

# Fiebre tifoidea. Caracterización epidemiológica. Situación mundial y en Cuba

Alberto Pérez Sierra<sup>1</sup>, Pablo Aguiar Prieto<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas y Sueros. Ciudad de La Habana. Cuba.

<sup>2</sup> Grupo de Enfermedades de Transmisión Digestiva, Ministerio de Salud Pública. Ciudad de La Habana. Cuba.

Se hace una revisión de los principales aspectos epidemiológicos relacionados con la fiebre tifoidea (cadena de transmisión, medidas de control, inmunización) y se actualiza la situación mundial y en Cuba. Para el análisis epidemiológico en el país se recolectaron datos estadísticos del Ministerio de Salud Pública sobre morbilidad y mortalidad, relacionándolos con variables como edad, tiempo y sexo. Se observó que ésta constituye un serio problema de salud mundial, sobre todo en los países en vías de desarrollo, asociado a las pésimas condiciones de su infraestructura sanitaria. En Cuba, aunque la tendencia de la morbilidad y mortalidad ha sido descendente, existen áreas endémicas, grupos de edades de riesgo (escolares) y aún el saneamiento ambiental tiene un impacto negativo en algunas zonas, por lo cual debe existir una vigilancia estrecha de la enfermedad. La posibilidad de una vacuna cubana de polisacárido Vi mucho menos reactogénica y más efectiva que la utilizada anteriormente de calor-fenol, puede contribuir a su control.

**Palabras claves:** fiebre tifoidea, epidemiología, vacunas.

La fiebre tifoidea es una enfermedad bacteriana sistémica que se caracteriza por comienzo insidioso con fiebre continua, cefalalgia intensa, malestar general, anorexia, bradicardia relativa, esplenomegalia, manchas rosadas en el tronco en 25% de los enfermos de la raza blanca, tos no productiva en los comienzos de la evolución. Se presentan muchas infecciones leves y atípicas (1). La constipación es típica en adolescentes y adultos, mientras la diarrea puede ocurrir en niños; aproximadamente el 10% de los pacientes tratados con antibióticos manifiestan una recaída clínica en la cual la enfermedad es muy leve (2).

En esta enfermedad, la ulceración de las placas de Peyer en el ileon puede producir hemorragia o perforación intestinales (entre el 0,5 y 1% de los casos), especialmente en los cuadros tardíos no tratados. La tasa de letalidad del 10% puede disminuir al 1% o menos con la administración inmediata de antibióticos. Se presentan formas leves y asintomáticas, especialmente en las zonas endémicas (1, 2).

Los microorganismos etiológicos pueden aislarse de la sangre al comienzo de la enfermedad, y de la orina y las heces después de la primera semana. El cultivo de la médula ósea permite la mejor confirmación bacteriológica (aislamiento del germen causal en 90% a 95% de los casos), incluso en los pacientes que ya hayan recibido antibióticos.

## Cadena de transmisión

El agente infeccioso que produce la fiebre tifoidea es la *Salmonella typhi* (*S. typhi*) o bacilo tifóidico, que fuera descrito por Eberth en 1880 y aislado por Gaffky en 1884. En la actualidad se pueden diferenciar 107 variedades por la

tipificación de fagos, que es útil para los estudios epidemiológicos debido a que su conocimiento permite, en brotes epidémicos localizados, seguir la trayectoria del bacilo hasta su fuente de origen (1).

*S. typhi*, serológicamente pertenece al grupo *Salmonella D* sobre la base de su antígeno O, es móvil y su flagelo porta el antígeno flagelar (H), antígeno D, el cual se encuentra aproximadamente en 80 otros serotipos de *Salmonella*. Además, posee en su superficie un polisacárido capsular, el antígeno Vi que es un homopolímero del ácido N-acetyl galacturónico. Observaciones clínicas y epidemiológicas en estudios con voluntarios han permitido conocer que las cepas de *S. typhi* que poseen el antígeno Vi, son más virulentas que las que no lo tienen (2).

El enfermo clínico constituye la fuente más activa de infección y la única susceptible de ser sometida a un control adecuado; pero queda la gran masa de infección desconocida en la comunidad constituida por casos subclínicos, inaparentes y portadores sanos. Se puede establecer, sin duda, que la endemia de fiebre tifoidea está condicionada, en gran medida, por el tamaño de ese reservorio.

El reservorio de este microorganismo es el hombre. Los contactos en el núcleo familiar pueden ser portadores transitorios o permanentes. En muchas partes del mundo son más comunes los portadores fecales de corta duración que los urinarios. El estado de portador puede surgir después de enfermedad aguda, o de infección leve o subclínica. Dicho estado (crónico) es más común entre las

personas infectadas durante la etapa media de la vida, especialmente las mujeres (1).

El modo de transmisión más común de la fiebre tifoidea es a través del agua y los alimentos contaminados con heces u orina de un enfermo o portador. En algunas regiones del mundo son vehículos importantes los mariscos procedentes de zonas contaminadas con aguas servidas; las frutas crudas y las verduras fertilizadas con heces; la leche y los productos lácteos contaminados (por lo común por las manos de los portadores) y los enfermos no diagnosticados. Las moscas pueden infestar alimentos en los que los microorganismos pueden multiplicarse hasta alcanzar dosis infectantes.

La transmisión por contacto directo de persona a persona no es común. Ocurre una alta incidencia cuando las aguas suministradas a la población están contaminadas por materia fecal, como sucede en muchos países subdesarrollados en África, Asia y América Latina, donde muchas infecciones subclínicas y leves se producen debido a que usualmente el número de microorganismos ingeridos no es alto. Sin embargo, en los países desarrollados, con mejores condiciones sanitarias, la fiebre tifoidea es transmitida cuando portadores crónicos contaminan los alimentos con una inoculación relativamente alta de bacterias y como consecuencia existe una alta incidencia de casos clínicos (1, 2).

El período de transmisibilidad dura mientras persistan los bacilos en las excretas, por lo común desde la primera semana hasta el final de la convalecencia; cerca del 10% de los pacientes de fiebre tifoidea no tratados dispersarán bacilos durante los tres meses siguientes al inicio de los síntomas, y del 2% al 5% se tornarán portadores permanentes (1).

#### Medidas de control

Dentro de las medidas de control de la enfermedad son importantes tanto las que tratan de eliminar la fuente de infección directa actuando sobre los enfermos y portadores para reducir la fuente infectante, como el conjunto de medidas que contribuyen a mejorar las condiciones del ambiente y que van a interrumpir la vía de transmisión de la enfermedad.

Las medidas de control de la enfermedad contribuyen a disminuir el número de portadores. Podría pensarse que la tasa de fiebre tifoidea en un momento dado está en función del número de portadores existentes, pero hay estudios que demuestran lo contrario. El ambiente inmediato del portador (contacto familiar) va adquiriendo gradualmente resistencia contra la enfermedad, no así los parientes lejanos o amigos.

Es bien conocido que la disminución considerable de la endemicidad de la enfermedad, ha estado condicionada en gran parte por las medidas generales de saneamiento ambiental, el control higiénico de los alimentos, la educación de la población y el control de los enfermos y sus contactos.

Sin embargo, existen muchos países donde las otras medidas de control (saneamiento ambiental, control higiénico de los alimentos, etc.) son muy difíciles de alcanzar, entre otras cosas, porque requieren de grandes recursos, por ejemplo, lograr la protección y purificación en los servicios públicos de abastecimiento de agua.

#### Vacunas

Dentro de las medidas preventivas específicas se encuentra la vacunación. Se han realizado estudios controlados de vacunas que han demostrado su relativa eficacia en zonas endémicas, aunque no es recomendable sugerir la aplicación de la vacunación sistemática como se hace con otras vacunas de forma masiva en determinados grupos de edades. El uso de una vacuna segura y efectiva contra la fiebre tifoidea, especialmente en niños, puede disminuir la incidencia en áreas endémicas.

La vacuna inactivada de células enteras produce reacciones adversas locales y sistémicas asociadas con la presencia de endotoxinas que la hacen muy reactogénica, necesita ser administrada en dos dosis y proporciona inmunidad por pocos años (3, 4).

Actualmente se utilizan en el mundo dos preparaciones de vacunas antitifoídicas de células enteras: la inactivada por calor-fenol y la inactivada por acetona, con una eficacia de 51% a 66% la primera y de 79% a 88% la segunda. Ambas están asociadas con severas reacciones locales y sistémicas, incluyendo fiebre, malestar e induración, con el 20% de los vacunados ausentes al trabajo después de su aplicación (5).

Desde 1990 ha sido licenciada en Estados Unidos y Europa una vacuna oral atenuada, desarrollada a partir de una mutante de una cepa de *S. typhi*, llamada Ty21a. La tolerancia reportada es buena, con menos del 1% de incidencia de reacciones a nivel del tracto intestinal. Su inmunogenicidad y eficacia son difíciles de evaluar debido a ciertas dudas con relación a los mecanismos de protección, el número variable de dosis utilizadas y las diversas formulaciones probadas (6).

Observaciones realizadas en viajeros a Nepal, un país con alta incidencia de fiebre tifoidea, sugieren que Ty21a no protegió contra la enfermedad (7). Existen factores que pueden interferir con la respuesta inmune a esta vacuna, incluyendo la administración simultánea de medicamentos

antimaláricos como mefloquina, antibióticos y reacciones cruzadas de anticuerpos (8, 9).

Actualmente existen otras vacunas inactivadas que ocasionan menos reacciones que las preparadas con la bacteria completa y brindan similar o mayor protección. Dentro de ellas, se encuentra la vacuna parenteral que contiene el antígeno polisacárido Vi, que además sólo necesita una dosis para alcanzar la primoinmunización.

El antígeno Vi es un polisacárido que está presente en la superficie de *S. typhi*, que tiene un importante rol en la inmunidad contra el microorganismo. Los anticuerpos inducidos por la administración parenteral de cepas Vi positivas o conferidos por inmunización pasiva, protegen a

los ratones contra un reto letal. Basados en este descubrimiento Félix y Pitt nombraron a este antígeno de superficie Vi, debido a su virulencia (10).

En 1974, Wong *et al* (11) prepararon un antígeno Vi no desnaturalizado de *S. typhi* por un método utilizado para extraer el polisacárido capsular de otros organismos como meningococos, neumococos y *Haemophilus influenzae* tipo B. La seguridad de la vacuna Vi está demostrada por los datos derivados de 20 ensayos clínicos de inmunogenicidad, de eficacia y vigilancia postmarketing en 40 países en los cuales se ha utilizado (12, 13, 14). Las propiedades de las vacunas de células enteras, atenuada oral y polisacárido Vi aparecen resumidas y comparadas en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características de algunas vacunas antitifoídicas disponibles a nivel internacional**

Descripción	Células enteras	TY21A	Vi
	<i>S. typhi</i> inactivada con calor-fenol	<i>S. typhi</i> atenuada	Polisacárido capsular purificado
Contenido por dosis	5 X 10 <sup>8</sup> bacterias	2 X 10 <sup>9</sup> bacterias	25 µg de polisacárido
Número de dosis	2 (intervalo 4 semanas)	4, en cápsulas, días 0, 2, 4, 6	1
Vía de administración	Subcutánea	Oral, cápsulas de cubierta entérica	Intramuscular
Edad de administración	≥ 1	≥ 6	≥ 2
Reacciones adversas	Reacciones adversas sistémicas significativas, 25%-40%	Ligeras, reacciones transitorias del tracto gastrointestinal, < 1%	Fiebre o ligeras reacciones locales, < 10%
Respuesta inmune correlacionada con la protección	Anticuerpos contra antígeno H en suero	Anticuerpos contra antígeno O (somático) y respuesta de células T en suero e intestino (dudosa)	Anticuerpos contra antígeno Vi en suero
Ensayos de eficacia	51%-66% con la preparación corriente	33%-67% con cápsulas cubiertas entéricas	55% en niños sudafricanos, 74% en niños nepaleses y adultos
Duración de la protección (años)	3 (dudosa)	5	3
Reactivación (años)	3	5, pero no hay datos de la respuesta	2; buena respuesta anamnésica
Contraindicaciones	Alergia, reacciones anteriores a la vacuna de células enteras	Inmunocomprometidos; tratamiento concomitante con antimaláricos, antibióticos o administración; vacuna oral contra la polio; enfermedades del tracto gastrointestinal	Reacciones anteriores a la vacuna de antígeno Vi

Modificado de "A New Typhoid Vaccine Composed of the Vi Capsular Polysaccharide". Plotkin SA. ARCH INTERN MED/VOL 155, NOV, 1955, page 2298.

La práctica actual es vacunar contra la fiebre tifoidea a las personas cuyo riesgo de exposición sea mayor por residir en áreas endémicas o en zonas donde las condiciones de saneamiento básico sean riesgosas, profesiones relacionadas directamente con enfermos u otras directa o

indirectamente expuestas, grupos de población más susceptibles que transitoriamente residen o laboran en lugares de mayor riesgo (escolares, voluntarios agrícolas, etc.) y a los miembros del núcleo familiar de portadores conocidos. Se aconseja la aplicación de la vacuna

antitifoídica a los viajeros internacionales que se dirigen a zonas endémicas, aunque no constituye un requisito legal para la entrada en cualquier país. Por lo regular no se recomienda la vacunación masiva de la población en caso de desastre o brotes epidémicos (1).

### Distribución

La distribución de la enfermedad es mundial, aunque mucho más frecuente en los países subdesarrollados. En la América Latina ha sido y continúa siendo una causa importante de mortalidad y morbilidad, aunque no exista información fidedigna que refleje su magnitud, debido a la notificación incompleta y muy variable de los diferentes países. A pesar de que la incidencia de fiebre tifoidea ha disminuido considerablemente en los países desarrollados con buenas condiciones sanitarias, se estima que cada año ocurren en el mundo aproximadamente 33 millones de casos con 300 000 fallecidos (15).

Las tasas de casos notificados varían desde uno por 100 000 o menos en los Estados Unidos y otros países desarrollados, 10 por 100 000 en los países del sur del Mediterráneo, hasta 100 por 100 000 o más en áreas endémicas como Chile, Indonesia y la India (16).

El incremento agudo de los casos en algunos países se debe a varias condiciones: 1) rápido incremento de la población, 2) aumento de la urbanización, 3) inadecuadas facilidades para procesar los desechos humanos, 4) disminución del abasto de agua per cápita y mala calidad de la que suministran, 5) consumo de alimentos elaborados con aguas contaminadas y 6) exceso de personas a atender en los servicios de salud (17).

En los Estados Unidos, el número de casos esporádicos de fiebre tifoidea ha permanecido relativamente constante, y desde hace varios años se presentan menos de 500 enfermos por año (en comparación con 2 484 notificados en 1950). El riesgo de infección por fiebre tifoidea en los viajeros varía en relación con la incidencia en los países visitados. Para los viajeros norteamericanos, el riesgo es sólo 0,01 X 100 000 si el destino es al norte de Europa, pero se incrementa a más de 10 X 100 000 si es la India o Perú (18).

La incidencia de fiebre tifoidea por lo general es baja en el niño pequeño. Lo que sucede en realidad es que la infección subclínica es mucho más frecuente en el preescolar, lo que enmascara la situación. Un estudio realizado en Santiago de Chile, entre niños menores de cinco años, contactos intrafamiliares de enfermos, demostró que al menos un 20% de estos niños desarrollaron enfermedad subclínica o inaparente dentro de los 45 días siguientes a la aparición del caso índice.

En áreas endémicas ocurre una distribución específica de la incidencia según la edad, más baja incidencia en niños menores de tres años, un pico en la edad escolar (5-19) y una baja incidencia en adultos mayores de 35 años (2).

En diversas zonas del mundo han aparecido cepas resistentes a los antibióticos recomendados. Se ha notificado la presencia de cepas resistentes a múltiples antibióticos en Asia, Oriente Medio y América Latina. Un reporte reciente hace énfasis en la prevalencia de la resistencia a múltiples drogas en los casos pediátricos (19). En nuestro país la resistencia reportada durante el año 1998 fue del 13% para el Cloranfenicol y Ampicillin.

### Situación en Cuba

En Cuba el comportamiento de la enfermedad se ha caracterizado, como en la mayoría de las enfermedades transmisibles, por altas tasas de morbilidad y mortalidad en el período prerrevolucionario y una tendencia a la disminución como consecuencia de las medidas de beneficio popular que han favorecido a toda la población, así como una mantenida prioridad a los programas de salud para su control.

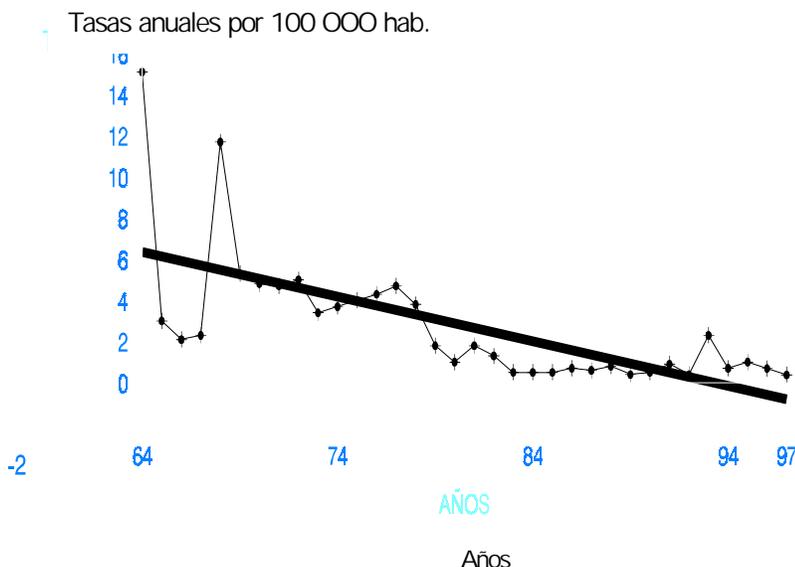
En el período anterior a 1958, a pesar del subregistro existente, la morbilidad excedía en algunos años epidémicos los 1 000 casos, manteniendo algunos picos por brotes epidémicos, con tendencia a disminuir. A partir de 1965 se observó una disminución por debajo de los 300 casos anuales, ocurriendo otro año epidémico en 1968 (968 casos).

En 1970 se notificaron 415 casos, para una tasa de 4,9 X 100 000 habitantes, manteniendo una tendencia descendente en los siguientes años con tasas inferiores a 1,0 X 100 000 habitantes, hasta 1992 (Figura 1).

El número de casos de fiebre tifoidea se incrementó como consecuencia de la agudización de las dificultades económicas que ha tenido que enfrentar Cuba, lo cual favoreció el deterioro considerable en el saneamiento ambiental y además afectó grandemente los programas de salud. Durante el año 1993 ascendió a 255 casos para una tasa de 1,94 X 100 000 habitantes. En esto influyó un brote ocurrido en la ciudad de Santiago de Cuba y otro en la provincia de Villa Clara (Tabla 2).

La enfermedad se ha comportado en forma inestable en los años siguientes, con 42 casos en 1997, ascendiendo a 140 en 1998. Es probable que estas variaciones anuales se deban a que existen condiciones ambientales favorables que permiten la aparición de brotes como los ocurridos en Jagüey Grande y Ciénaga de Zapata (Tabla 3), áreas endémicas donde con anterioridad se han producido estos eventos.

**Figura 1. Tendencia de la morbilidad por fiebre tifoidea. Cuba. 1964-1997**



Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP

**Tabla 3. Principales brotes de fiebre tifoidea en municipios Cuba. 1964-1997**

Años	Provincia	Municipio	No. de casos
1964	Villa Clara	Sagua la Grande	432
1968	Granma	Bayamo	491
1969	Matanzas	Cayo Ramona	170
1971	Ciudad Habana	San Miguel del P.	40
1975	Guantánamo	Guantánamo	45
1975	Santiago de Cuba	Santiago de Cuba	42
1975	Matanzas	Jagüey Grande	38
1976	Villa Clara	Camajuaní	56
1977	Ciudad Habana	Habana Vieja	102
1977	Camagüey	Camagüey	44
1978	Villa Clara	Cabaiguán	57
1981	Santiago de Cuba	El Caney	43
1991	La Habana	Campamento Magela	57
1993	Santiago de Cuba	Santiago (A. Santamaría)	180
1996	Las Tunas	Amancio Rodríguez	31

Fuente: Dirección Nacional de Salud Ambiental, Grupo de Enfermedades de Transmisión Digestiva.

**Tabla 2. Incidencia de fiebre tifoidea y tasa por 10<sup>5</sup> habitantes. Cuba. Año 1970,1975, 1980, 1985, 1990-1998**

Años	Número de casos	Tasa por 10 <sup>5</sup>
1970	415	4,9
1975	377	4,0
1980	102	1,0
1985	72	0,5
1990	59	0,6
1991	100	0,9
1992	53	0,5
1993	255	2,3
1994	78	0,7
1995	111	1,0
1996	76	0,7
1997	42	0,4
1998	140	1,3

Fuente: Anuario Ministerio de Salud Pública, Cuba.

En 1998 se notificaron 7 brotes con 98 casos, contra 6 brotes y 15 casos en igual período de 1997 (20). Entre los factores con mayor influencia en el incremento del número de brotes se encuentran la inestabilidad en el tratamiento de las aguas de consumo, el deterioro progresivo de los sistemas de tratamiento y disposición final de los residuales líquidos e incremento de la agresividad de los residuales domésticos en el perímetro urbano y las dificultades en la manipulación y conservación de los alimentos.

En el comportamiento de la enfermedad según edades se puede observar una mayor participación porcentual en los grupos de 1 a 4, 5 a 9 y 10 a 14 años, con una disminución marcada en 65 y más años (Tabla 4). Según el sexo, predomina ligeramente el masculino (Tabla 5).

En un análisis realizado por la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública sobre la morbilidad promedio de la fiebre tifoidea por provincias durante los años comprendidos entre 1977 y 1997 se observó que las provincias de mayor morbilidad (tasas de incidencia entre 21,6 y 44,6 X 100 000) fueron: Guantánamo, Granma, Santiago de Cuba, Holguín, Cienfuegos y Matanzas (Figura 2).

Tabla 4. Fiebre tifoidea. Serie cronológica de morbilidad por grupo de edades. Cuba. Años 1990–1997

Años	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	65 y +	Total
1990	1	10	24	4	6	14	0	59
1991	1	10	21	5	18	45	0	100
1992	0	6	16	12	10	7	2	53
1993	0	42	73	56	32	49	3	255
1994	1	8	19	12	14	24	0	78
1995	3	18	34	12	15	28	1	111
1996	2	10	19	14	10	20	1	76
1997	3	8	11	9	1	10	0	42
sumatoria	11	112	217	124	106	197	7	774
Tanto por ciento	1,4	14,5	28,0	16,0	13,7	25,5	0,9	100,0

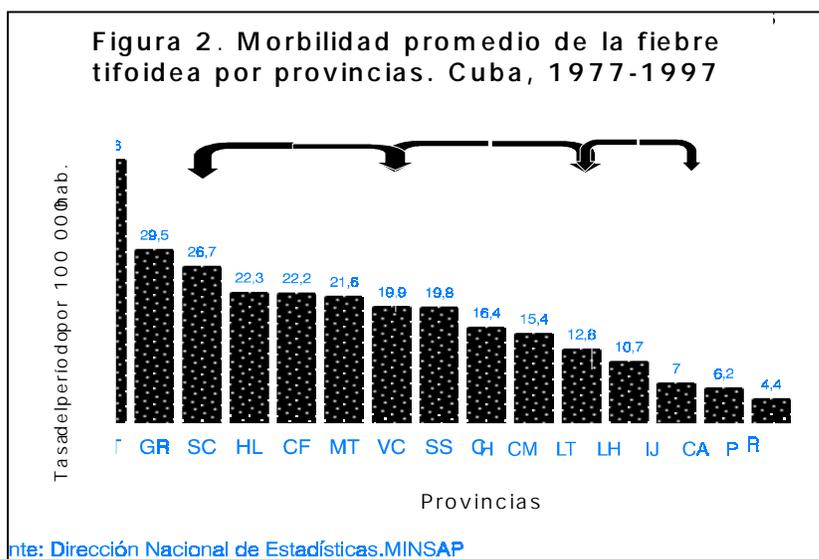
Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología. MINSAP.

Tabla 5. Fiebre tifoidea. Serie cronológica de morbilidad por sexo. Cuba. Años 1990-1997

Años	Femenino	Masculino
1990	25	34
1991	36	64
1992	13	40
1993	127	128
1994	39	39
1995	48	63
1996	22	54
1997	11	31
Sumatoria	321	453
porcientos	41,5	58,5

Fuente: Dirección Nacional de Epidemiología. MINSAP.

Figura 2. Morbilidad promedio de la fiebre tifoidea por provincias. Cuba, 1977-1997



Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP.

En otro análisis realizado por el Grupo de Prevención y Control de las Enfermedades de Transmisión Digestiva (ETD) (21) sobre el impacto en la morbilidad de la vacuna antitifoídica inactivada por calor-fenol durante dos momentos (1970-1983 y 1984-1997), se concluyó que no se produjo el impacto esperado debido a que su efecto en la morbilidad no fue significativo a pesar de haberse obtenido una cobertura profiláctica superior al 94% (Figura 3).

La mortalidad disminuyó considerablemente a partir del año 1960 con una tendencia francamente descendente (Figura 4), a pesar de haber ocurrido varios brotes en zonas endémicas importantes (Santiago de Cuba, Jagüey Grande,

Santa Clara, etc.), debido al fortalecimiento del sistema de vigilancia de la enfermedad y la atención médica priorizada que fue incrementada a partir de la creación de las Unidades de Terapia Intensiva en los hospitales de mayor importancia del país. A partir de 1980 la mortalidad se ha mantenido estable con baja letalidad y no más de tres fallecidos anualmente (Tablas 6 y 7).

En cuanto a la circulación de fagotipos de *S. typhi* en el país, entre los años 1991-1997 se puede apreciar que predomina el E1 E2 E5 seguido del M1 M2 (Figura 5).

Entre los años 1982 y 1998 fueron aplicadas en el país un total de 32 709 262 dosis de vacuna antitifoidea de células enteras inactivada con calor-fenol.

**Figura 3. Morbilidad de fiebre tifoidea por grupos de edad. Cuba. 1970-1983 y 1984-1997**



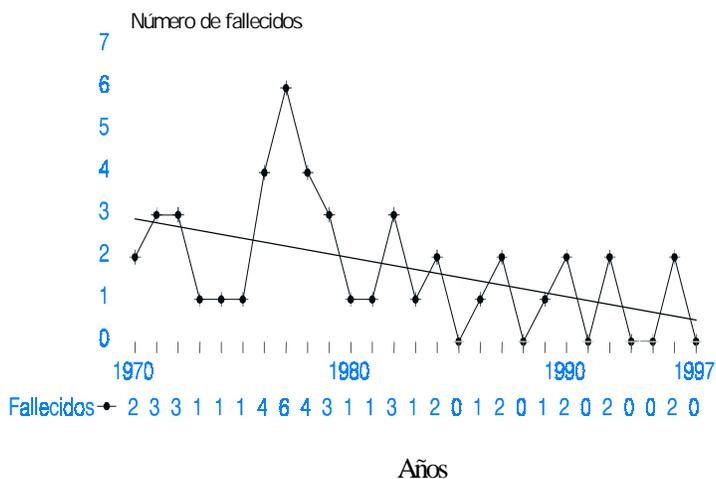
Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP.

**Tabla 6. Número de defunciones por fiebre tifoidea y tasa por 10<sup>5</sup> habitantes. Cuba, 1970, 1975, 1980, 1985, 1990-1998**

Años	Número	Tasa x 10 <sup>5</sup>
1970	2	0,0
1975	1	0,0
1980	1	0,0
1985	0	0,0
1990	2	0,0
1991	0	0,0
1992	2	0,0
1993	0	0,0
1994	0	0,0
1995	2	0,0
1996	0	0,0
1997	0	0,0
1998	1	0,0

Fuente: Anuario Ministerio de Salud Pública, Cuba.

**Figura 4. Tendencia de la mortalidad por fiebre tifoidea. Cuba. 1970-1997**

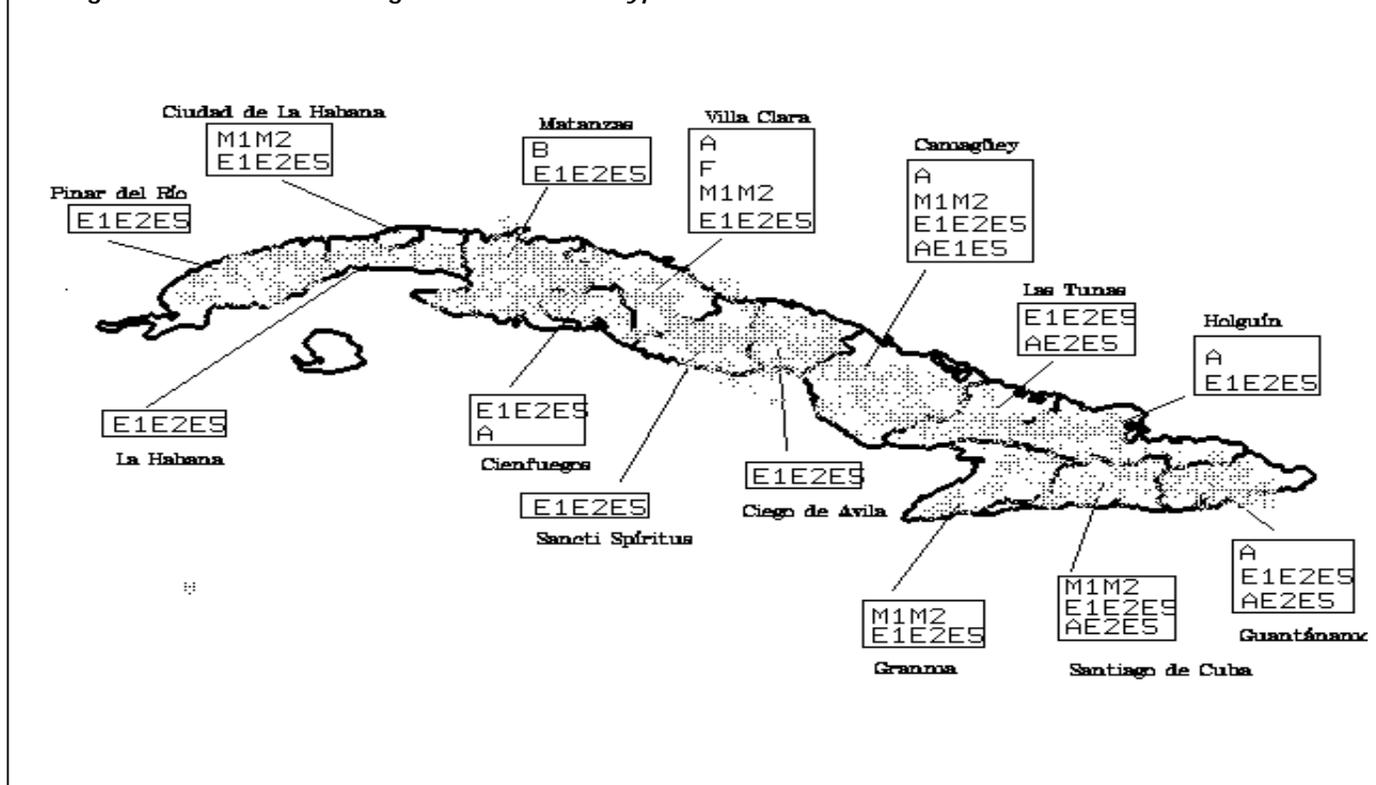


Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas. MINSAP.

**Tabla 7. Tasa de letalidad por fiebre tifoidea. Cuba. Años 1970, 1975, 1980, 1985, 1990-1998**

Años	Núm. de casos	Defunciones	Letalidad (%)
1970	415	2	0,5
1975	377	1	0,3
1980	102	1	1,0
1985	72	0	0,0
1990	59	2	3,4
1991	100	0	0,0
1992	53	2	3,8
1993	255	0	0,0-
1994	78	0	0,0-
1995	111	2	1,8
1996	76	0	0,0
1997	42	0	0,0
1998	140	0	0,0

Fuente: Anuario Ministerio de Salud Pública, Cuba.

Figura 5. Circulación de fagos de *Salmonella typhi*. Cuba. 1991-1997

## Conclusiones

Como conclusiones de la situación epidemiológica de la fiebre tifoidea podemos plantear que a nivel internacional en la mayoría de los países en vías de desarrollo, donde las condiciones sanitarias son precarias, se observan altas tasas de morbilidad y mortalidad a pesar de los subregistros, situación muy difícil de cambiar debido a los cuantiosos recursos que requieren y al elevado costo de las inversiones en obras de infraestructura sanitaria.

En Cuba, a pesar de la tendencia descendente de su morbilidad y mortalidad, debe mantenerse una estrecha vigilancia de la enfermedad debido a la existencia de varias zonas endémicas en diferentes provincias, unido a que las tasas de incidencia más elevadas se encuentran en las edades comprendidas entre los 5 y 14 años donde se encuentran los grupos escolares de mayor riesgo y además, al impacto negativo que tiene el saneamiento ambiental en la incidencia de la enfermedad, constituyendo condiciones favorecedoras que pueden producir brotes con grandes afectaciones a la salud y la economía.

Una política de protección específica de los grupos más vulnerables mediante la inclusión de una vacuna menos reactogénica y más efectiva en el esquema de inmunizaciones podría contribuir, junto al mejoramiento del saneamiento ambiental, a un mejor control de la enfermedad.

En el Instituto Finlay se viene desarrollando desde el año 1995 un proyecto para producir en Cuba la vacuna antitifoídica de polisacárido Vi. Durante la fase investigativa se obtuvieron todos los parámetros de operación y control en las distintas etapas del proceso que facilitaron su caracterización y la obtención de parámetros de operación y control a gran escala.

Al compararse los rendimientos del polisacárido Vi purificado obtenidos en los procesos a escala productiva, quedó demostrada su semejanza con los procesos llevados a cabo en la fase investigativa. Se formularon tres lotes consecutivos de vacuna final a partir de los lotes de polisacáridos Vi que cumplieron con las especificaciones de

calidad establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para este producto (22).

En estudios realizados para caracterizar desde el punto de vista físico-químico el polisacárido Vi de *S. typhi* producido por el Instituto Finlay, en cuatro lotes de polisacárido Vi purificado obtenidos a partir de una cepa de *S. typhi*, se concluyó que el mismo tiene un alto contenido de humedad (92% a 94%) y presenta un alto grado de sustitución de los grupos O-acetilo (3,12 a 3,39 mmol/g de peso seco) lo que equivale a más de un 95% de los residuos sustituidos del ácido (1-4) N-acetil  $\alpha$ -D galactosaminurónico; además, los espectros obtenidos indican la presencia de estructuras determinadas por RMN, similares a los polisacáridos de referencia internacionales presentes en el National Institute

for Biological Standards and Control (NIBSC, Reino Unido) (23).

Los resultados obtenidos por los investigadores del Instituto Finlay permiten asegurar que se ha logrado la obtención de una vacuna de polisacárido Vi de *S. typhi* similar a otras existentes en el mercado. Teniendo en cuenta que ha sido comprobada su equivalencia físico-química y que existen evidencias suficientes acerca de los requisitos de seguridad e inmunogenicidad establecidos para este tipo de vacunas, próximamente será solicitado su Registro Sanitario a las autoridades regulatorias del país. Su probable aprobación permitirá el uso y aplicación de esta importante medida de prevención que contribuirá al control de la enfermedad.

## Referencias

1. Beneson AS. Fiebre Tifoidea. En: *Manual para el control de las enfermedades transmisibles*. Publicación Científica No. 564. Organización Panamericana de la Salud, 1997: 202-207.
2. Levine M. Typhoid fever vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA, editors. *Vaccines*. 2<sup>nd</sup>. Ed. Philadelphia: Saunders; 1994:597-633.
3. Klugman KP, Koornhof HJ, Schneerson R, Cadoz M, Gilbertson IT, Robbins JB, Shulz D, Armand J. Protective activity of Vi capsular Polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet*. 1987;1166-1169.
4. Hornick RB. Selective primary health care: Strategies for control of disease in the developing world. XX. Typhoid fever. *Rev. Infect. Dis*. 1985; 7: 536-46.
5. Levine MM, Ferrecio C, Black RE, Tacket CO, Germanier R. Progress in vaccines against typhoid fever. *Rev. Infect. Dis*. 1989;11(suppl 3):S552-S567.
6. Black RE, Levine MM, Young CR, et al. Immunogenicity of Ty21a attenuated *Salmonella typhi* given with sodium bicarbonate or in enteric coated capsules. *Dev. Biol. Stand*. 1983;53:9-14.
7. Schwartz E, Shlim DR, Eaton M, Jenks N, Houston R. The effect of oral and parenteral typhoid vaccination on the rate of infection with *Salmonella typhi* and *Salmonella paratyphi A* among foreigners in Nepal. *Arch. Intern. Med*. 1990; 150:349-351.
8. Horowitz H, Carbonaro CA. Inhibition of the *Salmonella typhi* oral vaccine strain, Ty21a, by mefloquine and chloroquine. *J Infect. Dis*. 1992;166:1462-1464.
9. Brachman PS, Metchok B, Zozarsky PE. Effects of antimalarial chemoprophylactic agents on the viability of the Ty21a typhoid vaccine strain. *Clin. Infect. Dis*. 1992;15:1057-1058.
10. Félix A, Pitt RM. A new antigen of *B. Typhosus*. Its relation to virulence and to active and passive immunization. *Lancet*. 1934;2:186-191.
11. Wong KH, Feeley JC, Northrup RS, Forlines ME. Vi antigen from *Salmonella typhosa* and immunity against typhoid fever, I: isolation and immunologic properties in animals. *Infect. Immun*. 1974;9:348-353.
12. Tacket CO, Ferrecio C, Robbins JB, et al. Safety and immunogenicity of two *Salmonella typhi* capsular polysaccharide vaccines. *J. Infect. Dis*. 1986; 154:342-345.
13. Acharya IL, Lowe CU, Thapa R, et al. Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of *Salmonella typhi*: a preliminary report. *N. Engl. J. Med*. 1987;317:1101-1104.
14. Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhof HJ, et al. Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever. *Lancet*. 1987;2:1165-1169.
15. Plotkin SA, Bouveret-Le Cam N. A new typhoid vaccine composed of the Vi Capsular Polysaccharide. *Arch. Intern. Med*. 1995; 155: 2293-99.
16. Ryan CA, Hargrett-Bean T, Blake PA. *Salmonella typhi* infections in the United States. 1975-1984: increasing role of foreign travel. *Rev. Infect. Dis*. 1989;111:1-8.
17. Edelman R, Levine M. Summary of an International Workshop on Typhoid Fever. *Rev. of Infect. Dis*. 1986 May-June;8(3):329-349.
18. Taylor DN, Pollard RA, Blake PA. Typhoid in the United States and the risk to the international traveler. *J Infect Dis*. 1983;148:599-602.
19. Gupta A. Multidrug-resistant typhoid fever in children: epidemiology and therapeutic approach. *Pediatric Infect Dis J*. 1994;13:134-140.
20. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Unidad de Análisis y Tendencias en Salud, Área de Higiene y Epidemiología.

- Resumen Anual de las enfermedades transmisibles, no transmisibles y otros daños a la salud. Ciudad de La Habana; 1999.
21. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Grupo de Prevención y Control de las Enfermedades de Transmisión Digestiva. Impacto de la vacuna antitifoídica en la morbilidad. Ciudad de La Habana: Ministerio de Salud Pública; 1998.
22. Riverón L, Miranda A, Oramas J, Fernández A, Muñoz E, *et al.* Escalado de Producción de la Vacuna Cubana Antitifoídica de Polisacárido Vi de *Salmonella typhi*. *VaccciMonitor*. 1999;(5):2-5.
23. Martínez I, Muñoz Y, Riverón L, Duarte M, Jones C, *et al.* Caracterización físico-química del polisacárido Vi de *Salmonella typhi*. *VaccciMonitor*. 1999 (5):6-12.

## Typhoid fever. Epidemiological features. Cuba and world epidemiological situation

### Abstract

A revision about the main epidemiological aspects related to the Tifoid fever disease (transmission line, control measures, immunisation) and an actualisation of the Cuban and the world epidemiological situation. Morbidity and mortality statistical data from the database of the Health Ministry were recollected for the epidemiological analysis in the country, related to such as age, time and sex. It was observed that the disease is a serious health problem in the world mainly in developing countries, related to the dreadful conditions of their sanitary infrastructure. In Cuba, even when the morbidity and mortality tendency has been decreasing there is not a serious health problem, there are endemic areas, risk groups (students) and the environment still has a negative impact in some areas. That is why there must be close surveillance of the disease. The possibility of a cuban polisaccharide Vi vaccine less reactogenic and more effective than the vaccine used before with heat-phenol, may contribute to the control of the disease.

Keywords: Tifoid fever, epidemiological, vaccine.