

Tema del mes. Mayo 2006

La difteria, un camino hacia la sueroterapia y las anatoxinas

Autor: Dr. José Tuells (tuells@ua.es)

Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante.

Palabra clave: Difteria

Este artículo ha sido publicado en la Revista Vacunas 2006; 7(1): 43-46

Huellas lejanas

La difteria sembraba el espanto en las familias. Resultaba desesperante ver morir a un niño en pocas horas víctima de una garganta inflamada y dolorosa, de una febril postración que llevaba a la hemorragia, la intoxicación y la asfixia final. Durante siglos, resultó incurable y escurridiza. Se tomaba su tiempo para emerger donde le venía en gana y, allí, recibir un nuevo nombre.

Como con la viruela o la poliomielitis, se han encontrado huellas del paso de la difteria por el antiguo Egipto. En Dra Abu el Naga, necrópolis del oeste de Tebas, una momia datada hacia 1550-1080 a. C., correspondiente a una mujer de 60 años, ha revelado una *Corynebacteria* que le recubría un absceso dental¹. Más tarde, Hipócrates, en su tercer libro sobre *Epidemias* (siglo v a. C.) muestra la más

antigua descripción de un caso, también una mujer, que «vivía cerca de la plaza de Aristion y sufría un dolor de garganta que le cambió la voz, su lengua estaba roja y reseca, luego tuvo escalofríos y fiebre alta, regurgitaba por la nariz cuanto bebía, incapaz de tragar... murió al quinto día»² .

Areteo el Capadocio (81-138 d. C.) describe las úlceras «egipcias» o «siríacas», como escaras de la faringe que «cuando se propagan al tórax por la tráquea ocasionan la muerte por sofocación en un día» («Úlceras de las amígdalas») y, posteriormente, vuelve a ellas el médico bizantino Aetius de Ameda, en el siglo VI² . Ninguno de los 2 distingue la difteria de otros procesos infecciosos de la garganta y probablemente la denominan así porque tuvieron noticia de que se habían producido en Egipto o Siria y existía la tendencia entre los griegos (no son los únicos) en echar culpa de las pestes al vecino^{2,3} . Hay nombres para la difteria en la antigua China, como *houbi* «obstrucción laríngea», *mengju* o *yaoju*. Durante la Edad Media, los textos chinos clásicos la citan como *mabi* «difteria fulminante», *chanhoufeng* «enfermedad de la estrangulación» o *datoubing* «enfermedad de la cabeza grande» que recuerda al nombre vulgar de la difteria en inglés *bull-neck*, «cuello de toro».

En Japón la difteria tuvo un carácter muy esporádico, y recibió, según las crónicas del Kamakura Muromachi (siglos XIII-XV), denominaciones similares (*houbi*, *houzhong*), ya que muchos médicos japoneses estudiaban en China. Se dice que ellos fueron los que introdujeron en Europa durante el siglo XVIII parte del conocimiento oriental sobre esta enfermedad, dadas sus relaciones comerciales con los holandeses⁴ . Precisamente en los Países Bajos hizo su aparición una epidemia de difteria en 1557 descrita por Forest y Voerd.

El año del garrotillo

La epidemiología de la difteria responde a un patrón de ciclos epidémicos largos con asentamiento en una región durante décadas y posterior decrecimiento.

Durante los siglos XVI y XVII se propaga por España con especial virulencia. Al excelente conjunto de descripciones clínicas hay que añadir su denominación como «el garrotillo», término que aludía a «dar garrote» por semejanza a la muerte causada por ahogados con un cordel. Francisco Vallés explicó que «los hombres así afectados son sofocados... lo mismo que les pasa a los que son estrangulados por el aro, por las manos o de cualquier otro modo», y Luis Mercado, al que se debe el nombre, fue el primero en considerar un mecanismo contagioso de transmisión «un niño no quería tomar la papilla y esputó y le produjo infección al padre... éste se contagió del hijo al sacarle la membrana»⁵.

Alonso de los Ruizes describió las terribles epidemias de 1597, 1599 y 1600, y Juan de Soto llamó al mortífero 1613 «el año del garrotillo»^{3,5}. Otro médico español, Juan de Villareal, observa membranas faríngeas asociadas a la enfermedad, que será considerado como signo patognomónico, mientras que nuevas oleadas epidémicas acudían a España en 1618, 1630, 1645 y 1666. Los trabajos de primer nivel realizados por estos médicos renacentistas sirvieron de base para posteriores investigaciones sobre esta afección. Por la misma época, Guillaume de Baillou describe una epidemia en el París de 1576 compatible con el crup diftérico⁶.

Durante el XVIII, la difteria salta a Nueva Inglaterra, y es especialmente letal entre 1735 y 1740, era el *throat distemper*, descrito por Samuel Bard en Nueva York (1771)^{2,7}. Una cita no verificada señala que Pere Virgili realizó en Cádiz una traqueotomía a un soldado aquejado de difteria, hecho publicado, según su autor, en las Memorias de la Real Academia de Cirugía de París (1743)⁸. A partir de ese momento y hasta su época de mayor apogeo (segunda mitad del XIX) la difteria se manifiesta en ciclos de 25 años. El escocés Francis Home denomina *croup* (crup) a la afección que resulta de la evolución de las membranas diftéricas en la mucosa laríngea en 1765, término equiparable al garrotillo⁶.

El dramatismo clínico de la enfermedad llegó a reflejarse en el mundo de la pintura. Francisco de Goya (1746-1828) pintó el *Lazarillo de Tormes* (1819), un



cuadro conocido como el *Garrotillo* (**Figura 1**), en el que Gregorio Marañón, su propietario, creyó ver representado el intento por ayudar a un niño de la lenta asfixia producida por las membranas diftéricas.

Bautismo y cirugía

La preocupación por la llegada a Francia de la enfermedad animan a la Societé



Royale de Médecine (1785) y al propio Napoleón, dolido por la muerte de un sobrino en 1807, a impulsar el conocimiento sobre la difteria creando sendos premios de investigación^{6,9} . En este contexto surge la

figura de Pierre Fidele Bretonneau (**Figura 2**) (1778-1862), médico francés que ejerció en la Touraine¹⁰ . Notable clínico, renombrado vacunador contra la viruela, tuvo relación con Mateo Orfila, decano de la Facultad de Medicina de París, al que solicitó la creación de la Escuela de Medicina de Tours. Bretonneau, interesado por las enfermedades de las clases

pobres, estudió 2 epidemias de difteria en La Ferrière (1824-1825) y Chenisson (1825-1826)² . Como consecuencia de su investigación unificó la historia clínica de la difteria, interpretando que podía manifestarse de distintas formas, desde inflamación de garganta hasta formación de membranas. Distinguió las localizaciones laríngeas (crup) o faríngeas (angina) de las seudomembranas¹¹ . Intuyó, además, la posibilidad de que se produjeran efectos tóxicos distantes al lugar de la inflamación.

En 1825 acude a verle un amigo aterrorizado por la enfermedad de su hija, ya que ha perdido otros 3 hijos por la difteria. Bretonneau practica a la niña de 4 años la primera traqueotomía documentada. El éxito acompaña a la operación, cuya paciente llegó a vivir 71 años. También se debe a Bretonneau el origen del nombre de la enfermedad. La llamó «difteritis» (1826), del griego *diphthera*, cuero o piel, ya que la membrana faríngea recuerda a una tira de cuero^{2,9,11,12} .

Un discípulo suyo, Armand Trousseau (1801-1867), prestigioso clínico, completó la denominación, eliminando el sufijo «itis» de la enfermedad, que pasó a llamar «difteria» (1855) para resaltar su característica de enfermedad general antes que local, destacando que se podía morir por envenenamiento antes que por asfixia⁶ . Trousseau también impulsó la traqueotomía, relatando, hacia 1835, haber conseguido un total de 9 curaciones en 36 operaciones.

Más allá de los métodos antiflogísticos, los vomitivos para expulsar las membranas, la administración de nitrato de plata o la inhalación de azufre, la difteria encuentra en la traqueotomía una manera de evitar la asfixia⁶ . Constituye, no obstante, una operación complicada con grave riesgo de hemorragia y muerte del enfermo. Loiseau (1857) y Eugene Bouchut (1858) sugieren la alternativa menos arriesgada de la intubación. Será Joseph O'Dwyer (1841-1898) quien, tras una larga experiencia practicando con cadáveres, propone, en 1885, una técnica novedosa para intubar que será utilizada hasta bien entrado el siglo XX y que concitará la controversia de traqueotomía versus intubación¹³⁻¹⁵ .

La difteria como azote epidémico

La auténtica edad dorada de la difteria en la que emerge por Europa y América con un ánimo vengativo inigualado se produce a partir de 1857. Abraham Jacobi, pediatra neoyorquino reporta millares de casos entre 1858 y 1860, y otros tantos en el período 1880-1886, con tasas de letalidad del 50% en el grupo de edad de menores de 5 años. Luther Emmett Holt, también pediatra de Nueva York, apreció

que la difteria se había convertido en endémica en las grandes ciudades y epidémica en las zonas rurales, y señalaba la dificultad de hacer pronósticos, tal era su virulencia². Sus relatos pormenorizados sobre las lamentables consecuencias que producían los casos que trataba han quedado como ejemplo de la magnitud social de la enfermedad. Convertida en la primera causa de mortalidad infantil, la difteria alcanza en Francia a unas 30.000 personas anualmente, con tasas de mortalidad de entre 64-113 por 100.000 habitantes. En Alemania, el tributo pagado a la difteria es mayor aún, con una mortalidad de 155 por 100.000 en Berlín, 150 en Danzig o 102 en Hamburgo, durante 1885. Curiosamente esta oleada de final de siglo afectó menos a Inglaterra: Londres tuvo una mortalidad 7 veces menor que Berlín¹⁶. En España la difteria tardó un poco más en hacerse notar. Monlau¹⁷ la cita como endemia de otros países y la llama difteritis de Turena, sin darle apenas importancia; sin embargo, después de un largo período de silencio impone su presencia entre 1882 y 1895 causando una gran alarma social, especialmente en Madrid y Valencia.

El asalto a la empalizada

Pasteur recibe, en 1888, la carta de una madre desesperada: «Usted ha hecho todo el bien que un hombre puede hacer en la Tierra. Si quisiera podría encontrar un remedio al horrible mal que se llama *difteria*. Nuestros hijos, a los que enseñamos su nombre como el de un gran benefactor, le deberán el continuar viviendo»¹⁶. El deseo de esta madre no tardaría en hacerse realidad. La difteria tuvo la mala suerte de llegar a su punto más álgido en el mismo momento que se ponen en marcha las 2 grandes factorías científicas que cimentarán la bacteriología y la inmunología, la escuela alemana y la francesa, Koch y Pasteur. Dos grupos rivales espoleados por la idea de cazar microbios y encontrar el remedio para combatirlos.



Desde 1873, Edwin Klebs (**Figura 3**) (1834-1913), ayudante de Virchow en Berlín y luego profesor itinerante, observa en membranas diftéricas un bacilo al que atribuye la causa de la enfermedad. Lo anuncia durante el congreso de Wiesbaden (abril de 1883), pero no ha sido capaz de aislarlo en cultivo puro ni de probar su especificidad como agente de la infección en animales de laboratorio. Cree, por otra parte, que existen 2 tipos de bacilos (microsporina difteritis y bacilo difteritis), lo que originará otra controversia acerca de una posible difteria (bacilo virulento) y unaseudodifteria (avirulento)¹⁸.

Será Friedrich Loeffler (1852-1915), ayudante de Koch, quien resuelva el problema



en un clásico artículo de 1884 (**Figura 4**). Con bisturís esterilizados toma muestras de fragmentos de membrana de las gargantas de niños recién fallecidos por la difteria. Tras teñirlas observa al microscopio la presencia de bacilos en forma de maza, los aísla, los cultiva y los inyecta a cobayas, que desarrollan la enfermedad. Se ha servido de 2 nuevos métodos que ha desarrollado: la tinción con azul de metileno y el medio de cultivo agar sangre. Acepta que puede haber 2 bacilos, y prueba que el verdadero sólo se encuentra en las membranas y que es capaz de matar a los cobayas al poco de inyectarlo¹⁸. El *Corynebacterium diphtheriae* (del griego *koryne*, garrote) queda descrito y se conocerá como bacilo de Loeffler o de Klebs-Loeffler (KLB). Poco después, se describirá su manera de agruparse en «letras chinas» (difteria) o «empalizada» (seudodifteria), expresiones que como tal se han mantenido, aunque desde entonces se hayan encontrado varias especies más en el grupo de las corinebacterias¹⁸. Nace, pues, un bacilo dispuesto en empalizada, el mismo año de 1883 que Robert L. Stevenson (1850-1894) publica su *Isla del Tesoro*, en cuyo argumento desempeña un papel central el asalto a una empalizada por parte de los célebres piratas.



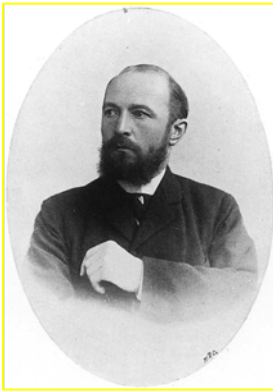
Loeffler, como buen discípulo de Koch (**Figura 5**) y siguiendo sus postulados, ha efectuado con metódica precisión la caza del germen, pero anota que sólo se encuentra en las membranas, que no invade el resto del organismo. Intuye que el bacilo emite alguna sustancia para producir efectos, una especie de veneno que mataría a las personas por intoxicación. Además, efectúa un estudio epidemiológico pionero en Berlín, en el que demuestra que un 5% de niños sanos tenía el bacilo en la garganta. Fue la primera descripción de un portador sano y resolvía un problema de la teoría del contagio: cómo una persona puede enfermar sin haber estado en contacto con otra persona enferma².

El poder de la toxina

La factoría Pasteur toma el relevo de la mano de Emile Roux (1853-1933). Asistente del maestro desde 1879, formó parte del primer grupo de investigadores (Chamberland, Thuillier) que trabajaron en el cólera de las gallinas y el carbunco, publicó su tesis sobre la rabia (1883) y acompañó a la expedición a Egipto (1882) del Instituto Pasteur en busca del vibrión colérico. En colaboración con Alexander Yersin (1863-1943) publica una serie de trabajos entre 1888 y 1890 que verifican la presencia de un «veneno muy activo», encontrado tras proceder a la filtración de un caldo de cultivo de membrana diftérica en estufa (Loeffler lo había intentado por precipitación), donde obtiene un cultivo libre de gérmenes que, al ser inyectado en animales sanos, les produce la muerte por una difteria tóxica con una ínfima concentración¹². Han descubierto la «toxina» diftérica. Rápidamente la prensa se hace eco de la noticia. El público cree que han encontrado la vacuna antidiftérica. Saben que no es así, aunque sospechan que una atenuación como en el virus de la rabia sería posible. Metchnikoff, otro gran patrón del Instituto

Pasteur y descubridor de la fagocitosis (teoría celular de la inmunidad), les disuade.

Sueroterapia con antitoxina



Hay cambio de turno. Entra en escena Emil Behring (**Figura 6**) (1854-1917) que, después de servir como médico militar, trabaja en el Instituto de Higiene de Berlín, junto a Koch entre 1889 y 1895. Behring, conocedor de los hallazgos de Roux y Yersin, piensa que puede ser posible encontrar una sustancia que neutralice la toxina provocando a la vez una reacción inmunitaria del organismo. Con la ayuda de Shibasaburo Kitasato (1852-1931) (**Figura 7**), médico japonés

comisionado por su gobierno para formarse como bacteriólogo en la factoría Koch,



inician una serie de experimentos. Inyectan a cobayas, no tratados previamente, con toxina diftérica y, posteriormente, les inyectan suero de animales que habían sobrevivido a la enfermedad. El éxito obtenido refuerza su teoría: el suero de animales inmunes es capaz de curar a los expuestos a la toxina.

Behring concluye que la inmunidad natural reside en los líquidos, no en las células, como postulaba Metchnikoff, e inicia la teoría humoral de la inmunidad¹⁹.

En el Congreso Internacional de Berlín, de agosto de 1890, más de 5.500 médicos, entre los que había 19 mujeres, asistieron a una puesta en escena durante la sesión inaugural que puso en liza a Virchow, Lister y Koch. Este último anuncia que ha encontrado una sustancia capaz de impedir el desarrollo del bacilo contra la tuberculosis. La expectativa es enorme, ya que 1 de cada 4 personas moría por esta enfermedad. Será el gran fiasco de Koch. Meses después reconoce públicamente que no se trata de un remedio. A finales de año, Behring y Kitasato publican su hallazgo. En un mundo abatido por la desesperanzadora

noticia sobre la tuberculosis, los ojos se vuelven hacia la difteria. Tras 1 año de ensayos, el día de Nochebuena de 1891, una niña es la primera enferma tratada con el suero de Behring en una clínica de Berlín y a los pocos días se recupera. Poco después la firma Hoechst se lanza a fabricar suero antidiftérico, y entre 1892 y 1894 se cura de la difteria un total de 20.000 niños **(Figura 8)**. Los celos de Koch hacen que Behring se traslade a Marburg en 1895. Allí prosigue su trabajo



estimulando la fabricación de su remedio, la inmunización pasiva. En un viaje a París conoce a Pasteur y afirma que sin el trabajo de Roux, con quien entabla una buena amistad, no habría descubierto la sueroterapia¹⁶. Behring será el primer galardonado con un Nobel de

Medicina, en 1901; sorprendentemente no se lo conceden ni a Roux, ni a Kitasato.

Inmunización con anatoxina: el toxoide

Desde 1894 se emprende, en todo el mundo, la lucha contra la difteria con la producción del suero de manera masiva, gracias a una iniciativa de Roux. Su idea, contada en el Congreso de Budapest, es utilizar suero de caballo para fabricar la antitoxina. Pero surgen los problemas: hay escasez de caballos disponibles y una gran necesidad de producir suero. El diario *Le Figaro* abre una suscripción popular que sorprende por sus aparatosos resultados. Miles de personas efectuaron donaciones. El Instituto Pasteur estimaba en 140 los caballos necesarios para proporcionar el suero necesario a los 36.000 niños franceses que cada año pasaban la difteria¹⁶. Hay también demanda de suero de otros países. Poco a

poco se van resolviendo las cosas: aumenta el número de niños tratados y la mortalidad por difteria empieza a decrecer.

Años después, en 1911, un joven entra a trabajar al Instituto Pasteur; se llama Gaston Ramon (1886-1963), es veterinario y se le asigna el cuidado de los caballos productores de suero. Ha de inmunizarlos y luego recoger el suero. Durante la Primera Guerra Mundial, Roux le pide que busque un medio para conservar los sueros y que no se contaminen. Lo encuentra en el formol. Desarrolla la técnica y, al cabo de un tiempo, observa que la toxina diftérica, por el efecto combinado del formol y el calor, produce una sustancia segura que conserva su poder inmunizador¹⁶. Corre el año de 1923, Ramon ha descubierto la «anatoxina», luego conocida como «toxoides». La verdadera lucha contra la difteria no ha hecho más que empezar: ahora hay que aprender a organizarse.

Referencias Bibliográficas

1. Zink A, Reischl U, Wolf H, Nerlich AG, Miller R. Corynebacterium in ancient Egypt Med Hist 2001; 45: 267-272
2. English PC. Diphtheria and theories of infectious disease: centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. Pediatrics 1985; 76:1-9
3. Mortimer E, Wharton M. Diphtheria toxoid. En: Plotkin S, Orenstein W, editors. Vaccines. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999. p. 140-157
4. Nakamura A. A historical survey of diphtheria in Europe, China and Japan. Part I: ancient and medieval age. Nippon Ishigaku Zasshi 1995; 41: 369-394

- 5.** Amorós Sebastián LI, Ferrer Baixauli F, Salavert Fabiani V, López Martínez R. La difteria y los médicos españoles del Renacimiento. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 146-150
- 6.** Rodríguez Ocaña E. El tratamiento de la difteria en la España de la segunda mitad del siglo diecinueve. *Med Hist (Barc)* 1994; 54: 1-16
- 7.** Salleras LI, Campins M, Martín D. Vacuna antidiftérica. En: Salleras LI, editor. *Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones*. Barcelona: Masson; 1998: 79-94
- 8.** Clemente P. *Difteria. Enseñanza de una estadística*. Madrid: Publicaciones de la Delegación Nacional de Sanidad; 1946
- 9.** Vora SK. Death of Seurat. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 162-165
- 10.** Baudet JH. Bretonneau (1778-1862). *Presse Med* 1969; 77: 1359
- 11.** Von Graevenitz A. The changing epidemiology of diphtheria in the past two centuries. *Ann Ig* 2002; 14 (1 Suppl 1): 1-5
- 12.** Parish HJ. *A history of immunization*. Edinburgh & London: Livingstone; 1965
- 13.** Wiedemann HR. Joseph O'Dwyer (1841-1898). *Eur J Pediatr* 1992; 151: 471
- 14.** Alberti PW. Tracheotomy versus intubation. A 19th century controversy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 333-337

- 15.** Hardy A. Tracheotomy versus intubation: surgical intervention in diphtheria in Europe and the United States, 1825-1930. *Bull Hist Med* 1992; 66: 536-559
- 16.** Darmon P. *L'homme et les microbes, XVII-XX siècle*. Paris: Fayard; 1999
- 17.** Monlau PF. *Elementos de higiene pública*. 3.a ed. Madrid: Carlos Bailly-Bailliere; 1871
- 18.** Kohler W. Zentralblatt fur Bakteriologie 100 years ago: the controversy diphtheria and pseudodiphtheria bacilli versus virulent and avirulent diphtheria bacilli. *Int J Med Microbiol* 2004; 294: 355-361
- 19.** Winau F, Winau R. Emil von Behring and serum therapy. *Microbes Infect.* 2002; 4: 185-188