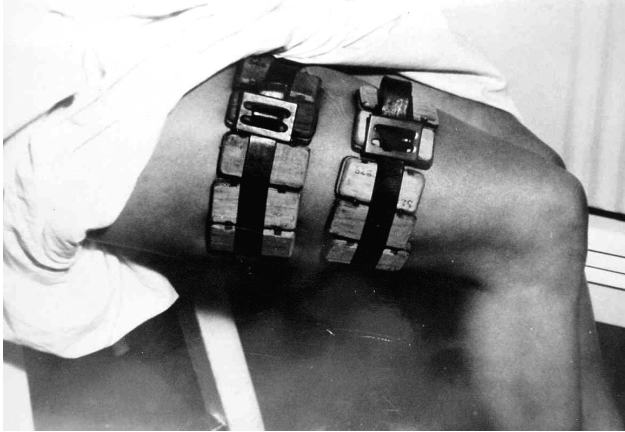


Imagen nº 3. Cajitas con piojos en el muslo de una mujer.

Más tarde se diseccionaban los intestinos de los piojos infectados y se mezclaba su contenido en una solución de fenol; y tras filtrar los residuos sólidos en un giroscopio, se volvía a suspender el resultado en fenol y se obtenía la vacuna, suministrada en tres dosis, cada una más concentrada que la anterior. El problema para producir esta vacuna a gran escala, aparte de las dificultades técnicas, residía en el hecho que se necesitaban las deyecciones de 200-300 piojos (más tarde consiguió reducirse la cantidad a 30) para inmunizar a una única persona.

El problema fue resuelto finalmente por el doctor estadounidense H.J.R. Cox en 1938, cuando descubrió que las rickettsias del tifus se multiplicaban sin dificultad en los huevos embrionarios de los pollos. Este método hizo posible la producción a gran escala de rickettsias vivas, que podían ser muertas añadiéndose soluciones de fenol al 1,5%, lo cual constituía una vacuna eficiente contra el tifus. Se administraba por vía subcutánea en dosis de 1 cc. espaciadas en un mes, y enseguida se evidenció que la vacuna de Cox reducía la incidencia de la enfermedad, modificaba su curso y rebajaba la letalidad.

Actualmente, es posible obtener una vacuna para *Rickettsia prowazekii* preparada con microorganismos inactivados, pero sólo se usa de manera puntual, y básicamente indicada para población de riesgo, como sanitarios que asisten a pacientes tíficos y los que trabajan en campos de petróleo, misioneros o científicos (antropólogos, arqueólogos, geólogos, zoólogos) que residen en zonas endémicas, y también para el personal de laboratorio que manipula material rickettsico.

Al mismo tiempo, la introducción de compuestos químicos (antiguamente el DDT), que destruye los piojos y otros insectos, ha ayudado tremendamente al control del tifus. A día de hoy existen antibióticos y medicamentos terapéuticos, como la doxiciclina, tetraciclina, cloranfenicol y otras variedades, con las cuales puede tratarse a un enfermo tífico con gran eficiencia.

Un año después del descubrimiento de Nicolle, en 1910, Howard Ricketts⁸ marchó a México para estudiar el tifus epidémico o exantemático, donde todavía se producían

⁸ Howard Taylor Ricketts fue un médico norteamericano que en 1906, a iniciativa de la Asociación Médica Americana y el *McCormick Memorial Institute*, viajó a Bitterroot Valley, en el estado de Montana, para estudiar la fiebre maculosa o manchada de las montañas Rocosas. Durante cuatro años estuvo instalado en el *Northern Montana Hospital*, justo en la frontera con Canadá, alternando trabajos de laboratorio y de campo. Junto a su ayudante J. Moore, logró reproducir la enfermedad de forma experimental en monos y cobayas, y pudo demostrar que el transmisor era la garrapata del Pacífico, *Dermacentor occidentalis*, y que el patógeno era transmitido transováricamente a su progenie. De regreso

brotos epidémicos en la zona del altiplano central del país. Allí, la enfermedad era conocida con la antigua denominación de “tabardillo” y presentaba ciertas similitudes con la fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Ricketts se instaló en el Instituto Bacteriológico Nacional y en el Hospital General de Ciudad de México, y con la ayuda de su asistente, el doctor Russell M. Wilder, anunció el descubrimiento del microorganismo que causaba el tifus, “*un pequeño cocobacilo*” que se encontraban tanto en el intestino del piojo como en la sangre de los enfermos. Sin embargo, a pesar de tenerlo identificado, no pudieron cultivarlo.

Ricketts y Wilder observaron bacilos teñidos con giemsa⁹ en la sangre de los pacientes, pero a los doce días de haber desarrollado la enfermedad, con lo que se aportaba una prueba directa para establecer el origen bacteriano de la infección. Desgraciadamente, poco tiempo después de aquellos descubrimientos, el 3 de mayo de 1910, el doctor Ricketts murió de tifus tras ser infectado por un piojo¹⁰.

De manera casi simultánea a las investigaciones de Ricketts, el zoólogo y parasitólogo checo Stanislaus von Prowazek, director del Instituto de Enfermedades Tropicales de Hamburgo, fue comisionado para estudiar los brotes de tifus exantemático que se producían en Belgrado (1913) e Istanbul (1914), y allí observó al agente causante y confirmó los hallazgos de Ricketts sobre el vector.

Pero en el año 1915, mientras Prowazek y su colega, el brasileño da Rocha-Lima¹¹, investigaban con pacientes de una prisión alemana, también fueron contagiados con la enfermedad. Prowazek, al igual que Ricketts, murió de la enfermedad que estudiaba.

Da Rocha-Lima sobrevivió a la infección, y un año más tarde, en 1916, en el mismo Instituto de Enfermedades Tropicales, observó rickettsias intracelulares en el epitelio intestinal de piojos provenientes de pacientes tíficos, pero no encontró ninguna en personas sanas. Logró aislar al agente causante del tifus y lo denominó *Rickettsia prowazekii* en homenaje a los dos fallecidos.

Simeon Wolbach¹² fue otra de las grandes figuras que trabajaron en este campo de la ciencia, conocido no sólo por poner de manifiesto las características principales del patógeno, sino también por aclarar la relación entre cada una de las especies del grupo

a Chicago se propuso luchar contra las garrapatas y preparó una vacuna cuya eficacia demostró en animales de investigación.

⁹ La tinción con Giemsa, nombre puesto en honor al químico alemán Gustav Giemsa, es una solución metélica de azul II y eosina, que se utiliza aún hoy en día para examinar frotis sanguíneos y otras muestras biológicas, permitiendo la tinción diferencial de zonas con un alto contenido de ADN. Esto permite que el núcleo celular, los cromosomas durante la mitosis, y en algunos casos, incluso el ADN mitocondrial, puedan distinguirse perfectamente.

¹⁰ El presidente de México, Porfirio Díaz, ordenó tres días de duelo y los estudiantes y profesores de la Facultad de Medicina rindieron honores a Ricketts, erigiéndose un monumento en el Instituto Bacteriológico Nacional y publicándose una obra que contenía cinco de sus trabajos. La Universidad de Pensilvania también homenajeó al que debía convertirse en su catedrático de patología, y la Universidad de Chicago bautizó el laboratorio con su nombre y estableció el premio Ricketts en su memoria.

¹¹ Enrique da Rocha-Lima fue un médico y patólogo brasileño, uno de los fundadores del Instituto Oswaldo Cruz, el antiguo “Instituto Sueroterapéutico Nacional”, creado el año 1900 en Río de Janeiro por el epidemiólogo y bacteriólogo Oswaldo Cruz, pionero en los estudios tropicales, con quien colaboró en diversos trabajos. También trabajó con los doctores Adolfo Lutz, padre de la medicina tropical brasileña y Carlos Chagas.

¹² El norteamericano Simeon Burt Wolbach destacó por sus contribuciones en el campo de las enfermedades infecciosas producidas por rickettsias, sobre todo la fiebre manchada de las montañas Rocosas (1919) y el tifus epidémico, que estudió de primera mano en Polonia (1920).

de enfermedades parecidas (fiebres tíficas, *spotted fever* en inglés) que son producidas por estos tipos de microorganismos. Wolbach demostró en Polonia, poco después de la Primera Guerra Mundial, que los piojos del cuerpo no infectados, y puestos en pacientes tíficos, contraían el patógeno, el cual podía observarse claramente en el epitelio intestinal del insecto.

Más tarde, en México, Hermann Mooser¹³ estableció la diferencia entre tifus exantemático y tifus murino, este producido por *Rickettsia typhi* (nombre puesto por Wolbach y Todd en 1920), y transmitido por la pulga de la rata, una infección mucho menos peligrosa que el tifus epidémico.

En 1931, en el curso de una misión científica en México, Nicolle publicó, juntamente con H. Sparrow y H. Mooser que los tifus benignos transmitidos de la rata al hombre a través de su pulga, no estaban tan bien adaptados al hombre como los tifus más graves transmitidos por el piojo, por lo que dedujeron que existían dos variedades de tifus que entre ellos daban una cierta inmunidad cruzada.

¹³ Hermann Mooser, bacteriólogo suizo. Director del Instituto de Higiene de la Universidad de Zurich.