PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

MEXICO

1947

MEXICO. Secretaria de Salubridad
y Asistencia

PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

Primera Reunión Interamericana del Tifo. — México, D. F., octubre de 1945.

PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

México, D. F. 7-13 de octubre de 1945

Publicación Oficial

Editada por la
Secretaría de Salubridad y Asistencia
de los
ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
con la cooperación del
INSTITUTO DE ASUNTOS INTERAMERICANOS

MEXICO
1947

Registrado conforme a la ley

Impreso en México

COMITE ORGANIZADOR
DE LA PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

Auspiciada por la Secretaría de Salubridad y Asistencia de los Estados Unidos Mexicanos, la Oficina Sanitaria Panamericana y el Instituto de Asuntos Interamericanos

Presidente
DR. MANUEL MARTÍNEZ BAEZ

1er. Vicepresidente
DR. GERARDO VARELA

2º Vicepresidente
DR. MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA

Secretario
DR. GUILLERMO ROMÁN Y CARRILLO

Pro-Secretario
DR. CARLOS ORTIZ MARIOTTE

FRAGMENTO DEL ACTA DE LA XX JUNTA DE LA COMISION DE ESTUDIO DEL TIFO QUE TUVO LUGAR EN LA CIUDAD DE MEXICO, D. F., A LOS NUEVE DIAS DEL MES DE MARZO DE 1945, EN EL LOCAL QUE OCUPA LA SUBSECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA, REFERENTE A LA PROPOSICION PARA CONVOCAR LA PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO EN MEXICO

El Dr. Varela recuerda que desde la XI Conferencia Sanitaria Panamericana, celebrada en Río de Janeiro, se propuso la creación de la Comisión Panamericana del Tifo, organismo que se estableció a mediados del año de 1943. Entonces se designó al Dr. Montoya como Secretario Provisional de dicha Comisión y desde aquella época se ha venido pensando en la posibilidad de reunir a las personas que la integren, y de reunirlas en México, principalmente por su situación geográfica que trae consigo mayores comodidades de transporte, y por la abundancia de material, que facilita cualesquiera estudios o demostraciones que intentara llevarse a efecto. Pero tal reunión se había aplazado en espera de que la Comisión Panamericana del Tifo avanzara un tanto en sus trabajos. Las ventajas que ofrece una celebración de esta clase son claras: basta con citar el impulso que habrán de recibir y la uniformidad que haya de lograrse en los métodos de estudio del tifo. Propone al efecto un programa más o menos sobre las siguientes bases:

I.—METODOS PARA AISLAMIENTO Y CLASIFICACION DE CEPAS DE RICKETTSIAS.

La necesidad de incluir este punto es manifiesta, como lo demuestran, por ejemplo, algunos trabajos recientes en este sentido, ostensiblemente desviados; la falta de aceptación general de las cepas intermedias, cosa que requiere un acuerdo en lo que respecta a clasificación, y la conveniencia de fijar un criterio respecto a si la rata puede o no puede agregar un virus propio cuando se usa en el aislamiento de cepas.

II.—INTERCAMBIO DE CEPAS ENTRE DIVERSOS LABORATORIOS PARA PRUEBAS CRUZADAS DE INMUNIDAD Y OTRAS PRUEBAS.

La utilidad de este tema resalta al considerar que en ocasiones se han estado pasando de un animal a otro, tomándolos como cepas de tifo, organismos que producen en el cobayo síntomas semejantes, pero muy diferentes de las rickettsias, como son las salmonelas: unos laboratorios

tendrían que confirmar que lo que en otros se ha aislado es realmente tifo y no otra cosa.

III.—REUNION DE DATOS PARA CONOCER LA DISTRIBUCION DE LAS RICKETTSIASIS EN AMERICA.

En relación con esto, se debe procurar un mapa que realmente represente esta distribución, porque se ha dado el caso que investigadores eminentes como el Dr. Faust, de New Orleans, presenten públicamente distribuciones notoriamente erróneas de la enfermedad, por ejemplo, la situación de tifo murino exclusivamente en la altiplanicie mexicana.

IV.—METODOS ALERGICOS Y DE FIJACION DEL COMPLEMENTO PARA ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS.

V.—MEDIDAS DE PROFILAXIS PARA EL TIFO.

Dentro de este capítulo caben las interesantes cuestiones que urge discutir en relación con las vacunas, así como con los productos químicos (el DDT por ejemplo) que se han principiado a usar como pediculicidas, en la profilaxis del tifo.

VI.—PROBLEMAS DE NOMENCLATURA.

Existen muchos de estos problemas, lo mismo que un gran mal entendimiento al respecto: los colombianos reclaman el nombre de fiebres petequiales para designar a todas las del grupo de la fiebre manchada; en Brasil se designa con el nombre de tifo exantemático de Sao Paolo a una enfermedad seguramente idéntica a la fiebre de las Montañas Rocosas y, lo que es curioso, se han llegado a citar trabajos mexicanos sobre tifo, como apoyo de otros relativos a aquella enfermedad.

VII.—DESIGNACION DE UN PERSONAL EJECUTIVO QUE COORDINE LOS TRABAJOS.

VIII.—METODOS EPIDEMIOLOGICOS. INVESTIGACION DE CAMPO. REGISTROS. ESTADISTICAS.

PROYECTO DE REGLAMENTO PARA LA PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

ART. 1º—La Primera Reunión Interamericana del Tifo, tendrá verificativo en la semana comprendida del 7 al 13 de octubre de 1945.

ART. 2º—Los trabajos mencionados como ponencias en el programa oficial serán leídos en las Sesiones correspondientes, salvo el caso de que la Asamblea decida prolongar el tiempo de la Sesión para incluir algún otro trabajo del programa, con el fin de hacer una mejor distribución del tiempo.

ART. 3º—Los trabajos complementarios escritos, no durarán más de 10 minutos. Serán presentados de acuerdo con el programa de la Reunión.

ART. 4º—Las réplicas verbales a los trabajos, no excederán de 10 minutos. Para la discusión podrán inscribirse hasta cinco personas y será cerrada la discusión por el autor del tema, quien no excederá de 10 minutos en su exposición.

ART. 5º—Las Sesiones serán presididas por el C. Presidente de la Comisión Mexicana del Tifo o por la persona que él designe.

PROYECTO DE PROGRAMA

Para la Primera Reunión Interamericana del Tifo que se verificará en la ciudad de México, durante la primera quincena de octubre de 1945.

DOMINGO 7

A las 11 horas:

INAUGURACIÓN. En la Sala de Conferencias del Palacio de las Bellas Artes.

Serán invitados de honor: los Embajadores de los países que hayan enviado representantes a la Reunión, el Secretario de Educación, el Secretario de Relaciones Exteriores, el Rector de la Universidad Nacional Autónoma, el Presidente de la Academia de Medicina, los Directores de las Facultades de Medicina y otros médicos distinguidos.

PROGRAMA DE INAUGURACIÓN:

I.—Número musical.
II.—Discurso por el Dr. Manuel Martínez Báez, Presidente de la Comisión Mexicana de Estudio del Tifo y Subsecretario de Salubridad y Asistencia.
III.—Presentación de visitantes, por el Dr. Miguel E. Bustamante, Investigador del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.
IV.—Número musical.
V.—Discurso por el Dr. Rolla E. Dyer, Presidente de la Comisión Panamericana del Tifo y Director del Instituto Nacional de Higiene Estadounidense, en Bethesda, Md.
VI.—Número musical.

LUNES 8

A las 9 horas:

Visita al Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales.

A las 10 horas:

I.—DISTRIBUCIÓN DE LAS RICKETTSIOSIS EN AMÉRICA. Datos estadísticos.

(a) Informe general:
Comisión Panamericana del Tifo.

(b) Informes complementarios:
(Países de norte a sur).

Estados Unidos de América. La persona que designe el Servicio de Salubridad Estadounidense.
México. Dr. Gerardo Varela.
Guatemala y Centroamérica. Dr. Enrique Padilla.
Colombia. Dr. Luis Patiño Camargo.
Brasil. Dr. Octavio Magalhães.
Bolivia. Dr. Félix Veintemillas.
Chile. Dr. Eugenio Suárez.
Otros países del Pacífico Sur. Dr. Atilio Macchiavello.

LUNES 8

A las 17 horas:

II.—Aislamiento y Clasificación de Rickettsias.

Dr. J. Travassos, del Instituto de São Paulo, Brasil.

Trabajos complementarios, cuya lectura no debe exceder de 10 minutos. Se esperan de los Drs. Ruiz Castañeda, Suárez, Varela y Veintemillas.

Las réplicas orales se limitan a 15 minutos por una vez.

A las 20 horas:

Cocktail a invitación del Dr. E. Harold Hinman, Director de Cooperación Interamericana de Salubridad Pública y Representante del Instituto de Asuntos Interamericanos.

MARTES 9

A las 10 horas:

III.—Epidemiología del Tifo.

Dr. Eugenio Suárez, Director del Instituto Bacteriológico de Chile. Epidemiología del Tifo Exantemático.

Dr. Atilio Macchiavello, de la Oficina Sanitaria Panamericana: Epidemiología General del Tifo Exantemático, según observaciones en Sudamérica.

A las 16 horas:

IV.—Métodos de Diagnóstico de las Rickettsiosis.
(Aglutinaciones, fijación del complemento, alergia).

Dr. Harry Plotz, del Centro Médico del Ejército Estadounidense: The significance of serological reactions in the diagnosis of Rickettsial Diseases. En representación del Dr. Plotz figurará el Dr. Joe Smadel.

Dr. J. Cragie, del Laboratorio Conaught de la Universidad de Toronto, Canadá: Antigenic Structures and Relationships of Murine and Epidemic Typhus Rickettsiae.

Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda, Jefe del Laboratorio del Tifo de México: Estudios Fundamentales Sobre la Alergia del Tifo.

Dr. Miguel E. Bustamante, Investigador del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de México: Estudios de Campo Sobre la Alergia en el Tifo.

Dr. Roberto Silva Goytia, del Laboratorio del Tifo de México: Estudios Comparativos entre Pruebas Alérgicas y Fijación del Complemento en el Tifo.

Dr. Alberto P. León, Investigador del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales: Nuevas Reacciones Serológicas para el Diagnóstico del Tifo Exantemático.

Trabajos complementarios y réplicas en las mismas condiciones. Se esperan de:

Drs. Oscar Avendaño, Miembro chileno de la Comisión Panamericana del Tifo y Raúl Palacios, ambos del Instituto Bacteriológico de Chile: La Reacción de Fijación de Complemento en el Tifo Exantemático. Presentado por el Dr. Eugenio Suárez.

Dr. Malcolm H. Soule, de la Universidad de Michigan, Representante de la "American Association for the Advancement of Science": Immunological Aspects of Typhus Fever.

Dr. Octavio Magalhães, Miembro brasileño de la Comisión Panamericana del Tifo.

MIERCOLES 10

A las 9.30 horas:

V.—PROFILAXIS DEL TIFO.

Sesión en el Laboratorio del Tifo, Hospital General.

Dr. Norman H. Topping, Investigador del Instituto Nacional de Salubridad Estadounidense, Bethesda, Md.

Dr. Herald R. Cox, de los Laboratorios Lederle, en Pearl River, N. Y., E. U. de A.

Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda, Jefe del Laboratorio del Tifo de México: ESTUDIOS SOBRE PRODUCCIÓN DE VACUNAS EN EL TIFO.

Dr. Leslie A. Chambers, de la Universidad de Pennsylvania, Deymour Cohen y Jean Clawson: PHISICAL, CHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL PROPERTIES OF THE SOLUBLE ANTIGEN OF TYPHUS VACCINE.

Dr. Luis Patiño Camargo, Miembro colombiano Permanente de la Comisión Panamericana del Tifo: VACUNACIÓN CONTRA EL TIFO Y LA FIEBRE PETEQUIAL CON LA VACUNA DE COX, EN LOS VALLES DE UBATE Y EN LA REGIÓN DE TOBIA.

Dr. George C. Payne, M. D., Dr. P. H., Representante en México de la Fundación Rockefeller, Dr. Carlos Ortiz Mariotte, M. C., M. P. H., Jefe de la Oficina de Epidemiología y Dr. Felipe Malo Juvera, M. C., M. P. H., de la Dirección de Higiene y Asistencia en Estados y Territorios: DESPIOJAMIENTO EN MASA POR DDT EN EL DOMINIO DE BROTES DE TIFO.

Dr. Atilio Macchiavello, Epidemiólogo Consultor de la Oficina Sanitaria Panamericana: MÉTODOS NO BIOLÓGICOS DE PROFILAXIS CONTRA EL TIFO EXANTEMÁTICO.

Dr. H. H. Stage, Assistant Leader, de la División de Insectos que Afectan al Hombre y a los Animales, del Departamento de Agricultura Estadounidense, y Mr. E. E. Knipling, de la misma Institución: RECENTLY DEVELOPED INSECTICIDES FOR CONTROLLING THE ARTHROPOD VECTORS OF TYPHUS.

Dr. Juan Antonio Montoya, Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo.

Dr. Félix Veintemillas, Miembro boliviano de la Comisión Panamericana del Tifo.

Dr. Enrique Padilla, Miembro guatemalteco de la Comisión Panamericana del Tifo.

A las 13.30 horas:

Lunch que ofrecen el Director del Hospital General y el Jefe del Laboratorio del Tifo.

A las 16 horas:

VI.—CLÍNICA, HEMATOLÓGICA Y TERAPÉUTICA DEL TIFO.

Dr. Samuel Morones, del Hospital General de México: ALGUNOS AGREGADOS AL ESTUDIO CLÍNICO DEL TABARDILLO.

Dr. Arthur C. Allen, del Instituto de Anatomía Patológica del Ejército Estadounidense: A COMPARATIVE STUDY OF THE PATHOLOGY OF THE RICKETTSIOSES.

Dr. Ignacio González Guzmán, Director de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México: MIELOGRAMA EN EL TIFO EXANTEMÁTICO.

Dr. Atilio Macchiavello. Epidemiólogo Consultor de la Oficina Sanitaria Panamericana: ESTUDIO CLÍNICO DEL TIFO EXANTEMÁTICO SUDAMERICANO.

Dr. N. Alberto Recio, Miembro cubano de la Comisión Panamericana del Tifo.

A las 20 horas:

La Academia Nacional de Medicina celebrará una sesión extraordinaria en honor de los asistentes a la Primera Reunión Interamericana del Tifo, bajo la siguiente orden del día:

I.—Palabras de bienvenida por el Dr. Abraham Ayala González, Presidente de la Academia.

II.—Cooperación de la Academia de Medicina en el Estudio del Tifo Exantemático, por el Dr. Everardo Landa.

III.—Palabras del Dr. Luis Patiño Camargo, de Colombia, Representante de su Gobierno a la Primera Reunión Interamericana del Tifo y Miembro de la Academia de Medicina de México.

JUEVES 11

A las 10 horas:

Visita al Instituto de Cardiología.
Visita al Hospital del Niño.
Visita a la Zona Arqueológica de Teotihuacán, en la que tendrá la gentileza de acompañar a los visitantes, el Dr. Manuel Gamio, Director del Instituto Indigenista .

A las 14 horas:

Almuerzo en el restaurante "La Gruta".

A las 17 horas:

Tiempo destinado a tratar temas que hayan podido quedar interrumpidos.

VIERNES 12

A las 9 horas:

VII.—PROBLEMAS DE NOMENCLATURA:

Dr. Luis Patiño Camargo, Miembro colombiano Permanente de la Comisión Panamericana del Tifo: PROBLEMAS DE NOMENCLATURA EN LAS RICKETTSIASIS.

Dr. Henry Pinkerton, de la Escuela de Medicina de la Universidad de San Louis, Mo.: PROBLEMS OF NOMENCLATURE IN THE RICKETTSIAL DISEASES.

Dr. Atilio Macchiavello, Epidemiólogo Consultor de la Oficina Sanitaria Panamericana: NOTAS SOBRE LA TAXONOMÍA DE LAS RICKETTSIASIS AMERICANAS.

Dr. Ludwig Anigstein, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Texas.

VIII.—ESTADO ACTUAL DE LOS CONOCIMIENTOS SOBRE RICKETTSIOSIS.

Dr. Rolla E. Dyer, Director del Instituto de Salubridad Estadounidense y Presidente de la Comisión Panamericana del Tifo.

A las 14 horas:

Almuerzo en Xochimilco. (Restaurante "María Candelaria").

A las 18 horas:

IX.—El Control del Tifo Durante la Guerra Actual. Planes para el Control del Tifo en la Postguerra.

Dr. Stanhope Bayne-Jones, Brig. General Director de la Comisión Estadounidense del Tifo: Typhus Control During the Present War. (Leído por otra persona).

Dr. Leon Alexander Fox, del Ejército Estadounidense.

Dr. Fred L. Soper, de la Fundación Rockefeller.

Dr. Hugh Smith, de la Fundación Rockefeller.

SABADO 13

A las 10 horas:

Sesión final.

Proposiciones para futuras actividades, etc.
Nombramiento de Comisiones.
Clausura.

A las 21 horas:

Cena ofrecida por la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Nota:

Las sesiones tendrán lugar en el Salón de Actos de la Escuela de Salubridad, Edificio del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales, con excepción de las correspondientes al miércoles 10.

DISCURSO

Pronunciado por el Dr. Manuel Martínez Baez, *Presidente de la Comisión Mexicana para el estudio del Tifo y Subsecretario de la Secretaría de Salubridad y Asistencia*

MEXICO

Señores Secretarios de Salubridad y Asistencia Pública, de Relaciones Exteriores y de Educación Pública:

Señores Embajadores:

Señores Miembros de la Primera Reunión Interamericana del Tifo:

Señoras, Señores:

Como un símbolo de que hemos vuelto, por fin, a la era fecunda de la paz, con todas las posibilidades que ella ofrece para realizar, dentro de las mejores condiciones, las labores de estudio y de investigación, podemos considerar esta Primera Reunión Interamericana del Tifo que, bajo excelentes auspicios y con los más nobles propósitos, va a comenzar sus trabajos sobre un problema que en varios de sus aspectos, aguarda aún resolución para librar al hombre de una de las plagas más temibles que por siglos ha venido agobiándolo.

Nacido acaso en la noche oscura de las primeras edades, es el tifo mal gravísimo, así por su naturaleza hasta hoy indomada, que le da fuerza para arrebatar a sus víctimas aún de entre las manos de los médicos más sabios, como porque atacando a menudo a grandes conjuntos humanos asume proporciones de calamidad pública, y por su característica y feroz saña que lo hace abatirse con predilección sobre las multitudes que previamente ha debilitado y diezmado la guerra, el hambre colectiva y la miseria.

Confundido en otros tiempos con las enfermedades epidémicas englobadas bajo la genérica denominación de "peste", la ciencia logra desenmascarar su tétrica individualidad cuando, a mediados del siglo XV, Fracastorio, el padre de la Infectología, da a luz la obra que lo hiciera famoso, y no es sino hasta bien entrado el siglo XIX cuando Schonlein enseña a distinguirlo de la otra enfermedad tífica con la que por tantos años se le confundiera y así deja establecida la dualidad del tifo abdominal y del tifo exantemático. Nuestro siglo ha visto, al fin, los

grandes descubrimientos científicos que abrieron la vía del conocimiento racional del tifo, con los trabajos de Nicolle y de sus colaboradores, que enseñaron la manera como se propaga la enfermedad y con los estudios que permitieron a Ricketts vislumbrar, y a Rocha Lima poner en evidencia, el germen que es su causa. Por los caminos que abrieron estos sabios, ha avanzado la legión de hombres de ciencia que en muchos países ha proseguido su labor y que ha conducido a crear recursos que, por una parte, han permitido amenguar la gravedad del mal, y, por la otra, nos han dotado de armas eficientes para yugular pronta y seguramente las epidemias.

Mucho y muy valioso, sin duda, es lo que se ha conseguido en el campo del conocimiento científico del tifo y buena prueba de ello es ese triunfo que, sin la espectacular dramaturgia de las victorias guerreras, se ha hecho patente en el hecho de que la que acaba de pasar es la primera de las grandes guerras que no se ha visto acompañada o seguida de las pavorosas epidemias tifosas que formaron la negra cauda de tantas otras guerras que los hombres han tenido que sufrir.

Los países que por desgracia cuentan al tifo entre la lista de sus calamidades nacionales han tenido que confrontar el problema sanitario que tal hecho plantea, y cuando las condiciones naturales, económicas y sociales de los pueblos son tales que no han permitido elevar suficientemente el nivel de la higiene pública y personal, se debaten en esfuerzos todavía no eficaces para resolver tal problema, cuya magnitud nos dicen, en cifras de espantosa elocuencia, las mortandades de la Edad Media, y ya en nuestros días, las de las epidemias que siguieron a la Primera Guerra Mundial, con 150,000 defunciones en Servia, con 800.000 en Rumanía, y, en Rusia, en los años de 1919 a 1922, con cinco millones, tanto o más acaso de lo que en estos días ha costado a la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas su heroica y decisiva participación en la lucha que acaba de pasar. Nada más explicable, por consiguiente, que el tifo esté constantemente a discusión y en estudio, y nada más necesario que mantener una constante actividad para hallar nuevos conocimientos que permitan encontrar los recursos para acabar definitivamente con tal calamidad o que nos capaciten para reducirla a las proporciones a que han quedado reducidas las otras plagas tradicionales, la peste y el cólera, azotes en otros tiempos de toda la humanidad.

Los países de América han venido pagando, desde hace siglos, oneroso tributo, en salud y en vidas, al terrible azote, especialmente aquellos que han conservado proporción importante de indígenas. De aquí que el tifo haya sido siempre preocupación de nuestros médicos y de nuestros higienistas, quienes han hecho cuanto han podido para luchar con el mal. México no ha sido espectador impasible ni víctima resignada del tifo. Los médicos de la colonia aplicaban ya con empeño sus conocimientos para estudiarlo y sus pobres recursos para combatirlo.

Hace justamente un siglo, el ilustre clínico Miguel Jiménez puso con empeño su saber y su patriotismo en el estudio de la plaga, y sus trabajos escritos al respecto, que ahora ha reimpreso la Comisión Organizadora de esta Reunión, como un homenaje al gran maestro, muestran con cuánta atingencia trabajó el sabio y cuánta era la claridad de su espíritu, ya que, seguramente sin tener conocimiento de los estudios de Schönlein, aparecidos años antes, Jiménez llegó a la conclusión de que deben distinguirse dos entidades diferentes, el tifo exantemático y la fiebre tifoidea, en aquella entidad morbosa que a tantos había parecido ser una sola. Bien sabéis todos vosotros la trascendencia de esta idea; separadas las enfermedades tíficas en dos entidades diferentes, quedaba señalada la posibilidad de que una y otra obedeciesen a dos causas diferentes, y que, por lo tanto, exigieran tratamiento diverso y requirieran cada cual la aplicación de medios específicos para su prevención.

A los de Jiménez siguieron después otros muchos trabajos, que aparecieron esporádicamente y que ponían de manifiesto esfuerzos aislados, todos ellos valiosos, aunque en grado variable, sobre los distintos aspectos del problema. De cuando en cuando se destacaban figuras como la de aquel Otero, que con sacrificios personales luchaban por aplicar el método experimental al conocimiento del tifo, animado por la convicción de que servía una noble causa y empujado por su pasión de saber para servir.

Más tarde, bajo el amparo del ilustre José Terrés, fué creada la Comisión Mexicana para el Estudio del Tabardillo, que en forma sistemática, empeñosa y sostenida, realizó estudios meritorios, mientras algún ocasional investigador extranjero, como Ricketts el mártir, venía a buscar entre nosotros, en donde por desgracia abundaban, las oportunidades para proseguir sus valiosos estudios sobre la plaga que no podía encontrar en su país de origen.

El descubrimiento de Rocha Lima fué estímulo poderoso para el ardor de nuestros investigadores, que encauzaron sus actividades por la nueva vía trazada por el sabio brasileño, y lograron progresos tan valiosos y tan notorios que tuvieron repercusión en el extranjero y que se cuentan entre las mejores contribuciones que México ha dado en el campo de las ciencias médicas, Ruiz Castañeda, Varela, Parada y otros más, laboraron con empeño y con éxito y sus nombres fueron conocidos más allá de nuestras fronteras. Otro sabio investigador, suizo de origen pero que se hizo mexicano de corazón, cuyo valor sólo es superado por su modestia, Hermann Mooser, trabajó con tal cuidado, con tesón tal y con éxito tan certero, que logró colocar su nombre al mismo nivel que los de los grandes tifólogos como Ricketts, Von Prowazek, Da Rocha Lima, Weigl, Zinsser, Nicolle. Bien sabe el Dr. Mooser que tan lejos como esté, físicamente, de nosotros, nos acompaña siempre su recuerdo y lo sentimos nuestro, y lo queremos y lo estimamos como en aquellos años en que frecuentemente podíamos estrechar aquí su mano de hombre bueno, leal, franco y modesto.

Es, pues, por este doble motivo, por lo mucho que México ha sufrido a causa del tifo, y por lo mucho que México ha hecho para luchar en contra de ese mal, por lo que hemos querido que tan pronto como la cesasión de la guerra ha traído algunas posibilidades materiales, se reunieran en esta ciudad los más eminentes hombres de ciencia que en nuestro hemisferio se han aplicado a estudiar el tifo. No hemos querido hacer un Congreso, sino una modesta reunión de estudios, de cambio de impresiones, de discusión y de confronta; no hemos querido acumular trabajos presentados por quien quisiera hacerlo, que, aunque todos serían estimables, cuando menos por revelar el esfuerzo de sus autores, acaso su consideración provocaría una dispersión de esfuerzos y movería a que la cortesía que a todo mundo es debida interfiriese con la sinceridad y con la libertad con que deben ser tratados los asuntos científicos. Por ello no encontramos otro nombre más sencillo que el de Reunión. Esperamos con toda confianza que los resultados de esta Reunión que ahora va a iniciar sus trabajos, han de ser de alto y positivo valor.

Al convocar a esta Reunión seguimos las indicaciones y acatamos las resoluciones que han emanado de reuniones interamericanas. En efecto, en las Conferencias periódicamente convocadas por la Oficina Sanitaria Panamericana han sido emitidos votos y aprobadas resoluciones en el sentido de alentar y de promover los estudios sobre el tifo, así como de crear organismos especialmente destinados a tal fin. Tal sucedió en la Décima Conferencia Sanitaria Panamericana, celebrada en Bogotá en 1938, y en la Undécima, que se efectuó en Río de Janeiro en 1942, fué acordada la creación de la Comisión Panamericana del Tifo, la cual ha estado trabajando eficazmente, así en estudios de gabinete y de laboratorio como en trabajos de campo como los que se refieren a las pruebas prácticas de aplicación de varios tipos de vacuna antitifosa, para determinar el valor profiláctico real de las mismas. En conexión con ese organismo Panamericano y a sugestión del mismo, ha venido funcionando entre nosotros la Comisión Mexicana del Tifo, que tiene realizados algunos estudios valiosos y que es la autora de la idea de esta Reunión, idea que felizmente encontró inmediato apoyo en la amplia comprensión y en el decidido propósito de servicio del titular de nuestra Secretaría de Salubridad y Asistencia, Dr. Gustavo Baz, y que obtuvo desde luego la ayuda amplia y decidida de la Oficina Sanitaria Panamericana y del Instituto de Asuntos Interamericanos, gracias a quienes podemos tener hoy la satisfacción de que nos acompañen algunos de nuestros distinguidos visitantes y disfrutaremos la de publicar, inmediatamente después de terminada la Reunión, la Memoria de la misma, que extenderá los beneficios que de ella se deriven, a todos los que en el mundo se interesan por el estudio científico del tifo.

Planteada primero como una reunión en México de la Comisión Panamericana del Tifo, nuestra Comisión vió en seguida que era conveniente ensanchar ese propósito y llamar no sólo a los componentes de tal Comisión, sino también a todos

DOS ESTUDIOS SOBRE EL TIFO (1844-1864)

por el

Dr. MIGUEL F. JIMENEZ

SECRETARIA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA

MEXICO

1945

Carátula de la edición publicada para la Primera Reunión Interamericana del Tifo

aquellos que, no figurando dentro de ella, fuesen capaces de ilustrarnos con sus luces. Dificultades insuperables de diversa índole han impedido a personalidades de tan alto valer como Wolbach, Plotz, Simmons, Bayne-Jones y otras, estar materialmente con nosotros. Nuestra pena por su ausencia personal es grande y sincera, pero tenemos la satisfacción de que todos aquellos a quienes acudimos solicitando su cooperación, comprendieron nuestro propósito, aplaudieron nuestra determinación y nos alentaron con la oferta de su asistencia o de su participación con el envío de sus trabajos escritos. Que los organismos antes mencionados y que han hecho posible esta Reunión, que todos y cada uno de los que en poco o en mucho nos han ayudado, encuentren aquí el agradecimiento de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, que los ha invitado, y el de la Comisión Organizadora de la Reunión, por cuyo conducto ha sido hecha tal invitación.

He querido dejar en lugar especial a la Fundación Rockefeller. Esta benemérita institución, en donde siempre encuentra eco todo sincero propósito en pro de la salud de las masas, ha sido en esta ocasión, como lo es siempre, particularmente generosa. A ella debemos, además de su estímulo, la aportación especial mente valiosa que significa la asistencia personal de uno de sus más altos funcionarios, el Dr. Smith, y la del Dr. Soper, quien ocupa ya lugar relevante en la historia de la salubridad americana. Gracias muy cumplidas a la Fundación; a sus dirigentes en la matriz de Nueva York; a su representante en nuestro país, el Dr. Payne, y a sus muy ilustres delegados.

Gracias también, a las instituciones oficiales o particulares que en varios países del continente han querido cooperar con el envío de Delegados o simplemente con palabras de aliento y de estímulo. Este acto no es solamente un acto científico. Es también la prueba patente de que en muchos aspectos, por fortuna, hay una sólida conciencia de cooperación americana, y un deseo fervoroso y sincero de fortalecer los vínculos que unen a los pueblos que tienen la dicha de vivir sobre el ancho suelo y bajo el limpio firmamento de América.

No quisiera terminar sin decir unas cuantas palabras que sean como un sencillo y pobre, pero sincero y emocionado homenaje a todos aquellos que han caído, a través de los siglos, en esta lucha contra el tifo. El Martirologio del tifo se ilustra con nombres de figuras brillantes, miembros de los Estados Mayores de la ciencia, como los de Ricketts, Lemos Monteiro y los de tantos sabios que en los laboratorios o en las salas de los hospitales adquirieron el mal que los venció con su implacable característica saña. Comprende también los de tantos y tantos médicos que sucumbieron por cumplir con su deber, cual soldados en las trincheras. Abarca igualmente los de muchas enfermeras abnegadas, y hasta los de algunos mozos de anfiteatro, como aquel pobre demente que allá, en mi Morelia inolvidable, desempeñaba con serena alegría, sin asco y sin miedo, y también sin estipendio, la modesta y un tanto lúgubre, pero indispensable tarea de "muertero".

Quién recogerá, con piedad y con devoción, los nombres de todos estos héroes humildes, para hacer posible que alguna vez llegue hasta ellos la oración laica que reza el hombre de ciencia, o el hombre a secas, a los que sucumbieron en el servicio de la salud y de la vida. Su sacrificio no ha sido estéril, porque al sucumbir, cada uno de ellos dejó, por lo menos, amplia hasta alcanzar magnitud mundial, o estrecha dentro del reducido círculo de sus parientes, de sus amigos o de sus conocidos, la emoción que avivó el entusiasmo, despertó la decisión para seguir luchando en contra de la plaga que segó sus vidas.

Y para vosotros, colegas estimabilísimos que habéis dejado por unos días vuestros hogares y el ambiente habitual de vuestros trabajos, para venir a darnos el tesoro de vuestra cooperación, muchas gracias, desde el fondo de nuestro corazón. Vuestra presencia aquí obliga grandemente nuestra gratitud. Y la obliga doblemente, porque somos particularmente sensibles al hecho de que, al venir aquí, os ha movido, además del deseo de participar en una reunión de estudio, pensar que veniais a México. Sabemos que habéis venido con gusto a nuestro país, que lo queréis ya y que buscáis conocerlo y comprenderlo. No es que seamos presuntuosos pensando que aquí tenéis mucho que ver y que admirar; pero tenemos, en cambio, la seguridad de que aquí, en nosotros, hay algo muy grande y muy sincero: nuestro afecto, nuestro deseo de seros gratos, nuestra ilusión de que lleguéis a comprender y a amar a México como nosotros amamos a vuestros pueblos. Os deseamos una grata permanencia entre nosotros. Perdonad que no podamos brindaros comodidades y placeres como los que desearíamos ofreceros, pero no miréis sólo la materialidad de nuestra actitud; tratad de llegar hasta el fondo de nuestros corazones y encontraréis en ellos, puro y limpio, fraternal cariño y deseos sinceros por vuestro personal bienestar y por la felicidad y la grandeza de vuestras patrias.

DISCURSO

Pronunciado por el Dr. Miguel E. Bustamante *del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales*

MEXICO

C. Secretario de Salubridad y Asistencia.
C. Secretario de Educación Pública.
C. Secretario de Relaciones Exteriores.
Sr. Representante de la Oficina Sanitaria Panamericana.
Sr. Representante del Instituto de Asuntos Inter-Americanos.
Exmos. Señores Miembros del Cuerpo Diplomático.
Señoras, Señores.

En diversas épocas se han celebrado en México por iniciativa de amigos de este país o de alguno de nuestros conciudadanos, asambleas o congresos internacionales de medicina, de sociología, de educación, de legislación, de antropología, de estadística, de ingeniería, de economía y de higiene pública.

En todas esas juntas ha dominado siempre una idea generosa de hospitalidad auténtica, que une la tradición rural mexicana a la cortesía del solar español para el viajero, y es amplia y abierta por deseo de evolución y de progreso.

México no ha podido dar quizá, a la ciencia y a la humanidad, su proporción de sabios y benefactores como los han dado otros países, más antiguos unos, más prósperos o más tranquilos otros; pero en medio de su inquietud que alguna vez hizo que se le tomase por uno de los lugares más perturbados de la tierra, jamás han faltado, ni el deseo de aprender, ni la actitud de cordialidad de quien concientemente abre las puertas de su hogar a la visita de quienes más saben y quienes mejor trabajan.

A través de la conmoción formidable que ha sacudido al mundo en los últimos años, la evolución de América y en ella la evolución de México, permitieron que los estudiantes de algunos problemas de gran interés para conservar la salud y protejer la vida, que piensan, trabajan y desean aprender, con este propósito,

apenas concluída la contienda, pensaran en una reunión en esta Ciudad de todos los países del Continente que tienen problemas de tifo y de otras rickettsiosis.

La Comisión Mexicana del tifo al iniciar esta reunión a propuesta de Gerardo Varela, encontró desde luego el apoyo y ayuda de la Secretaría de Salubridad y Asistencia de México, de la Oficina Sanitaria Panamericana y del Instituto de Asuntos Inter-Americanos en forma tan completa y fué tal el entusiasmo que expresaron los investigadores del tifo en el Continente, que se vió desde luego que la idea de la junta existía latente y sólo fué necesaria la voz mexicana para poner en marcha por los senderos que aquí conducen, a este grupo de hombres de ciencia que nuestro Gobierno recibe.

Por esta invitación, maestros y discípulos nos encontramos en una aula de completa democracia, de austeridad científica y de sencillez de trabajo. Al recibir a los maestros visitantes cuyos nombres en sucesión geográfica pasan por todos los países, de Canadá a Chile, de Brasil a Estados Unidos, de Guatemala a Bolivia, de Santo Domingo a Panamá, de Cuba a Colombia y Ecuador, la mano de México se tiende, en ademán de amistad y agradecimiento.

Por mucho tiempo revistas y cartas, libros y protocolos de laboratorio, cambios de cepas y ejemplares, comunicaciones personales y a las veces pláticas vivas y cordiales, han marcado la amistad científica y el afecto humano que une a todos los trabajadores que hoy por primera vez se reunen sin sombra de egoísmo bajo el mismo techo y bajo el mismo cielo.

Sabemos lo que esta reunión significa para todos, por el calor con que se recibió la invitación que partió hacia los ámbitos de América y comprendemos su importancia porque, cuando en cada nación hay tareas difíciles y compromisos sin cuento, a pesar de ellos, puede celebrarse esta asamblea de características meditadas y serenas expuestas en programa interesante y útil que al desarrollarse dará frutos benéficos para todos los países, los que aquí se encuentran representados y los que se hallan ausentes, ya que la ciencia médica y la investigación biológica son universales.

Nuestros visitantes que son nuestros maestros, se pondrán de pie para que les otorguemos un saludo; al hacerlo veremos en cada uno un símbolo, un ejemplo y la personificación de una enseñanza; sus nombres son bien conocidos y sus méritos y prestigio alumbran el camino del conocimiento científico.

La verdad tiene tal poder que aún encerrada por años o por siglos entre las cubiertas de un escrito tendrá claridad para que quien algún día lea sus páginas, encuentre en ellas luz para seguir el camino de la inteligencia. Con cuanta más razón será fructífero oír directamente la palabra, que sin importar el idioma, toca la mente para la cual es uno solo el lenguaje del espíritu al concebir un ideal, al formular una hipótesis, al realizar una acción creadora, al disfrutar un arte, al contemplar en paz el movimiento de los astros.

México tiene en relación con el tifo, una historia larga y dolorosa, pero frente a esta enfermedad también recoge con amor la lucha de sus médicos en el campo y en el laboratorio para dominar al enemigo.

No cansaremos vuestra amable atención con un relato, así fuera brevísimo, de cuatro siglos de epidemias. Sólo apuntaremos la fecha del primer escrito en español que nos dice que en 1530, durante el Gobierno del Primer Virrey Don Antonio de Mendoza, causó "grandes estragos en la Capital, cierta fiebre con pintas en la piel, que se extendió por todas las provincias y pueblos de Nueva España" (Egea, 1880). Desde entonces hasta nuestros días, la batalla continúa, aunque felizmente en años recientes, las investigaciones de sabios de muchos países, que varias veces han tenido como colaboradores a sabios nuestros, han dado nuevas orientaciones y elementos para la prevención y el dominio del tifo.

Al tener el inmenso honor de presentar en nombre de la Comisión Mexicana del Tifo, a los maestros visitantes nombraremos primero, como acostumbramos hacerlo en nuestras casas, a las personas mayores que son nuestras y luego con ellas, recibiremos a quienes de lejos vienen y son bien recibidas.

De casa, de México, presentamos a:

Don Manuel Aveleira
Don Everardo Landa
Don Ricardo E. Manuell
Don Adolfo M. Nieto
Don Fernando Ocaranza
Don Alfonso Pruneda
Don José Saloma

Sin estar materialmente aquí, al casi mexicano ausente:

Herman Mooser

Ya dentro de la familia, diremos con respeto y recordaremos con veneración, los nombres de aquellos desaparecidos en quienes pensamos hoy especialmente porque fueron maestros de maestros:

Don Miguel Jiménez
Don Miguel Otero
Don Angel Gaviño
Don José Girard
Don Angel Hidalgo
Don José Terrés
Don Angel Brioso Vasconcelos
Don Genaro Escalona
Don Francisco Bulman

Las páginas de la inmortalidad guardan nombres de sabios que México reclama para su agradecimiento, porque nuestro pueblo estuvo presente en su cerebro y en la fragua de sus meditaciones sobre el tifo. Para conmemorar esta reunión unió sus perfiles en una medalla, troquelada en la plata que dan las entrañas de

esta tierra sobre la que uno de ellos, al estudiar el tabardillo, perdió la vida, ellos son:

Howard Taylor Ricketts
Charles Nicolle
Hans Zinsser

Y ahora permitidme señores, que usando el idioma en que escribieron sus trabajos de tifo, Ricketts y Zinsser, diga unas palabras a sus compatriotas que aquí se encuentran:

Distinguished Visitors from the United States and Canada:

From today on, for one week you are going to be with us, South and Central American and Mexican workers, interested in the study of rickettsial diseases.

Your names and scientific achievements are well known and admired. Our Country is proud to receive your visit and we are eager to hear your teachings.

We are going to have the great honor of presenting you; but, before doing so, and following our old familiar traditions when some welcomed guest visits our home, we have first introduced to you, in our native language, our elders in the study of typhus especially from the clinical and closely related view points; we then, called the Honor Roll with the names of the mexican scientists, whose teachings and logical reasonings on "tabardillo", were their best inheritance to México, before they departed from us, and then, with reverence and gratitude, we gave our tribute to those inmortal teachers in typhus, dear to you and also dear to us, one of whom, Howard Taylor Ricketts, lost his life, full of realizations and promises, while in this country. Science wrote his name in her books, the Laboratory where he worked in México has it engraved in bronze, and humanity has it engraved in her heart.

The Mexican Government, through the Secretaría de Salubridad y Asistencia, accepted the proposal of the Mexican Typhus Commission to conmemorate this First Interamerican Typhus Meeting, with a medal of silver, extracted from the depth of the mexican mines, on which the faces and names of those three benefactores of our people:

Howard Haylor Ricketts
Charles Nicolle and
Hans Zinsser

are a lasting simbol of the ideal of service to mankind above all. Your arrival to Mexico, your visit, the presentation of your papers are in keeping with the tradition of Ricketts, of Nicolle and of Zinsser whose name is mentioned so often with the one of our Ruiz Castañeda. We hope all our roads will join

forever as they are today, and wish the victory over typhus to be a common one of this hemisphere.

Señores visitantes, vuestro trabajo es tan extenso y vuestra tarea en favor de la vida humana tan provechosa, que no podríamos tratar de abarcarla, de exponerla, o de comentarla. Vuestros nombres dicen más que cualquier frase que trataremos de encontrar sin lograr haceros justicia. Sólo os decimos: Pasad señores, estáis en vuestra casa.

Arthur C. Allen,
Ludwig Anigstein,
Herald R. Cox,
J. Craigie,
Leslie A. Chambers,
Rolla E. Dyer,
Ignacio González Guzmán,
Alberto P. León,
Atilio Macchiavello,
Juan Antonio Montoya,
Samuel Morones,
Carlos Ortiz Mariotte,
Enrique Padilla,
Luis Patiño Camargo,
Georges C. Payne,
Henry Pinkerton,
Maximiliano Ruiz Castañeda,
Roberto Silva Goytia,
Josyth Smadel,
F. L. Soper,
H. H. Stage,
Eugenio Suárez,
Norman H. Topping,
Gerardo Varela.

También recibimos a los distinguidos visitantes:

Sydney W. Bohls,
Otto Burton,
Arturo Curbelo,
Gustave Freeman,
Theodore I. Gandy,
Otto Hecht,
George Hermann,
Daniel Jobbins,
Guillermo Lage,
Fernando López Fernández,
F. A. Musacchio,
Charles Von Pohle,
Alberto Recio,
James A. Reyniers,
Hugh H. Smith,
Malcolm H. Soule,
Fred Stimpert,
Carlos E. Tejeda,
Antonio Trueba Colominas,
Ed. Westphal,
Harold A. Wood,
John D. Yeagley.

México os saluda y os recibe en su alto valle central, que domina la extensión de su territorio, al principiar una etapa de la humanidad que se presenta difícil y se avizora con angustia, pero que puede por la voluntad humana transformarse en fraternal y convertirse en luminosa..

Si el hombre puede destruir y es evidente su demostración de poderío en el manejo de fuerzas que pueden aniquilarlo, también puede crear y lograr una vida menos cruel y ofrecer un porvenir de comprensión y de esperanza.

Esta Reunión Interamericana del Tifo es como todas las reuniones científicas algo mejor, algo más grande y algo más noble que otras asambleas. El hombre que piensa, siente y ama, distingue en sus noches de vigilia el dolor colectivo para el que puede tener el consuelo que ofrece la medicina al curar y sobre todo al prevenir y al no dejar que llegue el mal a los pobres cuerpos que se debilitan y se anulan por la enfermedad y la muerte temprana.

Recibid, el saludo de México, de este país que se integra por destino de sus múltiples razas, que se han unido y se van uniendo como sus montañas se unieron en el curso de los siglos, en una sola masa surcada por mil ondulaciones procedentes de todos los rumbos y de todos los horizontes de México que puede ver en una sola noche clara en todas las direcciones, millares de estrellas, que espera que vuestro trabajo haga brillar en el último día de esta reunión, una estrella más, la de la fraternidad de la ciencia de la vida como guía y como oriente.

THE CAMPAIGN AGAINST TYPHUS IN THE WESTERN HEMISPHERE

ROLLA E. DYER

Chairman, Pan American Committee on Typhus of the Pan American Sanitary Bureau

UNITED STATES

The Western Hemisphere is greatly indebted to the Government of Mexico for its foresight in calling this Inter-American Meeting on Typhus. The interest of Juárez's native land in this devastating disease is not new. It was precisely in this very city that typhus was firts identified in the New World, and where Anderson and Goldberger came from the United States to investigate tabardillo, and it was here too that Ricketts discovered the causative organisms which a Brazilian, Rocha-Lima, named after him, and thus opened the whole field of research in rickettsial infections. Mexico has always been in the front rank in the study of typhus. Her scientists have contributed a great deal to our knowledge of the disease, and they continue to do so, as the presence and active participation of so many distinguished Mexicans at this meeting indicates. The living would blush if we mentioned their names. Let us not fail, however, to render the homage which they so highly deserve to those illustrious figures of the past among whom are Miguel Otero, Gaviño, Giraud, Miguel Jiménez, and Toussaint and let us unite to this noble group that other martyr scientist from Brazil, Lemos Monteiro, as well as two workers from the United States, Ricketts and Canneffe, stricken in the line of duty.

Our task in these few ways of deliberation is to review the whole problem of typhus in the Americas with the purpose of making plans for its ultimate solution. Past experience and present conditions show clearly that we must fulfill this pressing obligation. Typhus is on the march again — as it has been during and after every war of recorded history. The hard winter predicted in the war-torn countries will demand heroic efforts overseas to halt the spread of typhus in the wake of extreme privation and destruction. On our continent, a

few years ago, several countries could be proud of the fact that the presence of typhus was unknown within their borders, but that number of privileged nations is diminishing year after year.

During World War II we have seen the old foci in the Balkans, North Africa and the Near East reawakened. In countries where it has been unknown for a long time — Germany, France, Holland, Belgium — the presence of that enemy of public health is again being reported. After the Civil War in Spain, that unhappy country again suffered a widespread epidemic, lasting several years. All of you know that during World War I and the years immediately following at least two millon deaths from typhus occurred in Europe.

In World War II, it is estimated that at least 70 million persons — military personnel and civilians — have been transported, many times against their will, from one country to another. The trek homeward has already begun. In order to prevent the international spread of typhus, every available measure for control must be used. Moreover, long range plans must be made for eradicating the disease. This objetive can be attained with the help of recent scientific discoveries. Continued efforts to improve the living conditions and education of the people throughout the world may eventually reduce the spread of typhus; but this method is slow, hazardous and subjetc to the risks of unanticipated emergencies. Public health authorities must speed up the process by utilizing intensively the effective measures now available.

It was with these facts in mind that the Eleventh Pan American Sanitary Conference at Rio de Janeiro in 1942 created in the Pan American Sanitary Bureau the Pan American Committee on Typhus. To Dr. Eugenio Suárez of Chile, distinguished investigator, belongs the glory of having initiated and promoted the organization of this Committee of which I have the undeserved honor to be chairman. Fourteen American Republics and Canada are now represented on the Committee by experts of unquestionable competence, several of whom are present at this gathering.

In general, the broad purpose of the Committee has been to study rickettsial diseases, including typhus, with a view toward determining the varieties that exist in the different countries, the reservoirs and vectors of infection and finally the means of organizing programs of control in the whole continent. Most of the work achieved so far has been preliminary and aimed at determining the extent and seriousness of the problem in the Americas. Some valuable data have been collected and published in part; other data are being classified and will be presented at another session, and additional information is being obtained. At an opportune time the Committee expects to present for the consideration of this assembly, a draft of a project for the future study of typhus.

An interesting experiment is being conducted under the auspices of the

Committee in Colombia. The work is financed by the Markle Foundation. The objective is to evaluate the effectiveness of several vaccines and D.D.T. as preventives in a few small towns in the Department of Nariño. Dr. J. A. Montoya, Secretary of the Committee, is in charge of the study in Columbia. By the end of August 1945, a sample group in a total population of 10,000 had been vaccinated. Blood samples of 2,000 persons have been taken in order to determine the status of immunity through complement fixation tests. Health authorities in the area are following up the study in order to determine the incidence of typhus in the vaccinated and control groups. In two small towns in the same area, D.D.T. is being used for delousing the population. Through such studies, it is hoped that practical ways will be found for putting to use without delay the valuable experience accumulated during the war.

The Army of the United States is the only Army in the worl in which all troops have been vaccinated against typhus. No deaths from epidemic typhus have ocurred in the Army, although our troops have been exposed in North Africa, the Middle East and Italy. During the outbreak of typhus in Naples in 1943, American troops were in the city but no losses due to typhus were suffered. Over a period of four years of war, during which thousands of our men and women have been exposed to the disease in all parts of the world, only a few very mild cases have occurred.

Perhaps you may be interested to know that in the National Institute of Health of the United States, that I have the honor to direct, important studies have been carried out, some of them in cooperation with the Army and the Navy of the United States, the Typhus Committee of the United States and the Pan American Typhus Committee. Reports of some of this work have been published already and others will appear now that the war has ended. We have been very glad to have different members of the Pan American Committee on Typhus visit the Institute and we hope that these visits will continue and increase in the future.

The intensive work of recent years, both in our National Institute of Health as well as in other establishments, either in the United States or in other American Republics and also outside of the Continent, has enormously increased our knowledge of these diseases and has contributed valuable practical aids for their diagnosis, prevention and treatment. The use of new insecticides and rodenticides — many of which have been subjected to field study with promising results — also points to further advances toward the ultimate eradication of typhus fever.

One of Gorgas' greatest claims to fame was to have led with faith and tenacity towards a goal that many believed unreachable, the eradication of yellow fever in the New World. Let us also here rise to the occasion. It is not too much to hope that a resolution adopted during these sessions may endorse the

proposal advanced by the distinguished Chilean, Dr. Suárez, namely, that a total eradication campaign against typhus be conducted in a selected country, as a practical demonstration of what can be accomplished by full utilization of available scientific knowledge. Science has now furnished us with effective means to control and even to eradicate typhus. It is now up to the public health authorities and the governments of the Americas to use these safe and proved methods so that this age-old disease may be conquered forever in the Western Hemisphere, where it has taken many thousands of lives.

The Pan American Sanitary Bureau and its Committee on Typhus, as well as the U. S. Public Health Service and many other agencies of the United States are ready and willing to do their share in this task which concerns all of us equally in the promotion of health and the prevention of death among the peoples of the Western World. What was yesterday only a dream can now be a certain reality.

PALABRAS DE BIENVENIDA A LOS MIEMBROS DE LA PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

ABRAHAM AYALA GONZÁLEZ
Presidente de la Academia Nacional de Medicina
MEXICO

Deseo ocupar unos momentos la atención de ustedes para darles, en nombre de la Academia Nacional de Medicina, calurosa bienvenida a nuestro país a los señores Delegados de las Repúblicas Americanas y felicitar sinceramente a los eminentes investigadores de México que se reunen en esta jornada científica para mostrar al mundo la aportación de cada uno en los estudios que se han llevado a cabo sobre el tifo.

Es meritísima esta Primera Reunión Interamericana de hombres de ciencia y más aún en los actuales momentos de convulsión mundial en que el desaliento cunde, el entusiasmo decae y el oscuro porvenir no permite aún entrever una solución a los problemas de la postguerra que traiga paz al espíritu.

La Academia de Medicina, al recibir a ustedes en esta sesión dedicada a los investigadores sobre el tifo, desea sinceramente que las luces que aporten sobre el tema aún no resuelto completamente, contribuyan decididamente a dilucidar los problemas pendientes y a conocer mejor todas las características del padecimiento, para contar así con un tratamiento eficaz.

Para desgracia nuestra, México es lugar endémico del mal, y con frecuencia azotado por brotes epidémicos muy serios que exageran la morbilidad de una manera notable y en los que en ocasiones la mortalidad ha sido muy considerable.

Siendo yo aún estudiante de medicina recuerdo la epidemia de 1915-16, que ocasionó muchas víctimas, entre las que se encontraron médicos eminentes como don Miguel Otero, don Angel Hidalgo y otros; después ha habido otras exacerbaciones de la endemia, pero que han revestido menos seriedad.

Aprovecho estos momentos para rendir un homenaje a los médicos mexicanos y extranjeros que han muerto investigando sobre el tifo y que han sacrificado sus vidas para contribuir a la desaparición de esta infección, azote de muchos países.

En nuestro medio, ha sido el Hospital General de México centro de investigaciones sobre el tifo. En forma oficial hace 25 años, se constituyó el Comité Central para el Estudio del Tabardillo, bajo la dirección del maestro Terrés, siendo su sede el hospital mencionado. Después el Dr. Escalona prosiguió los estudios del Dr. Terrés, y, ahora una figura de relieve, el Dr. Maximiliano Ruiz Castañeda, estudia, investiga sobre el tifo desde hace largos años con colaboradores entusiastas. Ustedes, en la sesión de hoy, se dieron cuenta de que el centro de investigaciones del Hospital General ha enfocado sobre el tifo su mayor atención, con el firme propósito de contribuir con sus trabajos a esclarecer los puntos oscuros de la dolencia.

Señores Delegados a la Primera Reunión Interamericana del Tifo: la Academia hace votos por la feliz terminación de sus propósitos, y porque lleguen a conclusiones que todos los países interesados en este problema puedan aprovechar. Sean ustedes bienvenidos a México. La Academia Nacional de Medicina los saluda.

DISCURSO LEIDO EN LA SESION DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DEDICADA A LA PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO

LUIS PATIÑO CAMARGO

Academia Nacional de Medicina. Miembro correspondiente en Bogotá

COLOMBIA

Con honda emoción cumplo el honroso encargo de saludar a la Academia de Medicina en nombre de la Reunión Interamericana del Tifo.

Tócame por primera vez el grato privilegio de hablar como académico, porque la bondad indeficiente de mis colegas mexicanos para honrar a Colombia, elevaron a este encumbrado sitio al más modesto médico colombiano.

Y hablo como vocero de la Academia de mi país, que por mi boca rinde homenaje a esta augusta Corporación científica.

Los investigadores del tifo, llegados de todos los puntos del hemisferio, de polo a polo, ante el llamamiento del Gobierno de México, consideran que esta Reunión Interamericana tiene vital importancia para el bienestar humano, y así, depositan en aras de la Academia de Medicina, para México, el agradecimiento de sus pueblos.

Es un nuevo título para México. Porque en el fraternal concierto de las naciones, México es orgullo del Continente. Su pueblo está formado, como todos los nuestros, del injerto del hombre blanco sobre las viejas razas americanas, pero la cepa mexicana tiene un alto nivel. Un contemporáneo, hablando de las culturas que florecieron sobre el territorio de México, dice que los americanos debemos estar orgullosos de la civilización maya tanto como los griegos de la suya, los romanos de su imperio militar, los nórdicos de sus leyendas, los asiáticos de su refinamiento. Los mayas tuvieron escritura, y usaron para el firme trazo de sus jeroglíficos iluminados con figuras de colores, papel fibroso de maguey. Sus monumentos, de técnica perfecta y de belleza impecable, pasman y conturban el ánimo. Y, como los fenicios y normandos, llevaron sus naves a las más apartadas regiones.

Sobrevenida la conquista y la colonización hispánica del viejo imperio azteca, México siguió a la cabeza de la cultura. La primera Universidad del Continente aquí se fundó en 1551. Aquí se leyó por esos remotos tiempos la primera cátedra de medicina. En México se escribió y se editó en 1539 el primer libro de América. Los primeros esbozos de prensa periódica aquí aparecieron en los albores de la Colonia.

Sería vano empeño trazar siquiera un somero recuento del desarrollo cultural de México y menos aún para un médico. Apenas nombro algunas instituciones que he logrado conocer. La Ilustre Academia de Medicina, casi centenaria, por donde han desfilado preclaras figuras de hombres de ciencia presididos por la eximia serie de 57 presidentes, desde Carlos A. Hermann, Miguel F. Jiménez y Luis Hidalgo Carpio en sus comienzos, hasta Gustavo Baz, González Guzmán, Amor, Martínez Báez, Gurría Urgell, Torroella y Ayala González en el presente. En sus 37 secciones la docta Academia reune y alberga más de un centenar de varones ilustres en la Medicina y ciencias allegadas y es modelo de organización y eficiencia. Por sus frutos, que son entre otros, 76 volúmenes de su revista, cantera preciosa para los estudiosos, se valora la obra sorprendente de esta Academia sapiente.

Destaco asimismo la Sociedad de Historia Natural, de corta vida pero ya de ilustre renombre por la alta calidad de sus socios y la excelencia de sus publicaciones. El Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales es abierta cátedra para los médicos del Continente, manual de enseñanzas su revista, y modelo para las investigaciones regionales el trabajo de sus expertos, cuyos estudios son acatados universalmente.

Y acá venimos los colombianos a buscar enseñanzas, porque los problemas médicos y de salubridad, como nuestros pueblos, son muy semejantes. Aquí y allá la lepra es una endemia. Y los Estados de Michoacán, Jalisco, Guanajuato, Sinaloa, Colima y el Distrito Federal, seméjanse en su alta incidencia a Santander, Boyacá, Cundinamarca, Cauca y Nariño. Y ambos países se esfuerzan por cortar de raíz la cadena de transmisión; hallar el modelo humano y científico del sanatorio; proteger a los niños del contagio retirándolos de los focos infectantes; investigar la forma de transmisión y los reservorios y conservadores del virus, y hallar la medicina curativa. Lucio y González Ureña son nombres ilustres de la leprología, como Carrasquilla, Lleras y Montoya y Flores.

El caraté es otro problema común a colombianos y mexicanos. Muchos de nuestros grandes ríos son comarcas caratosas, y cerca de 400,000 ciudadanos están marcados con el feo mal. En Colombia se buscó ansiosamente el germen etiológico, definido, por fin, por cubanos y mexicanos en reciente pasado. Nuestros pueblos aguardan se les libre de esta mancha oprobiosa.

Las dolencias tifo-exantemáticas producidas por rickettsias nos son comunes:

el tifo negro de Bogotá y el tabardillo de México, la fiebre petequial de Tobia y la fiebre de Sinaloa y Sonora.

Pero aquí la galería de los investigadores de tifo es eminente y sus miembros son figuras continentales que se divisan desde todos los puntos de América.

En México se identificó el tifo, se estudió el agente etiológico, se descubrió el fenómeno orquítico de los curíes, se han estudiado sistemas terapéuticos, se adelantan novísimos procedimientos de vacunación.

México va a la vanguardia en la lucha contra esta pestilencia humana del tifo, como fué también vanguardia en la lucha contra las pestilencias que pretendieron acabar con la libertad humana y que han sido aniquiladas por los varones libres, como los hombres de ciencia habrán de aniquilar el tifus.

Voy a terminar; pero antes quiero evocar sombras veneradas y, al lado de Howard Taylor Ricketts, José Lemus Monteiro, Rubén Leñero, Richard Gray Henderson, nombrar a Héctor Calderón Mesa, Cuervo y a Benjamín Meza Samaniego, quienes al investigar en Colombia enfermedades tifo-exantemáticas, contrajeron el mal y rindieron su vida por la ciencia y por el bienestar humano.

Recibid el homenaje y la gratitud de los investigadores del tifo y del Continente y permitid que en esta fraternal congregación de representantes, toda América, de Chile al Canadá, diga en este templo de la ciencia aquella emocionada oración de un vidente de nuestra emancipación: "Señor que una sola sea la Patria, para todos los americanos".

LA COOPERACION DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MEXICO EN EL ESTUDIO DEL TIFO EXANTEMATICO

EVERARDO LANDA
Academia Nacional de Medicina
MEXICO

Enfermedad acerca de la cual se haya escrito y hablado más en México, no habrá seguramente otra como el tifo exantemático; explicándose tal circunstancia porque la dolencia existe en el territorio nuestro problablemente desde tiempos precoloniales, en que parece era ya conocida con el nombre de "matlazáhuatl"; si bien hay investigadores de asuntos históricos que opinan, al contrario, que el padecimiento fué de introducción hispana, lo mismo que otros males desconocidos en el prodigioso y vasto imperio del Anáhuac. Escritores hay que, buscando relaciones antropológicas de raza, creen ver semejanza entre el dicho matlazáhuatl y la fiebre ática o fiebre de Tucídides, que diezmó a la Grecia siglos antes de Jesucristo. Lo cierto es, por otra parte, que en el decurso de los tiempos y gracias a movimientos guerreros acaecidos en México, el piojo, mísero huesped de la piel humana, siempre nos ha acompañado, y que muchas de las epidemias aquí ocurridas han sido importadas por los ejércitos en campaña.

La Academia Nacional de Medicina es, de todas nuestras sociedades científicas, la que más se ha ocupado, durante su larga vida de ochenta y un años, en el estudio de la enfermedad, como lo demuestran las páginas de la "Gaceta Médica de México", órgano de prensa de esta corporación.

No debe esperarse nada propiamente científico en estas líneas, porque no era fácil leer extensa bibliografía académica con el objeto de presentar siquiera breve resumen de cada trabajo, o cuando menos de los de mayor importancia. Contribuyo, en consecuencia, tan sólo con especie de crónica general y comentarios seguramente superficiales.

Los trabajos tifológicos empezaron inmediatamente después de que la Academia se fundó en el año de 1864; mas el estudio propiamente científico de la do-

lencia ya se apoyaba en firme base cuando el ilustre médico mexicano Miguel Francisco Jiménez presentó en 1844 sus notables "Apuntes para la historia de la fiebre petequial o tabardillo, que se observa en México". Debe calificarse, por lo mismo, a Jiménez como el verdadero fundador de la clínica del tifo exantemático en México.

Si la Academia dijera que los Apuntes de Jiménez pertenecen a la bibliografía de la corporación, no se apartaría de la verdad histórica, pues casi todos los miembros de la poco duradera Sociedad Filoiátrica, donde el eminente clínico leyó el trabajo, integraban más tarde la Sección Médica de la Comisión Científica, que es el nombre bajo el cual nació la Academia Nacional de Medicina. Y a esto agregaremos que, en el año de 1864, el mismo Jiménez leía su interesante memoria "Sobre la identidad de las fiebres", la cual con el simple nombre de "Tabardillo", puede verse en el tomo primero de la Gaceta Médica de México.

El mérito de Jiménez radica en el diagnóstico diferencial, que por vez primera en este país quedó claramente definido, merced a un perspicaz y excelente observador a la cabecera del enfermo, entre la fiebre tifoidea y el tifo exantemático. Tal ocurrió en 1844, y puede verse impreso en el opúsculo de entonces; y por otro lado, al disertar sobre la identidad de las fiebres, dejó perceptiblemente definida la entidad morbosa, en incomparable descripción de síntesis, ya en lo abstracto. Es de aplaudirse, en consecuencia, que la H. Comisión Organizadora de la Primera Reunión Interamericana del Tifo, hubiera decidido la reimpresión de los dos principales estudios del inolvidable clínico, en el folleto que ya circula entre los señores delegados y demás asistentes a la Reunión.

De los trabajos de Jiménez deriva la adopción del nombre "tabardillo", que se usaba en España para designar dolencias febriles muy variadas; y nombre mediante el cual quiso el maestro singularizar los caracteres del tifo mexicano. Por la sagacidad del clínico de quien se trata, no sólo resultaron descubiertas las diferencias que existen entre la fiebre tifoidea y el tifo, sino más todavía las que median entre el tifo europeo y el tifo de México. Hoy se admite sin embargo que, mutatis mutandi, o sea lo que atañe a circunstancias de medio, raza, costumbres etc., que la patología general acepta respecto a la nosología de cada lugar, no debe tenerse en cuenta diferencia alguna, propiamente dicha, en el sentido clínico, y bueno será recordar lo que Jiménez dejó establecido en sencilla conclusión: "Que en México los fenómenos que dependen del aparato nervioso y los de reacción, son preponderantes: que en Europa por el contrario, la gravedad de la fiebre tiene por lo común su origen en el aparato digestivo. "Además, en su estudio de 1864 describía los rasgos peculiares en la fisonomía de nuestra fiebre. Suma de razón y justicia, tuvo, por lo mismo, el médico filósofo, fundador del Positivismo en México, el insigne don Gabino Barreda, al decir ante el cadáver de Jiménez que los apuntes precedentemente mencionados "serán siempre

un modelo de sinceridad científica y del método de observación pura." En nuestra época lo estamos confirmando, y en esta sesión tenemos que aplaudirlo.

La Sección Médica de la Comisión Científica discutió y dejó sentada la siguiente declaración: "La Sección de Medicina opina que el tabardillo o fiebre de México, se parece más al tifo ("Typhus fever" de los ingleses), que a la fiebre tifoidea de Francia"; habiendo mostrado en la discusión su buen criterio de clínicos don Manuel Carmona y Valle, Villagrán, Jourdanet, Claudel, Ehrmann y Liberman. Recordaremos que franceses, belgas y austríacos se cuentan como fundadores de esta benemérica sociedad.

La conveniencia, el interés, dijérase más bien, de proseguir fructuosamente el estudio del tifo, sugirió a la Academia el nombramiento de una comisión permanente para la organización de los trabajos respectivos; comisión que integraron los renombrados académicos D. Rafael Lucio, D. Agustín Andrade, D. Ildefonso Velasco, D. Manuel Carmona y Valle, y D. Demetrio Mejía; y respecto a la manera de proceder, resolvieron convocar anualmente a los médicos de la República para que remitieran "una nota sobre todos los casos de tifo" que observaran; habiéndose establecido un premio de quinientos pesos en favor de quien presentara "el mayor número de observaciones de las cuales puede deducirse alguna conclusión que haga adelantar el conocimiento de la enfermedad en cuanto a su naturaleza, su etiología, su profilaxis, o su tratamiento". Ofreció además un diploma y una medalla de cobre con estas inscripciones: "Academia de Medicina de México, Honor al trabajo. Por haber contribuído al estudio del tifo en la República Mexicana". Tres convocatorias aparecieron: en 1879, en 1881 y en 1882, y diez memorias constituyeron el acervo del primer concurso; más a pesar de que el estudio del Dr. Egea comprendía cincuenta casos clínicos muy bien arreglados según los alcances de la época, el autor no fué acreedor al premio que se ofrecía.

Memorias de importancia se enviaron para los otros dos concursos, entre las que citaremos la de D. Anastasio Martínez y la del cumplidísimo y bondadoso médico, de tan grata memoria, D. José Olvera. Este último académico siempre atento al orden legal y moral en el ejercicio de la profesión, presentaba, en 1888, "Algunos apuntamientos sobre una cuestión importante: testamento de los tifoideos," conforme al título que escogió y llamando "tifoideos" a los pacientes de tifo.

En 1889 ya no aparece en funciones la Comisión Permanente; más no por eso se abandona el problema, y entonces se publicaba, con el carácter de concurso anual reglamentario, algún tema importante. La primera cuestión fué la que sigue: "¿El tifo es una enfermedad de origen micróbico? Si es así, ¿cuál es el microbio que lo origina, y cuáles sus caracteres?" No hubo aportación de ninguna especie; pero en 1890, vulgarizadas ciertas ideas de Pettenkofer, publicaron la convocatoria con el tema que a continuación se enuncia: "Comprobar con

observaciones precisas, si en la Ciudad de México o en alguna otra de la República, hay concordancia entre las oscilaciones de la capa de agua subterránea y el grado de frecuencia de los casos de tifo, como está comprobada para Munich y Berlín, por Pettenkofer, Voigt y otros observadores." La única memoria con que se obsequió la citada convocatoria debióse al estudio, en colaboración, de los señores Fernando Zárraga y Luis E. Ruiz, que resultó premiada. Los autores concluyeron formalmente que: en la ciudad de México y durante el período de noviembre a septiembre de 1891, "hubo concordancia entre las oscilaciones de la capa de agua subterránea y el grado de frecuencia de los casos de tifo, la cual consistió en que a medida que la capa de agua descendía, el número de casos de tifo crecía; y por el contrario, con los ascensos de la capa de agua, coincidía el menor número de atacados por el tifo". Generalización atrevida, como se ve, dado que se apoya en sólo aquello que acaeció en un año, y así lo hicieron notar algunos académicos; pero quizá por la buena factura del trabajo, que podía tomarse como modelo para futuras observaciones, se concedió el galardón que la convocatoria prometía.

Ocupáronse los académicos en disímiles y variadísimas cuestiones. Terapéutica, en efecto; estadísticas diversas; patogenia, etiología y profilaxis; evolución clínica, diagnóstico y pronóstico; transmisión del enfermo al hombre sano; influencia del hacinamiento y de la insalubridad de habitaciones y lugares de reuniones públicas; el desaseo corporal; geografía médica en sus relaciones con la endemia y la epidemia; complicaciones clínicas, anatomía e histología patológicas; hematología; intervención del piojo; el tifo en los niños; acción del suero de convalecientes; vacunaciones preventiva y curativa; citología de la médula ósea; etc. Y nombres de académicos, entre muchos, que nos place recordar: Liceaga, Terrés, Hurtado, Lugo Hidalgo, Ruiz, Gaviño Iglesias, Otero, Prieto, Río de la Loza, Soriano, González Fabela, Zárraga, Orvaños, Mendizábal, Ramírez, Toussaint, Peón del Valle, Ramos, Vértiz, Gayón, Monjarás, José de Jesús González, Escalona, Pardo, Ulrich, Perrín, Arroyo, González Guzmán, Varela, Paz, Saloma, Mooser, y muchos más. Veinticinco muertos y siete que gozan aún de vida.

En su jamás decaído empeño por la solución del interesante problema, señaladamente sobre etiología, se prosigue la tarea con la publicación de convocatorias anuales, y en 1883 propónese nueva cuestión: "¿Cuál es el mejor tratamiento del tifo?"; en 1902: "Morbosidad y mortalidad del tifo en México; su distribuición en las casas y calles de la capital, sus relaciones con el aseo, miseria y hacinamiento de habitantes en cada localidad". Y en 1906: "Fundar con toda clase de pruebas prácticas las principales indicaciones para la terapéutica del tabardillo (tifo)". Por su parte, el periódico "El Universal", dirigido en esos días por el señor ingeniero Félix F. Palavicini, abrió un concurso bajo los auspicios de nuestra Academia, para premiar al descubridor del microbio tifógeno.

Pero los trabajos de mayor trascendencia, caracterizados por lo vehemente y, a las veces, apasionado de la polémica, fueron los que vinieron en cumplimiento de dos célebres convocatorias, en los años de 1906 y 1909, sugeridas por el Presidente de la República y con premios hasta la suma de cincuenta mil pesos, que habrían de repartirse entre el descubridor o descubridores del germen; los que hubieran logrado producir inmunidad contra la dolencia; y los que ayudaran a resolver estos problemas. Apareció tercera convocatoria en 1913, que modificaba los términos de la cuestión, en esta forma: descubrimiento del agente específico; mecanismo exacto de la transmisión; y el tratamiento verdaderamente eficaz. En este último concurso no se presentó ninguna memoria; y en cuanto a los dos primeros, hubo interesante y nutrida contribución aún procedente del extranjero. El dictamen en el concurso de 1906 quedó a cargo de los honorables académicos D. Eduardo Liceaga, D. José Terrés, D. José Ramos, D. Manuel Toussaint y D. Octaviano González Fabela; y en el grueso apéndice del Tomo III, 3ª Serie, de la Gaceta Médica, puede verse el erudito y feliz documento, al que D. Joaquín Vértiz calificó de preciso y elegante, y cuya redacción fué encomendada al maestro internista y oftalmólogo distinguido D. José Ramos, varón de insignes prestancias no sólo en lo que atañe al conocimiento, sino también en lo que caracteriza al hombre de buen decir. Pero nadie resolvió los problemas planteados, y sólo alcanza mínima porción del premio el infatigable médico potosino D. Miguel Otero, que había empleado hacienda propia, con mucho de largueza y afán desinteresado, y quien más tarde, en la epidemia de 1915, derivada de la ocupación de nuestra metrópoli por las fuerzas abigarradas del Ejército Constitucionalista en triunfo, murió de tifo. El señor Otero creyó identificar como germen su nombrada *Amoeba mexicana petequialis*. Pero como, a su turno, los señores Gaviño Iglesias e Ignacio Prieto habían cumplido serios trabajos sobre bacteriología, la polémica resultó interesante y apasionada bajo muchos aspectos. Los estimables contendientes se había engañado por supuesto; y fué preciso esperar el advenimiento de los trabajos de Ricketts, para entrar definitivamente en la era científicamente bacteriológica de la investigación. No bastan, como antes se dijo, los escasos renglones de este resumen, en el que sólo mínima porción de los trabajos académicos se menciona; pero no pasará inadvertido que un sabio de renombre universal, Charles Nicolle, cooperó en el concurso de 1909, cuando ya tenía la convicción de la influencia del piojo en la transmisión de la fiebre exantemática. Como principal trabajo envió una memoria, no inédita, que se había publicado en los Anales del Instituto Pasteur: "Investigaciones experimentales sobre el tifo exantemático, emprendidas en el Instituto Pasteur de Túnez durante el año de 1910". Tal memoria llegó acompañada por una carta del ilustre Roux, en la que este señor afirma: que "El rigor de las experiencias del Sr. Nicolle no deja ninguna duda sobre la exactitud de los resultados que él anuncia, y yo creo que

él merece el premio propuesto por la Ilustre Academia de Medicina de México." Sin embargo de tan autorizada y meritoria opinión, los académicos que pronunciaron dictamen, y que en esta vez fueron: D. Manuel Toussaint, D. José P. Gayón D. Octaviano González Fabela, D. Ernesto Ulrich y D. José I. Saloma, sostuvieron que los trabajos del sabio francés no demostraban la acción transmisora del piojo; que los estudios de Nicolle se apartaban mucho del rigor lógico de la experimentación; y que por medio de ensayos practicados por los autores del dictamen, se demostraba que monos inoculados en México con sangre de hombres sanos, presentaban idénticas líneas febriles a las que Nicolle juzgaba características de la infección tifosa en los simios que le sirvieron para sus trabajos en Africa. La conclusión de Nicolle no demostraba, por tanto, que el piojo, como se pretendía, fuese el verdadero transmisor de la rickettsia, aunque el descubrimiento fuese más tarde plenamente confirmado. Faltaban pormenores de laboratorio y del conspicuo razonar de los sabios; como si el mísero insecto los tuviese ocultos en las entrañas, evitando que el microscopio, los cultivos y las inoculaciones, en la unión de la Lógica existente, pudiera sacarlos del escondite que durante siglos los ocultaba con tanta reserva. Entonces será bueno aclarar aquí un punto en que la Academia resultaba comprometida. Se dijo posteriormente, y eso ocurrió en el Tratado de Medicina de Roger, Widal y Teyssier, en el Fasc. II, del año de 1922, que la Academia de Medicina de México no había aceptado al piojo como transmisor del germen productor del tifo. Seguramente que en esto se incurría igualmente en escasez de lógica y de informes seguros, pues no se declaraba que el piojo no fuera el conductor del microbio patógeno, sino que Charles Nicolle no había logrado demostrarlo satisfactoriamente. La Lógica es dura en cosas de experimentación; y si Nicolle no alcanzaba lo razonable lúcidamente en materia científica, menos podremos conceder que los médicos nuestros, D. Francisco Marín, y D. Domingo Orvaños, antes de Nicolle, ya conjeturaban que las pulgas y las chinches podían y aún probablemente resultaran agentes de transmisión exantemática. También Fracastor, en su siglo décimosexto, decía que las enfermedades infectivas se transmiten por corpúsculos.

En pormenores de experimentación debo recordar a mi maestro D. Manuel Toussaint, que en 1906 y en su propia persona usó pulgas, chinches y moscos que previamente picaron a tifosos, y aspiró gases respiratorios de enfermos, a más de ingerir pan untado de la piel y moco faríngeo de exantemáticos. Por fortuna salieron negativos sus abnegados atrevimientos; y ahora que la realidad se conoce, diríamos que Toussaint caminó sin lógica, pues en el caso desventurado de haber salido enfermo, nadie podía asegurar si el maestro pudo adquirir su tifo aparte de sus experimentos en propia ánima vili, supuesto que vivía en un medio tifógeno, del cual no procuró aislarse convenientemente.

Tampoco fué lógico cierto estimable colega que me relató confidencialmente

un hecho experimental a que voluntariamente se sometió y que alcanza las proporciones de lo anecdótico. Los estudios más formales no dejan de ofrecer, en verdad, aspectos positivamente jubilosos. Y fué que en 1915, con motivo de mortífera epidemia a que antes me referí, y como efecto de los concursos académicos y de los trabajos acerca del piojo, se había despertado cierto empeño de experimentación variada, y a las veces, absurda e incomprensible. Diré lo que hizo el colega a que me refiero, quien por otro lado, es notable clínico en asuntos de tifo exantemático. Pues bien: el extremoso compañero, con el fin de estudiar los efectos tifógenos del desaseo, optó por no bañarse durante un año y cambiarse ropa muy de vez en cuando, y a pesar de que seguía frecuentando a tifosos, pues acostumbraba verlos en el hospital. No enfermó; pero sufrió tortura dantesca y con la circunstancia de que su familia temiera que ya flaqueaba la razón del singular galeno. Se ve que este cruel experimento nada prueba científicamente: ni que el desaseo es positivo o negativo (aunque sí negativo del bienestar higiénico), ni que el piojo se confabule con la suciedad, por razones que es inútil mencionar. Y este experimento, a lo sumo, tiene igual valer que ciertas estadísticas que suele uno ver en libros o en periódicos de medicina; por ejemplo: si en quince casos observados respecto de un fenómeno cualquiera; los positivos son siete, de aquí derivan el tanto por ciento; o como si dijéramos, "toute proportion gardée", que porque murieron diez enfermos de tifo en diez casos sometidos a observación, la mortalidad resulta del ciento por ciento.

La Academia de Medicina, por consiguiente, guarda preciado acervo de trabajos referentes a la dilucidación del problema tifoso, acerca del cual ha estado no sólo empeñada, sino, más aún, comprometida ante la Ciencia; y de leer cuidadosamente trabajos y discusiones y más discusiones que figuran en la Gaceta Médica, se aplaudirá el esfuerzo de todos aquellos académicos que ofrecieron salud y vida personales en aras de la Ciencia y de la humanidad que padece. Por otra parte, si agrupamos los estudios cuando menos en dos series: una de clínica, y acerca de etiología la otra, tendremos los médicos de la presente generación y los que aún representamos a las pretéritas, que, sobre puntos de clínica, el médico mexicano sabe muchísimo y es de los selectos, como heredero de Jiménez, bajo muchas circunstancias; y tocante a factores etiológicos, si no se pudo apreciar la influencia del piojo, no obstante el estar viviendo en lugares invadidos desde siglos atrás por el insecto chupador de la sangre humana, nada dejan que desear los trabajos donde se juzga la acción de cada causa coadyuvante o predisponente. Largos años dieron materia para ver de aclarar la acción de los miasmas, luego la de los virus, luego la del fecalismo, después la del desaseo y la miseria, y la intervención de las lluvias en sus relaciones estrechas con el nivel de la capa del agua subterránea. Propiamente ya nada había que decir, señaladamente cuando se estudia el trabajo de Terrés sobre la "Etiología del Tabardillo", lógico resumen

de cuanto por entonces se afirmaba o se discutía. Sí conviene insistir en que para nadie pasaba inadvertida la influencia decisiva de la aglomeración, o en otros términos, de la masa humana; así como el recrudecimiento de la endemia consecutivamente a movilización de fuerzas militares. Guerras intestinas y la de desventurada intervención francesa, que terminó con la muerte demasiado trágica de un príncipe de la Casa de Austria, trajeron tifo y mortandad. Recordaré que después del glorioso 5 de Mayo de 1862, el general triunfante, Ignacio Zaragoza, cayó víctima del tifo.

Veces hay en que nos preguntamos: ¿por qué tan minuciosos observadores jamás pensaron en la intervención del piojo, a pesar de que lo veían pulular en nuestro pueblo? Los cauces de la buena observación parecían infaustamente desviados; pero es que la Ciencia como la Naturaleza, de la cual deriva, nunca procede a saltos; a más de que cuando una época fija su criterio en una hipótesis, sobre una teoría, sobre un principio filosófico determinado, se constituye una verdadera conciencia colectiva, aun a las veces dogmáticas, de donde muy pocos deciden apartarse, y eso a riesgo de que el mundo los juzgue como rebeldes o cismáticos. Así es que la conciencia o el criterio de los de entonces se había adaptado completamente a la teoría del miasma, y el miasma era algo como fantasma del mal, y no había que apartarlo sino para precaverse de él. Pero el genio siempre e indispensablemente surge, y Claudio Bernard, Laennec, Pasteur, la señora Curie, Jiménez, abren los nuevos senderos, y los destinos de la humanidad cambian en consecuencia. Son los grandes revolucionarios que, como suele decirse, se adelantan a su época, poniendo la Ciencia al servicio del hombre para construir, mejorando las condiciones de nuestra vida.

La lectura de los trabajos académicos revela esfuerzo para investigar relaciones de causalidad entre fenómenos variados: como las que se ha creído existen entre las lluvias y el tifo, entre el tifo y las aglomeraciones, y las condiciones de insalubridad y las epidemias. Ahora pensamos de otro modo, y todo aquello lo vemos secundario, aunque no debemos menospreciarlo, ya que los factores secundarios no carecen de importancia general. Hasta parece que los antiguos, al reflexionar acerca de las malas condiciones higiénicas, se extraviaron en razonamientos sumamente débiles para nosotros; y hasta se cree en ocasiones que no logrando sus fines, llegaban a lo ignoto y se detenían en el umbral de las causas primeras. Sin embargo, cuando Jiménez examina lo que llama "la célebre cuestión del contagio de la fiebre" . . . ingenuamente confiesa que cada día se siente en mayor perplejidad sobre el asunto, agregando: que "jamás ha visto por una parte, que los enfermos admitidos en los hospitales comuniquen su mal a sus vecinos" . . . además, es muy común en las familias ver a muchos o a todos sus miembros colocarse, por los asiduos cuidados que prodigan a sus enfermos, en las circunstancias más favorables al contagio, sin que éste se verifique; más por

otra son bien sabidos los casos de alumnos y empleados en San Andrés, que han contraído ahí el tabardillo, y no es raro . . . especialmente en los años en que el mal se ha generalizado, ver en una casa caer sucesivamente a todos o a muchos de sus habitantes". En este pasaje se perfila al hombre que no intuye, sino que razona al presumir que algo más íntimo ocurre, y en cuyo conocimiento no era fácil adentrarse, porque la Ciencia en aquellos años de alborada, no había establecido la verdadera experimentación, creadora de principios y firmes conclusiones. Añade entonces a las palabras anteriores: "¿En esos casos, ha existido la comunicación por contagio o infección del principio morbígeno del tabardillo? ¿O éste se ha generalizado en virtud de que las personas se hallaron bajo la influencia de una causa común? Para mi es imposible resolver estas cuestiones". Alcanzaba los límites de lo ignoto, pero no incurría en la torpeza de los prejuicios; y ni tan siquiera formulaba una hipótesis, dado que carecía de base experimental. Hoy que ya conocemos la causa común que Jiménez presentía, mucho más lo admiramos y lo aplaudimos sin reservas.

Mucho más tarde, a su vez, otro clínico y académico respetable, que siguió reflexivamente a Jiménez, o sea D. José Terrés, en el luminoso folleto sobre "La etiología del tabardillo", dice que "tampoco debe olvidarse la afirmación muy justificada que en el año de 1906 hicieron Thoinot y Dubief, al comentar la obra de Murchison, aseverando que apenas se iniciaba el período científico en el estudio de la etiología del tifo". Entra en menudo análisis de todos aquellos factores etiológicos de que se hablaba, y el lector que sepa justipreciar el valor de un proceso de razonamiento bien apegado a la lógica del hombre sereno y reflexivo, verá como, paso a paso, Terrés viene exponiendo que ninguno de los factores enunciados puede tomarse como causa del padecimiento infectivo que se comenta, pues en todas sus exposiciones arguye con ingenio, da luz a quien duda, y destruye prejuicios inconducentes. En ese opúsculo, gracias al cual ganó una cátedra por concurso en la Escuela Nacional de Medicina el autor viene asentando su criterio sobre que otra causa aún desconocida sería la única capaz de aclarar las dudas prevalecientes en tanto años de suposiciones y conjeturas. Escogiendo cualquiera de sus pasajes, copiamos las palabras del siguiente: "Es tan especial la aglomeración en el desarrollo del tifo, que ya es ocioso insistir en probarlo, y no hay más que recordar que ninguna otra dolencia ha merecido, como él, la aplicación de nombres que recuerdan especialmente tal particularidad: fiebre de los ejércitos, fiebre de las prisiones, etc."; y después de analizar este factor casual, agrega: "No son mejor conocidos los requisitos que ha de tener la aglomeración para ser origen del tifo".

Realmente, ya descubierto y especificado en la actualidad el agente de la transmisión, sería ingenuo atribuir ignorancia, atraso, desvío, a los antecesores nuestros, o preguntarnos: ¿Por qué aquellos hombres no pensaron en el piojo conductor,

supuesto que en las aglomeraciones pulula como compañero inseparable y obligado de la miseria y de la incuria? Pero tampoco ninguno de nosotros lo había pensado antes de Nicolle, Ricketts, y Da Rocha Lima. Y es enteramente lógico Terrés cuando afirma: "Voy a seguir ocupándome del desaseo; pero antes quiero insitir en que ni toda acumulación es causa del tifo, como acaba de verse, ni todo tifo es resultado de acumulación, como lo voy a probar". Aquí también deja entrever la causa prepotente, por entonces ignorada, y que nos explica por qué las aglomeraciones dan pábulo a que la endemia se exacerbe, atacando a las personas desprovistas de inmunidad, según leyes epidemiológicas bien conocidas.

Y después de lo dicho no sería preciso incurrir sobre una idea que puede tomarse por vulgaridad: que los observadores de pasados tiempos no cometieron errores propiamente, ni fueron candorosos, mucho menos ignorantes y desatinados, sino que eran producto de su época, en la que un criterio distinto del nuestro los señoreaba. Pero sí debemos ser reconocidos ante su labor y ante sus dudas, ya que los estudios que emprendían son bases del actual conocimiento. Casi conviene decir que, en los presentes años de maravillosos descubrimientos, y al imaginar cómo bulle la materia cósmica, y se integra y se desintegra, que tal vez no piensan tan mal aquellos que quieren dar la exacta y racional explicación del Universo.

Y doy fin a desmañados renglones, mostrándome harto complacido de haberlos leído en honor de los sabios tifólogos que al presentarse en nuestra capital y en esta Academia, han procurado traer indeficiente luz de sabiduría para ver de resolver puntos aún dudosos en el estudio del tifo exantemático, ese mal que ya califican algunos observadores de enfermedad agonizante, si no es que propiamente fosilizada hasta la inactividad.

IMPORTANCIA DE UNA COMISION INTER-AMERICANA PARA LA CAMPAÑA CONTRA EL TIFO EN EL CONTINENTE

ALBERTO RECIO

Miembro de la Comisión Panamericana del Tifo. Ministerio de Salud Pública

CUBA

Sr. Presidente y Señores Delegados a la Conferencia Inter-Americana del Tifo:

La Oficina Sanitaria Panamericana me ha concedido un privilegio que mucho agradezco al invitarme para asistir a esta importantísima reunion convocada por el Gobierno de la República Mexicana.

Lamentamos no poder contribuir al brillo de estas conferencias, porque la circunstancia feliz de que estas enfermedades sean casi desconocidas en mi patria, nos priva de toda experiencia; pero sí estoy seguro, que los concimientos que lograremos aquí, donde los temas han de ser tratados por los especialistas más connotados del Continente, han de ser para nosotros de incalculable utilidad.

Además, como hijos de la misma América, estamos convencidos de que sólo trabajando en armónico conjunto lograremos la felicidad de nuestros pueblos, por lo cual nos sentimos muy satisfechos de esta iniciativa de nuestros hermanos de México, que ha de ser fecunda en resultados prácticos inmediatos y ha de servir de precedente y ejemplo a otros conciertos contra otros muchos males que afligen a la humanidad.

Refiriéndose al período de la guerra recién pasada y muy especialmente al de la post-guerra, en el cual entramos, un eminente estadista norteamericano declaraba, que "sea la que fuere la situación internacional, la Defensa de la Salud Pública tiene forzosamente que figurar en primera fila entre los problemas que conciernen a la familia americana".

Sin duda ha llegado el momento de aprestarse para esta Defensa. Es obvio señalar que, borradas las fronteras naturales que en el pasado permitían aislar eventualmente a las Naciones, los agentes infecto-contagiosos hallarán amplias facilidades para repartirse por todo el mundo civilizado, y, para impedirlo, ya no son suficientes las reglas y métodos puestos en práctica hasta el presente.

Un ejemplo de lo que ya sucede es el problema que nos plantean las excursiones de las rickettsias, contra las cuales oportuna y acertadamente inician la campaña nuestros compañeros mexicanos.

Estas rickettsias, productoras de diversos tipos de enfermedades, desde formas inaparentes y benignas, hasta las más mortíferas, afectan endémicamente extensas y numerosas zonas del Globo; se albergan en variados reservorios, y utilizan diversos vectores, que facilitan su diseminación.

La Historia nos enseña cómo, hasta el siglo presente, el terrible tifus exantemático diezmó ejércitos y poblaciones en los períodos de guerra, sufriendo sus estragos, siempre, vencedores y vencidos. Las grandes epidemias fueron siempre consecutivas a los grandes éxodos de núcleos humanos. Debemos pues suponer que esta vez, en nuestro continente, las rickettsias intenten repetir sus hazañas. Favorecidas por la inercia y la incuria de las zonas desvastadas en Europa, Asia y Africa, redoblada su virulencia y acompañando a tropas de soldados y emigrantes, tratarán de invadir el resto del mundo, principalmente nuestra América donde encontrarán regiones que, como en Cuba, el terreno es virgen, y donde sus médicos aún no familiarizados con la enfermedad, no estarán en condiciones de advertir el mal, sino cuando se ha declarado el incendio.

Por estas consideraciones, creemos coincidir con las autoridades aquí presentes en la opinión de que, entre los enemigos contra los cuales precisa desarrollar urgentemente una acción preventiva inmediata, porque representan un peligro también inmediato, figuran las rickettsias.

Por fortuna, la Ciencia Sanitaria en estos últimos años, ha puesto en nuestras manos nuevas y poderosas armas, que nos permiten luchar con ventaja, contra estas y otras calamidades. Vacunas eficientes, insecticidas poderosos, métodos simples, reglas precisas han venido a reforzar nuestro armamento, pero de poco servirán si no aprendemos a utilizarlos debidamente y principalmente, si no sumamos todos nuestros esfuerzos y unificamos todos nuestros recursos para presentar un frente sólido a estos temibles enemigos.

Para el caso del tifo, precisa por lo pronto un Centro Continental de Acción. Todos reconocemos los inmensos beneficios recibidos por nuestros países derivados de las funciones de la Oficina Sanitaria Panamericana bajo la Dirección del eminente higienista Dr. Cummings en lo que va de transcurrido del siglo. Gracias a sus gestiones, los Servicios de Salubridad Pública han realizado considerables progresos y en muchos asuntos, como los relativos a la sanidad marítima y aérea, fumigación y desinfección, métodos contra la peste, la malaria y la fiebre amarilla, etc., se ha logrado uniformidad en todos los países de nuestro Hemisferio.

A los problemas actuales que plantea el tifo la Oficina presta particular atención.

Se estima necesario y urgente disponer de un Centro que, actuando rápida-

mente, mantenga al día a las autoridades de nuestros países de los movimientos del tifo en el mundo, de los peligros que amenazan, de los consejos y métodos que deben ponerse en práctica para evitarlos y, aún facilitar los recursos para que puedan ser cumplidos.

De este modo, centralizando la Dirección en manos de los especialistas continentales, todos los gobiernos disfrutarán de los magníficos aportes que representa su experiencia, grandes dispendios podrán ser evitados y muchas vidas salvadas.

Si como resultado de estas conferencias, además de la enseñanza que recibimos, surgiera como organismo oficial y bajo los auspicios de la Oficina Sanitaria Panamericana, la Comisión Interamericana del Tifo, encargada de salvaguardar al Continente de estas plagas, habremos dado un gran paso de avance hacia la verdadera confraternidad americana, y los Sanitarios, un ejemplo de lo que puede lograrse cuando trabajamos unidos para el bien común.

DATOS SOBRE LA DISTRIBUCION E INCIDENCIA DE LAS RICKETTSIOSIS EN LAS AMERICAS *

JUAN ANTONIO MONTOYA
Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo
COLOMBIA

El tifo exantemático y otras rickettsiosis han ocurrido en el Continente Americano desde hace muchos años; según estudios hechos en Guatemala y México parece que el tifo existía ya en los tiempos precolombinos. Su confirmación por métodos de laboratorio y de manera irrefutable es más reciente. En la primera década de este siglo se demostró la fiebre petequial de las Montañas Rocosas. En la segunda y tercera década varios investigadores americanos demostraron el tifo murino y el denominado epidémico o del Viejo Mundo. En la cuarta se comprobó la existencia de la fiebre Q en los Estados Unidos.

La completa demostración de las rickettsiosis, especialmente, del tifo murino, sólo se ha hecho en los últimos años en muchos de los países del Continente.

Con el fin de facilitar la apreciación del problema sanitario constituído por estas enfermedades en las Américas, la Comisión Panamericana del Tifo ha elaborado los mapas y los cuadros que se presentan a continuación.

Los datos que han servido de base para su elaboración se han tomado de los informes presentados por los miembros de la Comisión Panamericana del Tifo, por los representantes de la Comisión Panamericana de Estadística Biodemográfica y Epidemiológica; y de algunas entidades sanitarias de los diferentes países del Hemisferio.

Se considera que los datos son incompletos y muchas veces inexactos, por las dificultades que presenta su recolección en ciertas regiones, y por muchas otras razones entre las cuales es interesante mencionar las deficiencias en la notificación y registro de los casos y defunciones causadas por las rickettsiosis, por falta de educación sanitaria en el público unas veces, otras por falta de personal sanitario adecuado, otras por falta de facilidades de laboratorio, y otras, porque algunas entidades oficiales no les han reconocido la importancia que tienen.

* Este trabajo fué auspiciado por la Oficina Sanitaria Panamericana.

Por estas razones no se pretende que el mapa y los cuadros que se presentan estén completos, se elaboraron sólo con carácter preliminar y se confía en que se puedan ampliar y corregir con la colaboración y los informes de los miembros de la Comisión sobre sus respectivos países.

Con estas salvedades se presenta el mapa y una lista de las regiones afectadas. Los países se enumeran en orden alfabético; las áreas afectadas hubo que clasificarlas según sus límites político-administrativos más bien que por otras características que se consideran más importantes, como clima, altitud, costumbres, situación económica de los habitantes y otras.

Los signos del mapa representan Departamentos, Provincias o Estados donde han informado casos de una o más clases de rickettsiosis y no localidades o ciudades infectadas, porque la escala del mapa no lo permite y por carecer de datos en muchos casos.

La diferenciación de las variedades de tifo murino y tifo epidémico en varias áreas es sólo tentativa. Se considera que las regiones afectadas por la fiebre petequial de las Montañas Rocosas están indicadas de una manera un poco más exacta, excepto para los Estados Unidos en donde los signos intentan indicar solamente su presencia en los Estados del Noroeste, del Este y del Sur.

De manera un poco arbitraria se indicó con el signo de tifo murino algunas de las regiones afectadas en las cuales la información disponible no le clasifica en epidémico o murino.

Se adjunta separadamente un mapa y algunos datos sobre Colombia con informaciones suministradas por el Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social y otras recogidas por el Secretario de la Comisión en sus labores relacionadas con el proyecto de la Oficina Sanitaria Panamericana de estudio de las vacunas de Ruiz Castañeda y de Cox; y del insecticida llamado DDT como agente de despiojamiento para comunidades enteras en este país.*

Lista por orden alfabético de los países afectados por las rickettsiasis y enumeración de los Departamentos, Provincias o Estados en los cuales se han registrado casos. Para algunos países como Brasil y Estados Unidos los Estados enumerados son los de mayor incidencia.

Argentina — Provincia de:

Santa Fe
San Luis
Salta
Buenos Aires
Capital Federal

Bolivia — Departamento de:

Chuquisaca
La Paz
Oruro
Cochabamba
Potosí

* Después de elaborado este trabajo se obtuvo información de un caso de fiebre Q ocurrido en Panamá.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA DE LAS RICKETTSIOSIS
CONTINENTE AMERICANO
1945

OFICINA SANITARIA PANAMERICANA
COMISION PANAMERICANA DEL TIFO
J.A.M. - C.M.

- ● Tifo Murino
- ○ Tifo Epidemico
- ✱ Fiebre Petequial de las Montañas Rocallosas
- ⊠ Fiebre Q

Tarija
Santa Cruz
Beni

Brasil — Estado de:

Minas Geraes
San Paulo
Piauí
Río Janeiro
Distrito Federal

Colombia — Departamento de:

Antioquia
Atlántico
Boyacá
Caldas
Cauca
Cundinamarca
Huila
Nariño
Norte de Santander
Santander
Tolima
Valle

Costa Rica — Provincia de:

San José
Alajuela
Punta Arenas
Puerto Limón

Cuba — Provincia de:

Oriente
Pinar del Río
Matanzas
Habana
Camagüey
Santa Clara

Chile — Provincia de:

Tarapacá
Antofagasta
Atacama
Coquimbo
Aconcagua
Valparaíso
Santiago
Colchagua
Curicó
Talca
Meule
Nuble
Concepción
Arauco
Bio-bío
Malleco
Cautín
Valdivia
Osorno
Chilcé
Aysén
Magallanes

Ecuador — Provincia de:

Carchi
Imbabura
Pichincha
Cotopaxi
Tungurahua
Chimborazo
Bolívar
Cañar
Azuay

Loja
Guayas

El Salvador — Departamento de

San Salvador

Estados Unidos — Estados de:

Maine
Massachusetts
New York
New Jersey
Pensylvania
Ohio
Indiana
Michigan
Missouri
Kansas
Maryland
Virginia
North Carolina
South Carolina
Georgia
Florida
Tennessee
Alabama
Mississippi
Arkansas
Louisiana
Texas
Colorado
California

Guatemala — Departamento de:

Guatemala
Quezaltenango
San Marcos
Sacatepéquez
Chimaltenango
El Quiché
Sololá
Totonicapán
Alta Verapaz
Huehuetenango

México — Estados de:

Baja California
Tabasco
Yucatán
Tamaulipas
Quintana Roo
Campeche
Colima
Nayarit
Sinaloa
Guerrero
Veracruz
Chiapas
Nuevo León
Sonora
Morelos
Chihuahua
Coahuila
Jalisco
Durango
San Luis Potosí
Michoacán
Guanajuato
Querétaro
Distrito Federal
Aguascalientes
Zacatecas
Oaxaca
México
Tlaxcala
Puebla
Hidalgo

Panamá — Provincias de:

Panamá
Canal Zone

Perú — Departamento de:

La Libertad
Cajamarca
Amazonas
Ancash
Lima
Ica
Huánuco
Junín
Huancavilca
Ayacucho
Arequipa
Piura
Apurimac
Cuzco
Puno
Moquehua
Tacna

Venezuela — Estados de:

Distrito Federal
Anzoátegui
Apure
Aragua
Bolívar
Carabobo
Cojedes
Guárico
Lara
Miranda
Monagas
Nueva Esparta
Sucre
Trujillo
Zulia

SUMMARY

Two graphs and a map indicating the distribution of the diseases caused by Rickettsiae on the American Continent are presented. These graphs and map constitute preliminary paper since the data on which they are based is incomplete and in some cases erroneous. It is hoped that aformentioned defects will be corrected with the collaboration and information of the representatives of the Panamerican Commission on Typhus in each country.

An alphabetized list of the populations of each Republic affected by diseases caused by Rickettsiae is also presented. The populations which show the highest numbers of morbility are those which correspond to the United States.

OBSERVACIONES A LOS CUADROS 1 Y 2

(1)—Capitales de Estado solamente.
(2)—Tipo murino.
(3)—San Salvador solamente.
(4)—Sólo se notificaron las formas graves.

El signo interrogación indica que no se encontró el dato.

En los cuadros no figuran los casos de fiebre petequial de las Montañas Rocosas informados en Estados Unidos.

Las figuras representan el dato global de casos de tifo murino y epidémico, salvo en pocas excepciones anotadas por medio de llamadas especiales.

Nota.—No se pretende hacer un análisis completo de los cuadros 1 y 2, sino destacar algunos de los hechos más notorios que muestran claramente la razón mencionada anteriormente de la crítica y reparos a los datos.

En varios países se nota una marcada falta de relación entre el número de las defunciones y el número de los casos. En algunos, la disparidad de las informaciones para los varios años o meses. En otros, la irregularidad de la notificación que está fuera de proporciones para los diversos años o meses. En algunos períodos falta la información sobre defunciones, y en otros existe el dato de muertes sin el número de casos.

Finalmente, el autor tiene conocimiento de que por lo menos en Colombia, se han clasificado como tifo, casos y hasta brotes epidémicos que realmente pertenecían al grupo de las fiebres tifoideas.

CUADRO 1.—ALGUNOS DATOS SOBRE LA INCIDENCIA DEL TIFO EN LAS AMERICAS

Países y Colonias	1942		1943		1944		1945	
	C	D	C	D	C	D	C	D
Argentina	61	1	103	6	24	13	1/V - 31/VII 6	0
Bolivia	218	72	644	120	369	86	1/I - 31/VIII 562	166
Brasil (1) (4)	?	26	41	38	24	18	1/I - 30/IV 3	2
Colombia	415	11	1308	33	949	48	1/I - 28/II 18	?
Costa Rica (2)	?	?	0	0	2	0	1/I - 31/VII 6	0
Cuba (2)	5	1	5	2	5	0	1/I - 31/VII 7	1
Chile	566	94	626	74	733	77	1/I - 14/VII 355	15
Ecuador	398	67	347	44	652	79	1/I - 31/VIII 406	32
El Salvador (2) (3)	?	1	1	0	7	?	1/I - 31/VIII 1	0
Estados Unidos (2)	3725	149	4517	215	5337	?	1/I - 25/VIII 2898	?
Guatemala	2525	374	1272	393	2144	381	1/I - 31/VII 1396	151
Haití	?	?	?	?	?	?	?	?
Honduras	?	?	6	0	0	0	?	?
México	2752	1418	2973	812	2079	1335	1/I - 31/VII 1279	423
Nicaragua	?	?	?	?	?	?	?	?

CUADRO 1.—*(Continuación)*

Países y Colonias	1942		1943		1944		1945	
	C	D	C	D	C	D	C	D
							1/I - 31/VII	
Panamá	2	0	1	0	2	0	1	0
Zona del Canal	2	0	1	0	0	0	?	?
Paraguay	?	?	?	?	?	?	?	?
							1/I - 31/VII	
Perú	2010	?	1408	?	1466	?	432	?
Rep. Dominicana	?	?	?	?	?	0	?	?
Uruguay	?	?	1	?	0	?	?	?
							1/I - 31/VIII	
Venezuela (2)	73	2	90	5	119	7	88	4
							1/I - 25/VIII	
Canadá	?	?	?	?	?	?	1	?
							1/I - 26/VIII	
Curazao	?	?	?	?	7	?	1	?
							1/I - 30/VI	
Islas Vírgenes	?	?	?	?	20	?	8	?
							1/I - 28/VII	
Jamaica	68	?	31	?	68	?	24	?
							1/I - 24/VIII	
Puerto Rico (2)	?	5	98	0	193	?	141	?
Trinidad y Tobago	?	?	1	1	?	?	?	?
Pos. Francesas	?	?	?	?	?	?	?	?
Guayanas	?	?	?	?	?	?	?	?
Honduras Británica	?	?	?	?	?	?	?	?
Alaska	?	?	?	?	?	?	?	?

CUADRO. 2.—ALGUNOS DATOS SOBRE LA INCIDENCIA DEL TIFO EN LAS AMERICAS. 1945

PAISES Y COLONIAS	ENERO		FEBRERO		MARZO		ABRIL		MAYO		JUNIO		JULIO		AGOSTO		TOTAL	
	C !	D	C !	D	C !	D	C !	D	C !	D	C !	D	C !	D	C !	D	C	D
Argentina	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	6	0	?	?	1/V - 31/VII 6	0
Bolivia	86	22	33	10	55	9	144	44	61	17	18	4	72	27	95	33	1/I - 31/VIII 562	166
Brasil (1) (4)	1	1	0	0	2	0	?	1	?	?	?	?	?	?	?	?	1/1 - 30/IV 3	2
Colombia	1/I-28/II = c. 18 d?				?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	1/I - 28/II 18	?
Costa Rica (2)	0	0	0	0	2	0	0	0	1	?	2	0	1	0	?	?	1/I - 31/VII 6	0
Cuba (2)	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	3	0	0	?	?	?	1/I - 31/VII 7	1
Chile	1/I-27/I		28/I-24/II		25/II-24/III		25/III-21/IV		22/IV-19/V		20/V-16/VI		17/VI-14-VII				1/I - 14/VII 355	15
	47	1	31	3	57	0			c.63	d. 3	c.59	d.4	c.38	c.60	d.2	d.2		
Ecuador (1)	44	3	28	5	37	3	51	3	37	4	53	8	61	3	95	3	1/I - 31/VIII 406	32
El Salvador (3) (2)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/I - 31/VIII 1	0
EE. Unidos (2)	481	?	1/II-31/III		25/III-28/IV-29/IV-26/V-27/V-23/VI-24/VI-21/VII												1/I - 25/VIII 2898	?
			c.135	d. ?	164	?			c.261	d.?	c.389	d?	c.512			d.?		
Guatemala	183	16	151	25	153	22	172	11	143	14	231	28	363	35			1/I - 31/VII 1396	151
Haití	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Honduras	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
México	157	100	247	90	299	118	250	113	105	?	?	?	221	?	?	?	1/I - 31/VII 1279	423

CUADRO 2.—*(Continuación)*

PAISES Y COLONIAS	ENERO		FEBRERO		MARZO		ABRIL		MAYO		JUNIO		JULIO		AGOSTO		TOTAL	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	D	C	C	D
Nicaragua	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?		?	?	?
																	1/I - 31/VII	
Panamá	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			1	0
Zona del Canal	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Paraguay	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
																	1/I - 31/VII	
Perú	79	?	45	?	52	?	56	?	50	?	79	?	71	?	?	?	432	?
Rep. Dominicana	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Uruguay	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
																	1/I - 31/VIII	
Venezuela (2)	6	0	8	1	21	7	15	1	8	0	17	0	7	0	6	1	88	4
	1/I-25/VIII																1/I - 25/VIII	
Canadá (2)	1	?															1	?
					26/II-25/III		26/III-22/IV		23/IV-27/V		28/V-24/VI		25/VI-31/VII				1/1 - 26/VIII	
Curazao	0	0	0	0	c.I	d.?		c.0	d.0	c.0	d.?	c.0	d.?		c.0	d.?	1	?
																	1/I - 30/VI	
Islas Vírgenes	?	?	1	?	0	?	?	?	2	?	0	?	?	?	?	?	8	?
					4-31/III-8/IV-5/V				6/V-2/VI		3/VI-30/VI		1-28/VII				1/I - 28/VII	
Jamaica (2)	2	0	3	0	4	?	3	?	3	?	4	?		?	?	?	24	?
		10/II	23/III		24/III-27/IV		28/IV-25/V		26/-22/VI		23/VI-27/VII				28/VII-24/VIII		?	?
Puerto Rico (3)	3	0			d.?		c.14	d.?	c.21	d.?	c.19	d.?	c.42	d.?	c.32	d.?	?	?
Trinidad, Tobago	?	?	?	?	?	?	5	?	?	?	?	?	?	?	?	?	1/I-24/VIII	
Pos. Francesas	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	141	?
Guayanas	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Honduras Brit.	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Alaska	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?

DISTRIBUCION EN MEXICO DE LAS CEPAS DE TIFO EXANTEMATICO HASTA AHORA ESTUDIADAS

GERARDO VARELA Y JOSÉ ZOZAYA

Comisión Mexicana del Tifo. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales

MEXICO

Las rickettsiosis conocidas en el país son el tifo clásico, el murino, el intermedio y la fiebre manchada. La repartición y epidemiología de estos padecimientos, especialmente de las formas de tifo exantemático, sólo podrán aclararse con bases experimentales, aislando y clasificando cepas de estos padecimientos.

Con esta idea hemos recogido e identificado en diversos lugares de la República cepas de tifo y, con las aisladas anteriormente por otros autores, presentamos un bosquejo de su distribución.

MATERIAL Y METODO

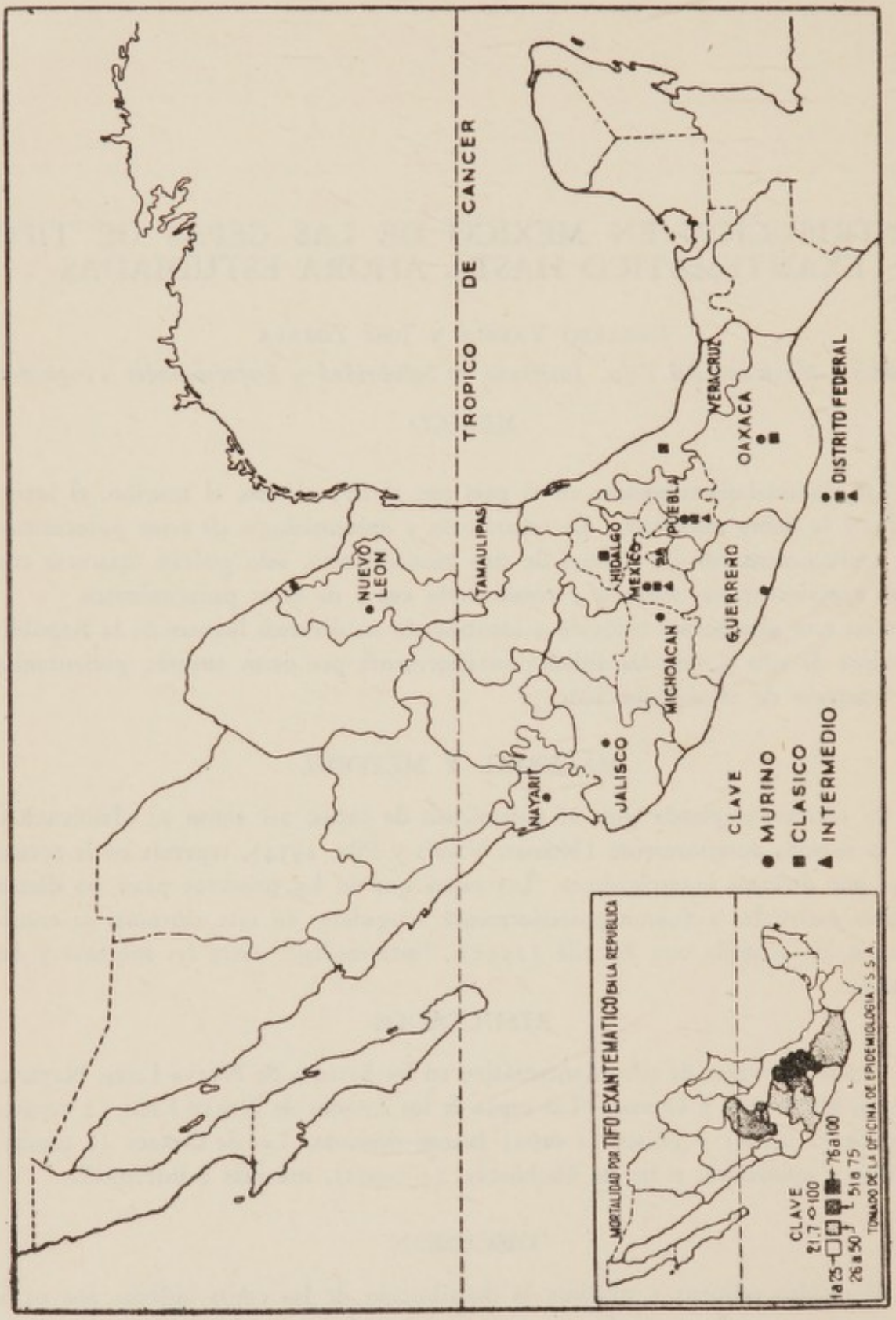
La técnica empleada para el aislamiento de cepas, así como su clasificación, fué la seguida anteriormente (Mooser, Varela y Pilz, 1934), repetida en la actualidad por diversos investigadores. Las cepas que en los primeros pases no dieron lesiones escrotales y fueron posteriormente irregulares en este síntoma, se consideraron, de acuerdo con Nicolle (1932), "intermedias" entre las murinas y las clásicas.

RESULTADOS

Se aislaron cepas de tifo exantemático en los Estados de Nuevo León, Nayarit, Jalisco, Michoacán y Oaxaca. Las cepas de los Estados de Nuevo León (2 cepas), Nayarit (2 cepas) y Jalisco (1 cepa) fueron murinas. Las de Oaxaca (2 cepas), murina y epidémica, y las de Michoacán (3 cepas), murinas e intermedia.

DISCUSION

El cuadro número 1 muestra la distribución de las cepas aisladas por otros autores y por nosotros en el país, siendo los trabajos especiales a este respecto los



Localidades de la República Mexicana donde se han aislado cepas de tifo exantemático hasta 1944.

de Neil (1917), Mooser (1928), Zozaya (1930), Castañeda y Silva (1939), Mooser, Varela y Pilz (1934), León (1944) y Saucedo (1944).

Comparando el aislamiento de las cepas de tifo con la mortalidad (cuadro número 1), se aprecia que, en general, en los lugares de mayor mortalidad es donde se ha aislado el mayor número de variedades (tifos murino, clásico e intermedio). La distribución del tifo murino es más extensa que la señalada por Faust (1943), quien refiere esta variedad exclusivamente a la altiplanicie mexicana.

RESUMEN Y CONCLUSION

Se hizo exploración en diversos lugares de la República Mexicana para aislar cepas de tifo. Se recogieron cepas murinas en los Estados de Nuevo León, Nayarit y Jalisco; tifo murino y clásico, en Oaxaca, y murino e intermedio, en Michoacán.

SUMMARY

A survey typhus strains in different regions of Mexico reveals in the States of Nuevo Leon, Nayarit and Jalisco murine typhus, clasical and murine strains at the State of Oaxaca and intermediate and murine strains at the State of Michoacán.

REFERENCIAS

CASTAÑEDA, M. R. and R. SILVA, 1939.—"Varieties of Mexican typhus strains". P. H. R. 54, 1337: 1345.

FAUST, E. C., 1943.—"Diseases in the Tropical War Zones". Gastroenterology, 1, 995: 1012.

LEON, A. P., 1944.—"El concepto unicista de la etiología del tifo exantemático y la clasificación de la Rickettsia prowaseki". Rev. Inst. Salub. y Enf. Tropicales. 5.2 137: 152.

MOOSER H. VARELA G. and H. PILZ, 1934.—"Experiments of the conversión of typhus strains". Journ. Exp. Med. 59. 137: 157.

NEIL, M. H. 1917.—"Experimental typhus fever in guinea pigs. A description of a scrotal lesión in guinea pigs infected with Mexican typhus". P. H. R. 32, 1105: 1108.

NICOLLE, C., 1932.—"Origine commune des typhus et des autres fiévres exanthématiques. Leur individualité presente". Arch. Inst. Pasteur de Tunis. 21. 32: 39.

SAUCEDO Y ANDRADE, R., 1944.—"Aislamiento de tifo murino en Nayarit". (En prensa) Comunicación personal.

ZOZAYA, J. 1930.—"The two viruses in endemic (Mexican tabardillo)". J. Inf. Dis. 46. 18:25.

ESTADO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES TIFO-EXANTEMATICAS PRODUCIDAS POR RICKETTSIAS EN COLOMBIA

LUIS PATIÑO CAMARGO

Instituto Nacional de Epidemiología e Investigaciones Médicas

COLOMBIA

Señor Presidente, Señores Delegados:

Como miembro de la Comisión Panamericana del Tifo y Delegado de Colombia en esta Conferencia, tengo el honor de informar sobre el estado actual de las enfermedades tifo-exantemáticas producidas por rickettsias en el territorio colombiano.

Los datos comunicados son de personal información y naturalmente no alcanzan a revelar el problema en toda su extensión. La mayoría de los apuntes de Antioquia proceden de la Secretaría de Higiene. Los de Nariño del Laboratorio de Pasto y de la Comisión de Estudios de Bartoneliasis.

Cumplo así el voto de la Conferencia Sanitaria Panamericana de Río de Janeiro, las recomendaciones del Doctor Dyer, Presidente de la Comisión del Tifo y los deseos de los ilustres organizadores de esta Conferencia.

PANORAMA FÍSICO DE COLOMBIA

A pesar de estar Colombia atravesada por el Ecuador térmico, 12° 30′ 40" Norte, 4° 13′ 30″ 5 décimos Sur, 66° 50′ 54" 2 décimos Oeste y 79° 1′ 23.1″, meridiano de Greenwich, su territorio no es en su totalidad cálido sino que su clima se caracteriza por una variedad absoluta determinada por las montañas, la situación de los mares que la limitan, los vientos y las lluvias. Los Andes al entrar

* La mayoría de los estudios en que se basa el presente informe se han hecho bajo los auspicios de organismos oficiales de la Higiene de Colombia, especialmente los Institutos Lleras de Epidemiología y Samper-Martínez y últimamente con el apoyo del Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública.

Los colaboradores forman larga nómina de meritorios y abnegados servidores de la sanidad en Colombia.

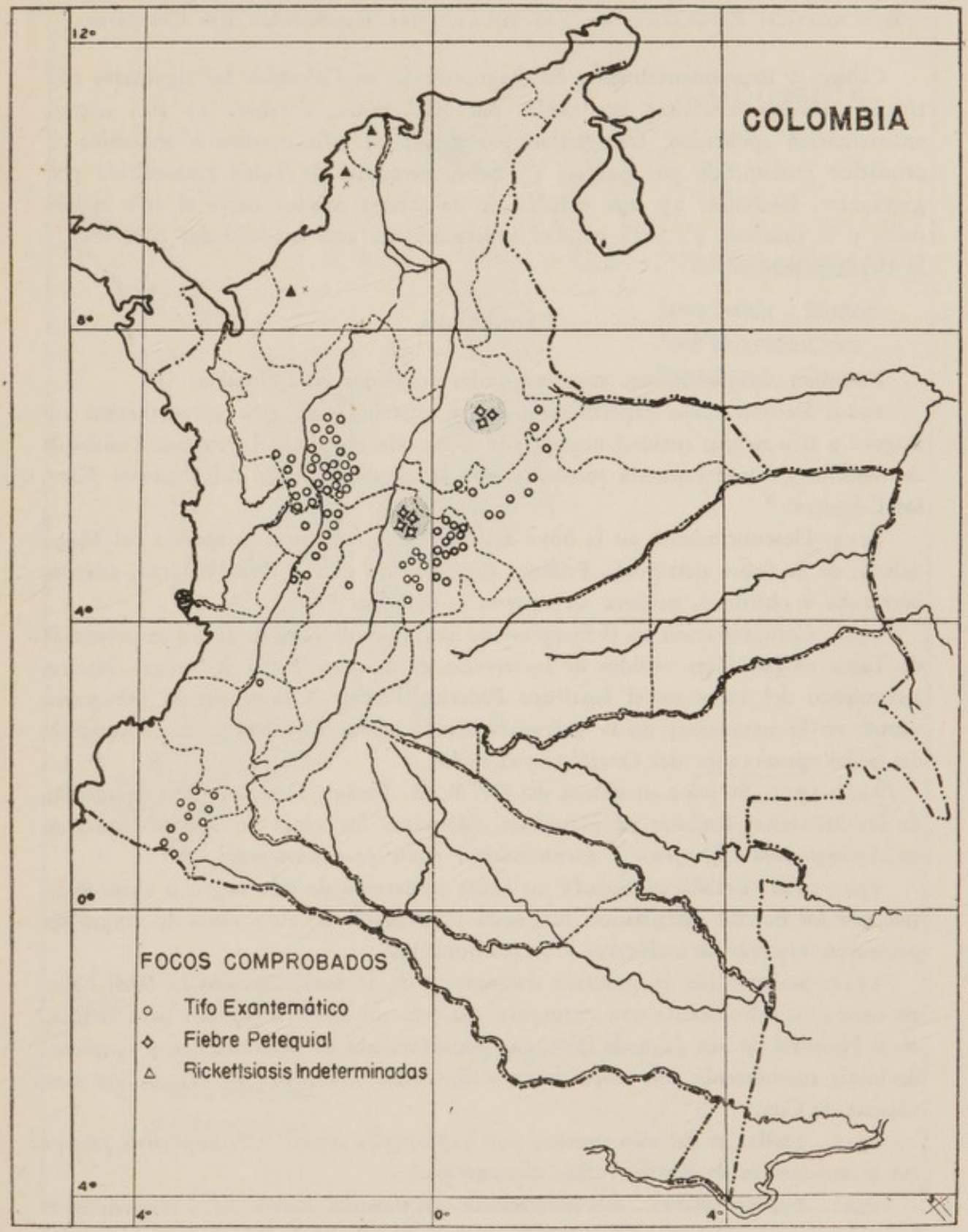
en Colombia forman un nido de volcanes, y luego se trifurcan para correr de Sur a Norte, subdividiéndose y dando al suelo colombiano una fisonomía particular de altos picachos nevados, extensas mesetas y altiplanos de suave clima, hondos valles cálidos o dilatadas planicies herbosas o cubiertas de selvas.

Las cordilleras dan origen a la complicada red de los ríos que van a desaguar al Pacífico, al mar Caribe o al Atlántico por el Amazonas. Las corrientes de los vientos Alisios y Contra Alisios y las brisas marinas sobre el territorio de intrincadas montañas, determinan que las lluvias sean variadas y abundantes, por término medio superiores a 2 metros: en el centro de la República, sensiblemente la Sabana de Bogotá, cae anualmente un metro; 2 en la costa atlántica, 3 en las faldas orientales de la Cordillera Oriental; de 6 a 10 metros al Occidente en las hoyas de San Juan y del Atrato y así Quibdó es uno de los sitios más lluviosos del mundo; 50 centímetros en la Guajira, que es de las regiones más secas. En las comarcas planas de las grandes selvas del sur y del oeste, llueve casi todo el año. En las cordilleras irregularmente 2 veces al año. En las llanuras selvosas del oriente, medio año, y medio año es del llamado verano.

El relieve del territorio colombiano se extiende, por lo tanto, entre alturas de 5.780 metros y el nivel del mar, con temperatura 0°C. a 30°C. grados centígrados. Se ha convenido en denominar cálidas las tierras comprendidas entre 0 y mil metros sobre el nivel del mar, con temperaturas de 24° a 30° grados centígrados y presión barométrica alrededor de 76 centímetros. Unos 800.000 kilómetros de territorio son de clima cálido. Climas templados entre 1,000 y 2.000 metros, con 18° y 24° grados centígrados, de temperatura, presión alrededor de 57. Unos 180,000 kilómetros cuadrados son de clima templado. Y clima frío de 2.000 metros en adelante, con menos de 18° grados centígrados de temperatura y menos de 57 de presión. Aproximadamente 110.000 kilómetros cuadrados de territorio colombiano son fríos. El resto son páramos, mesetas y cumbres nevadas hasta de 5.780 metros sobre el mar, como la sierra de Santa Marta.

Las circunstancias anotadas dan como consecuencia una gran multiplicación de los reinos de la naturaleza y asimismo de las entidades nosológicas humanas y animales.

La raza es un tipo que tiende a estabilizarse con caracteres propios y definidos, cruce del español con las razas autóctonas y en algunas regiones con un poco de sangre negra. Aproximadamente 1.800,000 personas viven en los climas tórridos. 4,500.000 en los templados y unas 3,000.000 en las mesetas frías. La densidad de población es muy variada: desde un habitante por cada 5 kilómetros cuadrados de comarcas bajas y selváticas de las intendencias y comisarias, hasta 36 habitantes por K^2 de las altiplanicies frías de Cundinamarca y Boyacá.


COLOMBIA
12°
8°
4°
0°
4°
4°
0°
4°
FOCOS COMPROBADOS
Tifo Exantemático
Fiebre Petequial
Rickettsiasis Indeterminadas

Diagnóstico Específico de las Rickettsias Existentes en Colombia

Clínica y experimentalmente he diagnosticado en Colombia las siguientes entidades tifo-exantemáticas producidas por Rickettsias, a saber: 1) tifo negro, exantemático epidémico, transmitido por piojo; 2) tifo murino o endémico u orquítico transmitido por pulgas; 3) fiebre petequial de Tobia transmitida por garrapatas, ixodidios; 4) una entidad de caracteres mixtos entre el tifo epidémico y el murino; 5) otra entidad indeterminada con modalidades parecidas a la fiebre petequial.

Cronología

Enumero algunos hechos trascendentales ocurridos en Colombia.

1922. Demostración experimental de la existencia del tifo exantemático en Bogotá o tifo negro, entidad negada por la escuela médica del Profesor Lombana Barreneche y tesoneramente sostenida por la escuela clínica del Profesor Carlos Esguerra.

1935. Descubrimiento en la hoya del río Tobia, afluente secundario del Magdalena, de la fiebre petequial. Primera sugestión de que el *Ornithodorus,* cuesca, berrinche o chiribico, pudiera ser reservorio de virus.

1940. Comprobación en el Hospital de San Juan de Dios de la fiebre petequial de Tobia en pacientes venidos de las riveras de los ríos Tobia y Negro. Nuevo aislamiento del virus en el Instituto Federico Lleras. Comprobación del papel vector en la naturaleza de la garrapata *Amblyomma cajennense.* Demostración del papel conservador del *Ornithodorus rudis.*

1940-1941. Se pone en manos del Dr. R. R. Parker, Director del Laboratorio de las Montañas Rocosas de Hamilton, Montana, los virus de Tobia, remitidos en *Amblyomma cajennense* y *Ornithodorus rudis (venezuelensis).*

1940-1941. Estalla en Bogotá un brote epidémico de tifo negro o exantemático por los barrios suburbanos, sur, oeste y noroeste. Se aisla virus de sangre de pacientes, vísceras de cadáveres y piojos humanos.

1941. Se establece la práctica sistemática de la sero-reacción de Weil-Félix en todo caso febricitante con exantema. Se crea un servicio especial para tíficos, en el Hospital de San Juan de Dios, con departamento de rasuramiento y limpieza. Se inicia sueroterapia con suero de convalecientes. Comienza la vacunación con vacuna de Cox.

1941. Hallazgo del tifo murino por *Leptopsylla segnis* y *Nosopsyllus fasciatus* y conservado en *Rattus rattus alexandrinus.*

1942. Febrero-Marzo. El informante diagnostica como tifo exantemático la epidemia que de largo tiempo venía azotando comarcas urbanas y rurales del


COLOMBIA
CONVENCIONES
Zona Calida : Blanco
Zona Templada : Claro
Zona Fria : Oscuro
ENFERMEDADES
TIFO EXANTEMATICAS
Tifo
Fiebre Petequial
Indeterminadas

Departamento de Caldas, singularmente la ciudad de Aguadas. Se aconseja practicar investigaciones epidemiológicas en Antioquia, Caldas y Valle para calcular la población afectada y en potencia de contaminación.

1942. Decreto ejecutivo creando el Instituto Nacional de Epidemiología e Investigaciones Médicas, especialmente con propósito de proseguir trabajos experimentales sobre enfermedades tifo-exantemáticas.

1943. Se inicia el experimento de vacunación controlada con testigos en los valles de Ubaté para el tifo exantemático y en Tobia para la fiebre petequial, con vacuna de Cox.

El Tifo Negro en Bogotá

Es el castizo tifo exantemático universalmente difundido y causante de grandes epidemias en ciudades y puertos de las zonas templadas y frías del globo, a través de su vector clásico el piojo humano. En Colombia se le ha llamado también tabardillo dormido. Encuéntranse datos en cronistas e historiadores desde 1630 y en años subsiguientes hasta 1901 cuando el ilustre Profesor de Clínica médica Lombana Barreneche sentó la tesis de que el tifo era la forma septisémica de la tifoidea. De ahí hasta su muerte en 1928, predicó tal doctrina a múltiples generaciones médicas con argumentación tan contundente, que los clínicos no volvieron a diagnosticar tifo y las estadísticas nosológicas oficiales lo borraron de sus casillas. El único sostenedor de la existencia del tifo exantemático en Colombia fué el Profesor Carlos Esguerra en su cátedra de patología y su clínica de Marly, donde enseñaba que las fiebre exantemáticas estuporosas de estallido brusco, erupción precoz, taquicardia, constipación, fenómenos nerviosos, aspecto congestivo, período corto y declinación crítica, eran tifo exantemático. Y encarecía a sus discípulos la obligación de confirmar con experiencias de laboratorio las enseñanzas clínicas. Tocóme en suerte ser discípulo del Profesor Esguerra y después de muchos años de discusión y espera, lograr la aceptación por la ciencia universal de la existencia del Tifus producido por Rickettsias en Colombia.

El cuadro clínico del tifo negro de Bogotá, sus caracteres epidemiológicos, las simbiosis y asociaciones, la histopatología, la etiología, los transmisores, las características inmunológicas y experimentales, son semejantes a lo clásicamente conocido y a lo publicado en Colombia por el informante y es vano repetirlo. Veinticuatro cepas he aislado, algunas remitidas al Dr. Dyer y a otros científicos.

Geográficamente el tifo transmitido por piojos predomina en los altiplanos andinos, es decir, en las regiones frías de Colombia, singularmente la sabana de Bogotá, los valles de Ubaté, Chiquinquirá y Sogamoso y los altiplanos de Pasto, pero también se encuentra en zonas templadas. Los cuadros, los mapas y las fotografías, ilustran la materia.

Tifo Murino

El tifo murino lo descubrí en Bogotá en 1941. En ocasiones determina brotes epidémicos, especialmente en colegios y fondas. Para un clínico avezado, es posible el diagnóstico diferencial: la enfermedad es más corta, menos aguda, con elementos eruptivos de color rosado intenso de tipo sarampionoide, muy apreciables en las extremidades, inclusive cara, palmas de las manos y plantas de los pies. Duración 12 días y convalecencia rápida. La mortalidad es baja: he tenido repetidos casos de mujeres entre 60 y 70 años curados, pero también adultos jóvenes fallecidos.

Experimentalmente al inocular sangre de pacientes en peritoneo de cuyes obsérvase orquitis intensa y con frecuencia abundantísimas Rickettsias en los endotelios de los animales. Pasando el virus a ratas blancas irradiadas, determina alta mortalidad y aún mayor abundancia de Rickettsias en los endotelios de las ratas. Los transmisores en Bogotá son las pulgas *Leptopsylla segnis Nosopsyllus fasciatus,* muy abundantes, y *Xenopsylla cheopis,* excepcional en Bogotá. Esta pulga que creíamos exótica fué hallada por G. Muñoz-Rivas con ocasión de sus estudios sobre lepra. Los sueros de atacados y convalescientes, aglutinan los Proteus OX19 y XL a títulos muy altos. Hay completa inmunidad cruzada con los virus de piojos. No existe inmunidad cruzada con los virus petequiales, cepas de Tobia, Zapatoca o de Hamilton. Predomina esta especie de tifo en las comarcas templadas de Colombia, pero también ocurre en las regiones frías como Bogotá o en las zonas cálidas. Considero que el tifo preponderante en la hoya del río Cauca es de tipo murino.

Grupo Petequial. Fiebre Petequial de Tobia

La fiebre petequial de Tobia fué descubierta y bautizada por el informante en el Hospital de Villeta el 3 de diciembre de 1935, en pacientes presentados por el doctor Néstor Bernal.

Años después la fortuna trajo a la Clínica Tropical del Hospital de San Juan de Dios en Bogotá, un paciente de fiebre petequial de Tobia en septiembre de 1940 y otro en enero de 1941. De ahí se aisló el virus, se estudió intensamente, se comprobaron los focos endémicos sobre el terreno, y lo que es más trascendental para los escépticos, se logró merced a los aviones, protocolizarlo en los centros científicos extranjeros. Hoy la existencia de la fiebre petequial antes insospechada por esta parte del hemisferio, es cuestión aceptada inapelablemente. Viene a ser la tercera Rickettsiasis Petequial del Continente, en orden de hallazgos.

La primitiva comarca endémica está en el interior del país en la hoya cálida del Magdalena sobre territorios rurales, a las márgenes de los ríos Tobia y Río

Negro y sus afluentes, en los municipios de Nimaima, Villeta, Quebradanegra, Utica y La Peña, de Cundinamarca, a 118 kilómetros de Bogotá.

Es enfermedad terrible: mata el 95% de los atacados con delectación por los jóvenes de 20 a 29 años. Se asemeja clínicamente al tifo negro, pero con multiplicada intensidad. Las diferencias sintomatológicas son apreciables para clínicos expertos.

El diagnóstico con criterio de certeza, se hace por las características epidemiológicas, las pruebas experimentales y los estudios histopatológicos.

Es dolencia rural y familiar. Se transmite facilmente a cuyes inoculándoles sangre de los atacados. La mayoría de los animales de laboratorio son susceptibles. En curíes determina elevada fiebre aproximadamente al 4° día, orquitis intensa, hemorragias mucosas, gangrena de los genitales y de las patas y casi siempre la muerte. En células endoteliales de túnica vaginal y peritoneo de animales inoculados, encuéntranse con frecuencia rickettsias polimorfas principalmente de tifo finamente granuloso, intracitoplásmicas. La enfermedad se transmite por garrapatas *(Ixodidios)*.

La prueba de aglutinación de Weil Félix con sueros de enfermos y convalecientes sobre razas de Bacilos Proteus, tan preciosa en las rickettsias del grupo tifo y tsutsugamushi, en la fiebre de Tobia, no tiene valor. La suero-protección en curíes es aprovechable, pero lo que parece ofrecer mejores perspectivas aún para el diagnóstico retrospectivo, es la desviación del complemento.

Histológicamente la fiebre petequial de Tobia caracterízase por lesiones congestivas e inflamatorias, con hiperplasia de las paredes capilares, focos hemorrágicos, coágulos, trombosis, degeneración grasosa de las células hepáticas y desintegración celular.

Todas las cepas del virus de Tobia confieren entre sí inmunidad. La fiebre de Tobia determina inmunidad para la fiebre de las Montañas Rocosas. Recíprocamente la fiebre de las rocosas confiere inmunidad para la de Tobia.

La fiebre de Tobia no da inmunidad total para el tifo negro, pero sí inmunidad parcial. El tifo negro no confiere inmunidad para la fiebre petequial. Todo esto se aprecia en las gráficas finales.

En Santander fué localizado un nuevo foco de fiebre petequial, por Jorge Boshell en los días 3 y 4 de diciembre de 1941, en pacientes de Zapatoca presentados por el Doctor Eugenio Gómez Amorocho. La comunicación de Boshell y Montoya establece los caracteres genéricos que sitúan esta rickettsiasis en el grupo de petequiales, análoga a la de Tobia.

Los datos epidemiológicos personalmente recolectados sobre el terreno pocos meses después y los virus aislados, establecen la similitud del foco de Santander con la relatada febre petequial de Tobia. Más como las pruebas no fueron completas necesítase insistir en los estudios.

Relieve del territorio colombiano.

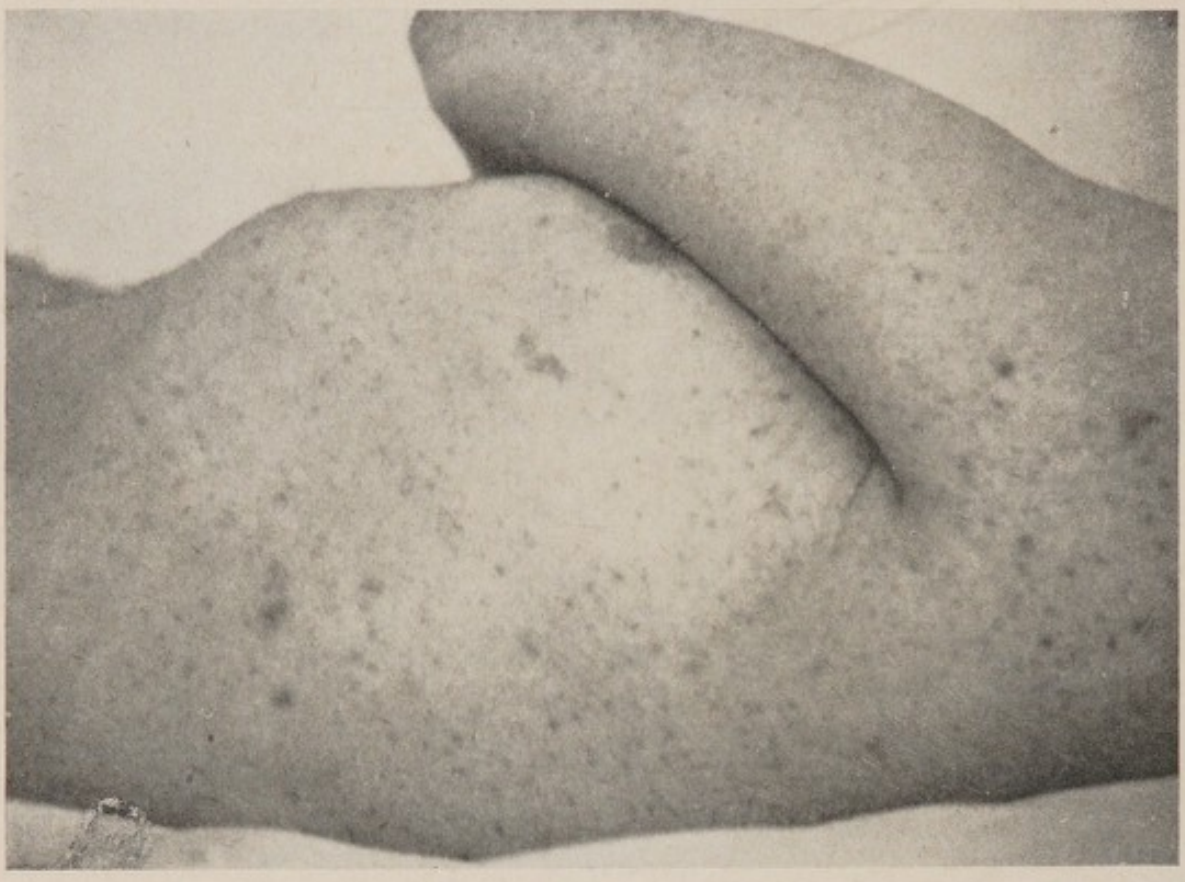


Fig. 1

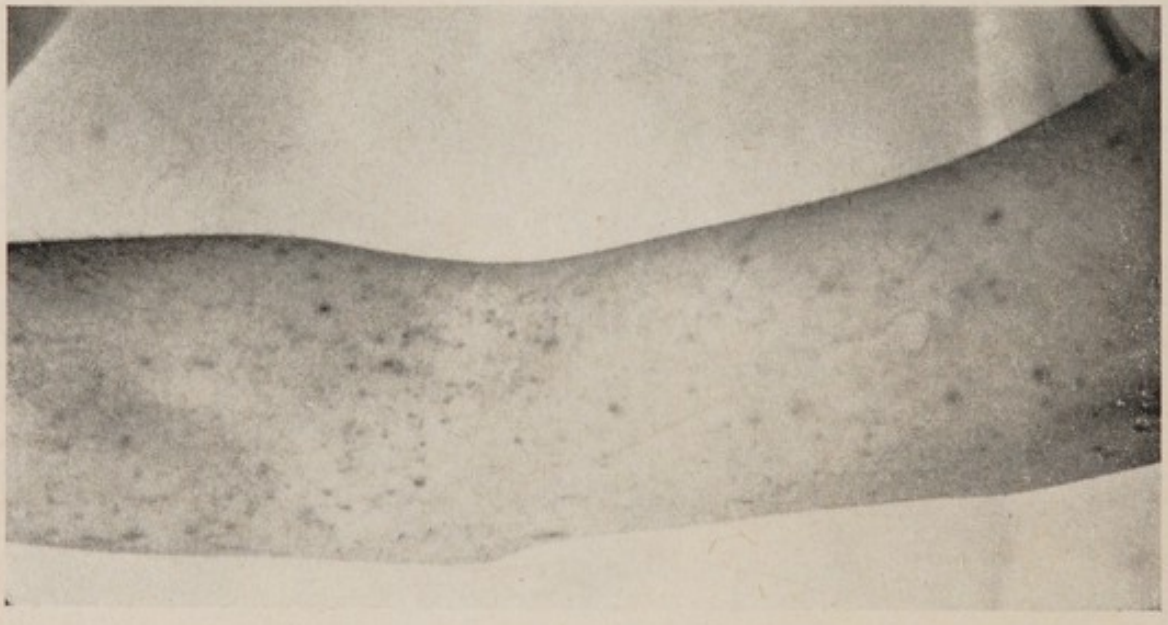


Fig. 2

Figs. 1 y 2.—Exantema. Tifo negro de Bogotá. 1941.

Fig. 3

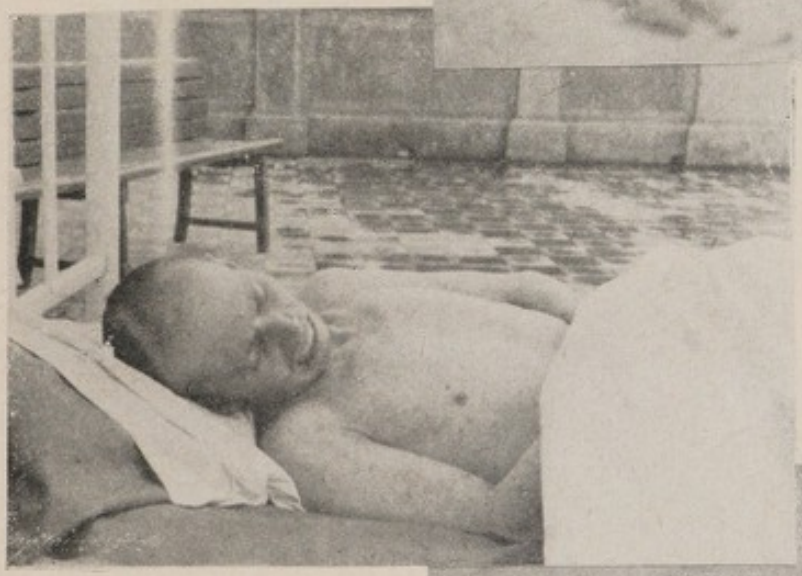


Fig. 4

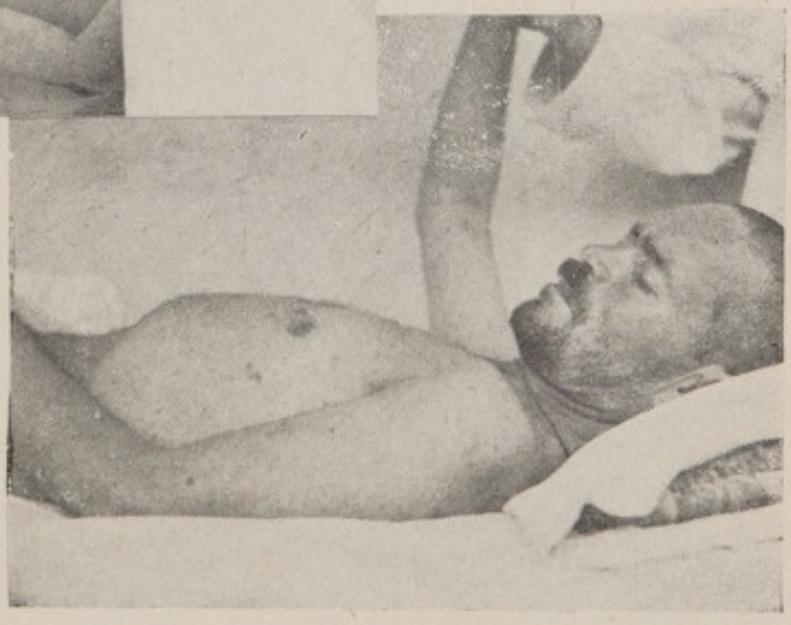
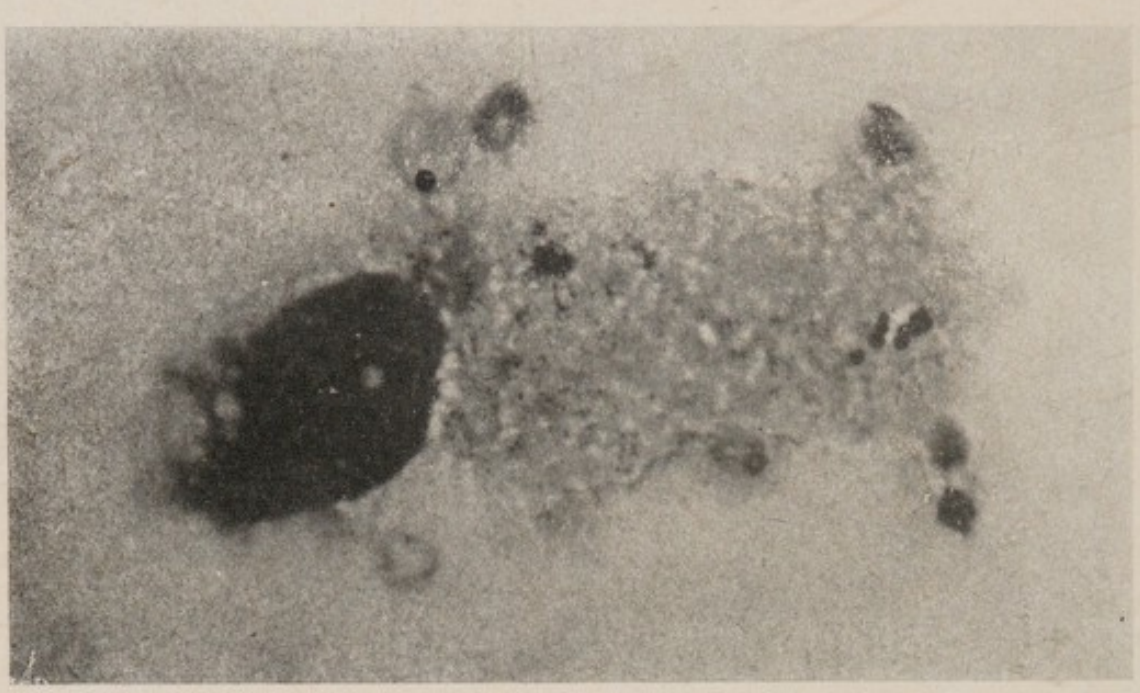
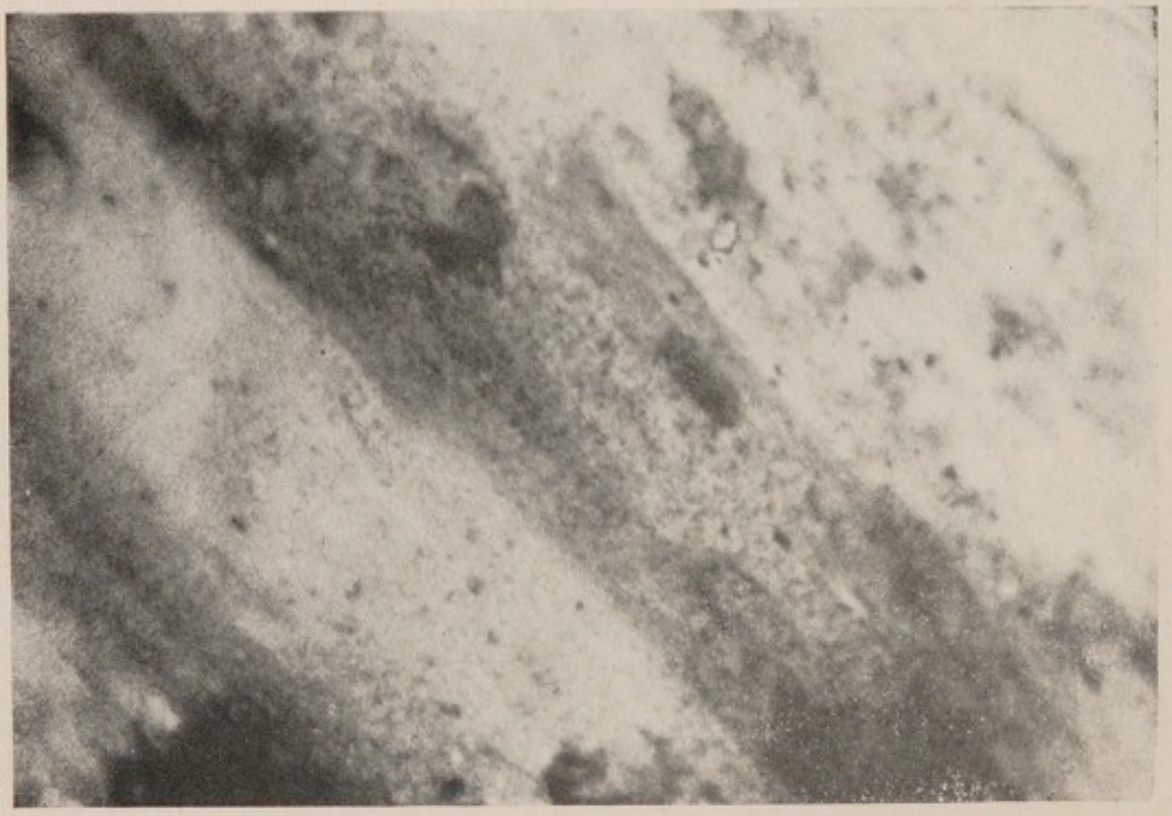


Fig. 5

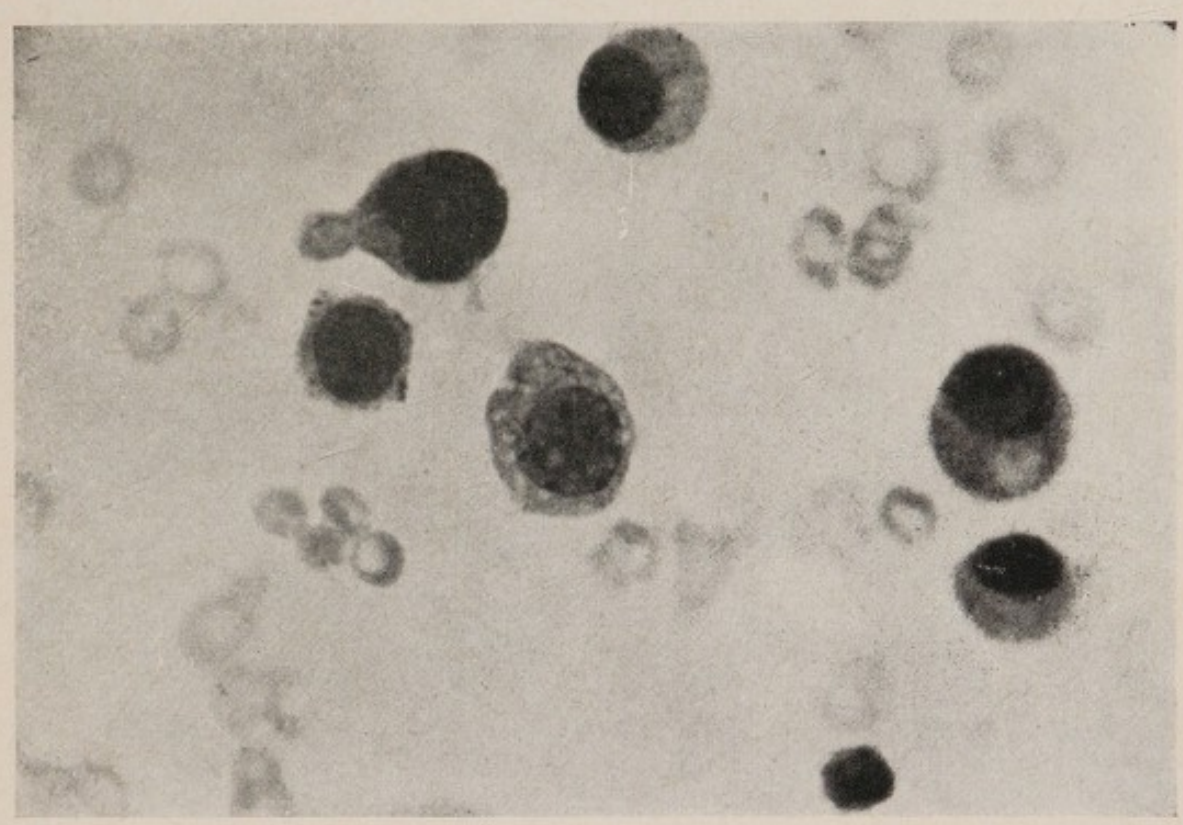
Figs. 3 y 4.—Exantema. Tifo negro de Bogotá. 1941. Forma delirante.
Fig. 5.—Forma estuporosa.



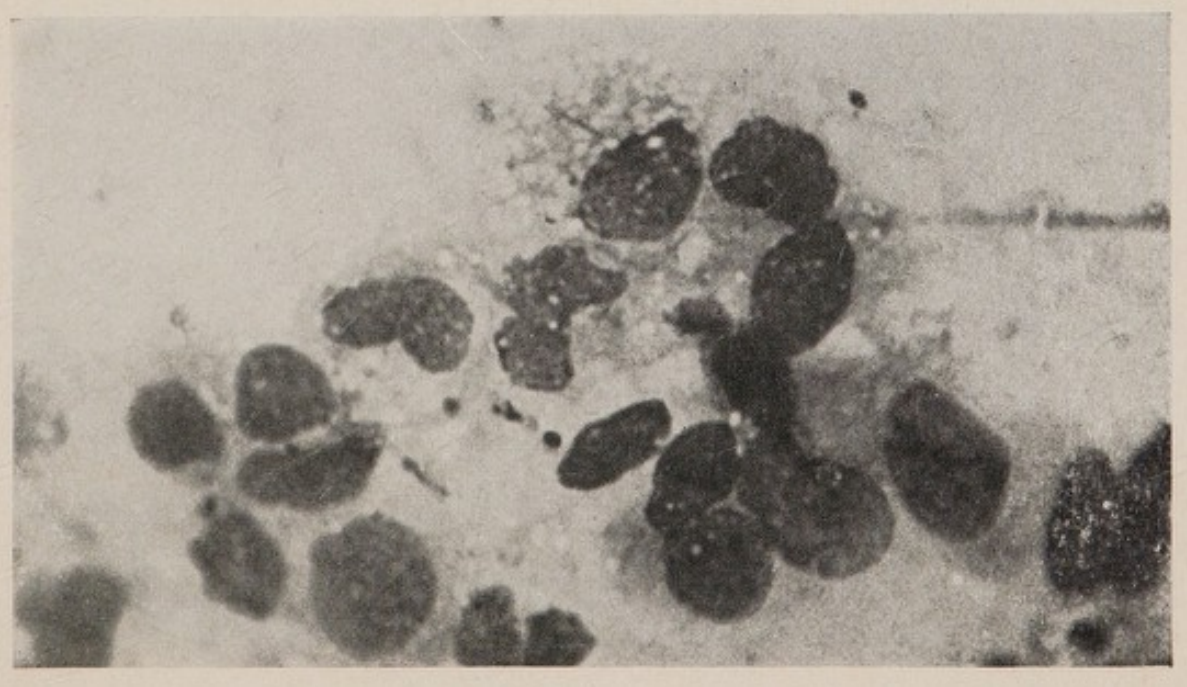
Microfotografía Nº 1.—Rickettsiae cocoides en el tubo digestivo de una garrapata cogida a J. A. G. (Tobia.) Objetivo Fl. 1/12 y ocular Periplan 6X (Leitz). Giemsa.



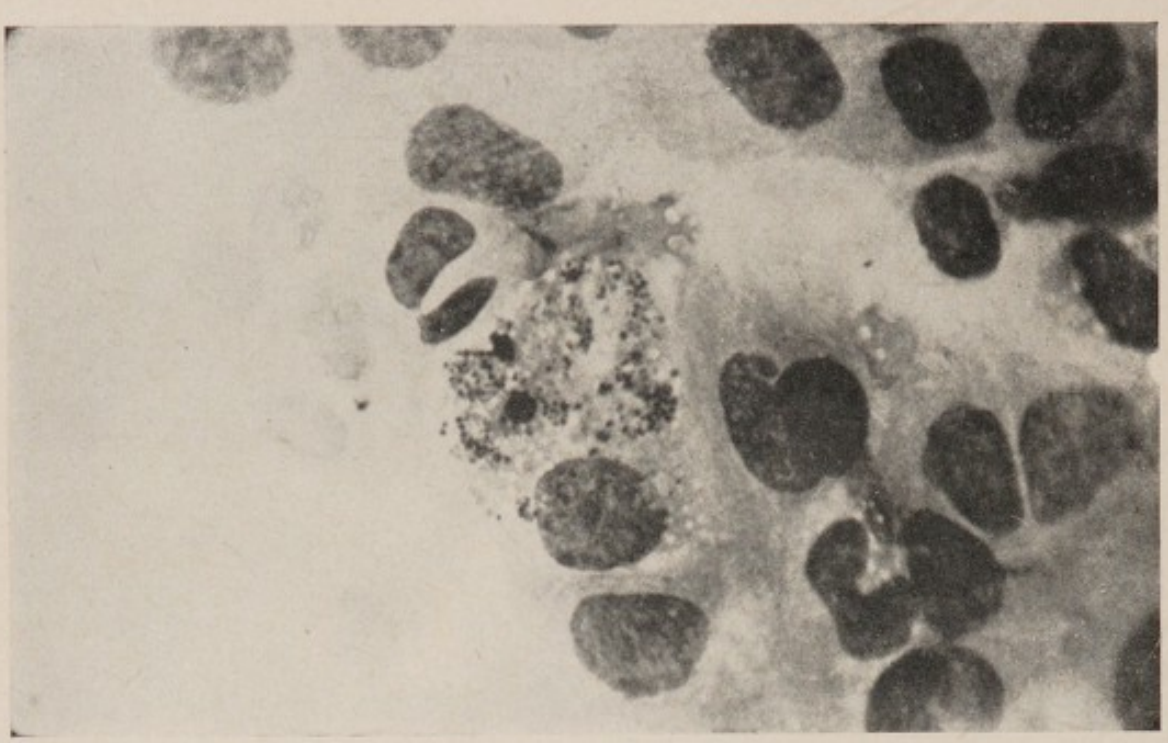
Microfotografía Nº 2.—Rickettsiae bipolares en el tubo digestivo de un piojo cogido a J. P. (Hospital de la Misericordia, Bogotá.) Objetivo Fl. 1/12 y ocular Periplan. 6 X (Leitz) Giemsa.



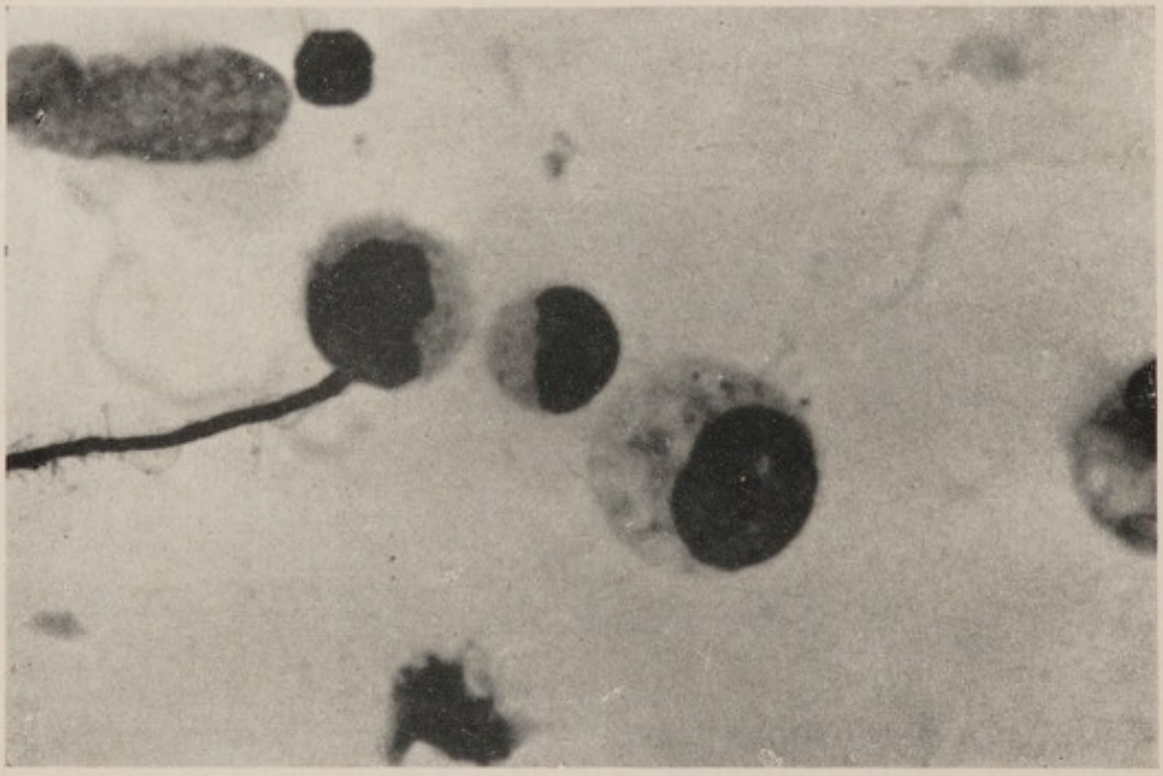
Microfotografía Nº 3.—Rickettsiae bacilares, finas, en células peritoneales de curí. (Virus 1, Tobia.) Objetivo Fl. 1/12 y ocular Periplan. 6 X (Leitz). Giemsa.



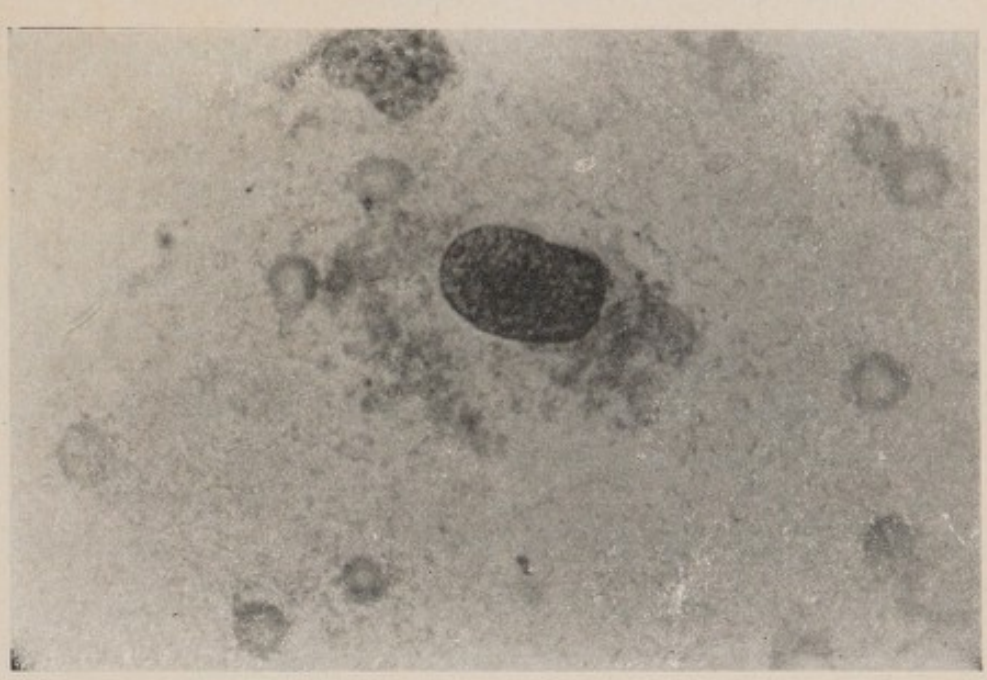
Microfotografía Nº 4.—Rickettsiae bacilares, escasas, en el protoplasma de células de la vaginal de curí. (Virus de A. U., de Bogotá.) Objetipo Fl. 1/12 y ocular Periplan. 6 X (Leitz). Giemsa.



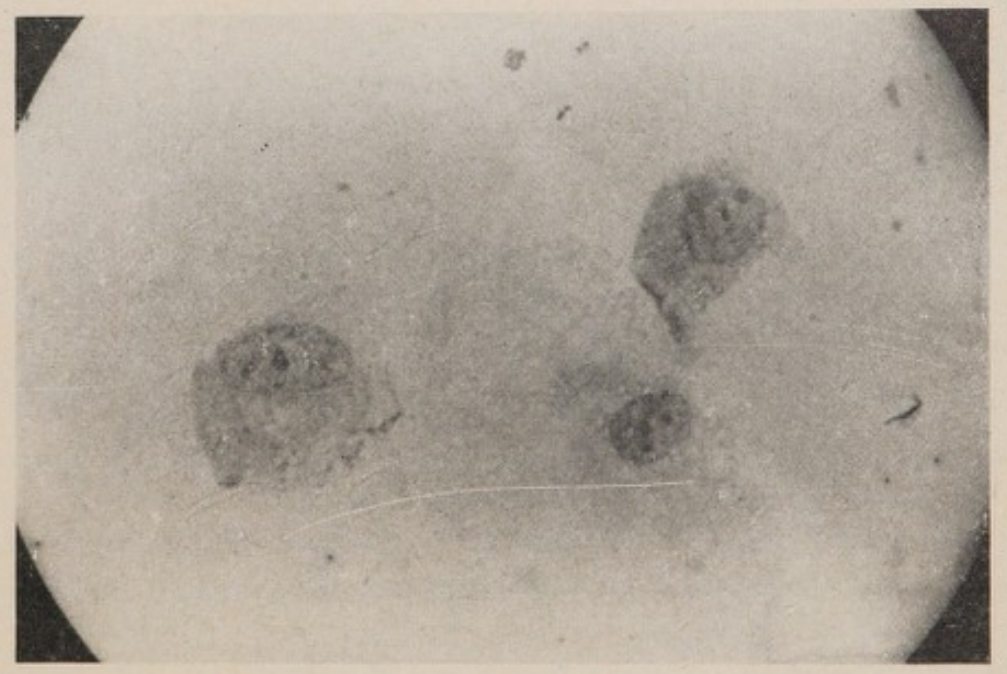
Microfotografía N° 5.—Rickettsiae cocoides en el protoplasma de células peritoneales de curí, destruídas. (Virus de O. B., Aguadas.) Objetivo Fl. 1/12 y ocular Periplan. 6 X (Leitz). Giemsa.



Microfotografía N° 6.—Rickettsiae cocoides, escasas, en el protoplasma de células de la vaginal de curí. Virus de T. A., Zapatoca). Objetivo Fl. 1/12 y ocular Periplan. 10 X (Leitz). Giemsa. (Defectuosa por impureza en las lentes.)



Microfotografía N° 7.—Virus de pulgas de ratas de la E. E. de E. E. vaginal de rata irradiada (4.g.1.). Giemsa. 670 aumentos. Al centro, una célula de túnica vaginal cuyo protoplasma, lleno de rickettsias, se ha roto. En torno, rickettsias libres. Predominan las formas largas bacilares sobre las cocoides.



Microfotografía N° 8.—Virus de pulgas de ratas de la E. E. de E. E. Vaginal de rata irradiada (4.g.1.). Coloración de Macchiavello. 500 aumentos. 3 células con numerosas rickettsias bacilares intraprotoplasmáticas.

Tifo de Caracteres Experimentales Mixtos

Sangre de febricitantes humanos han producido en animales de experiencia una enfermedad tífica con caracteres mixtos, ejemplo, un caso de Lenguazaque y otro de Mongua, ambos municipios de tierra fría y ambos casos mortales. Del último se le envió una cepa al Doctor Snyder de la Rockefeller, a Nueva York.

Rickettsiosis indeterminadas. Cinco veces se ha aislado un virus procedente de enfermos de tifo, que en los animales de experiencia produce una enfermedad parecida a la fiebre petequial, pero de caracteres leves. Un virus procede de sangre citratada de L. S. de Fredonia, Antioquía. Otro de *Cimex lectularius* de F. Q. de San Vicente de Chucurí. Otro de sangre citratada de C. D. de Facatativá. Dos de piojos humanos de pacientes de la misma ciudad.

Cepas de Virus de Enfermedades Tifo-exantemáticas Aisladas en Colombia

De 1940 hasta agosto de 1944, se aislaron en Colombia 63 cepas de virus de enfermedades tifo-exantemáticas a saber:

De tifo negro o exantemático epidémico 24 cepas: 14 de sangre humana, 9 de piojos y una de túnica vaginal de cadáver humano.

De tifo murino orquítico 16 cepas así: 3 de sangre humana, 4 de cerebro de ratas salvajes, 6 de pulgas murinas y 3 de piojos humanos.

De fiebre petequial 7 cepas así: de sangre humana, enfermo o cadáver, 5; de garrapata *Amblyomma cajennense*, 2.

De tifo no específicamente determinado 11 veces.

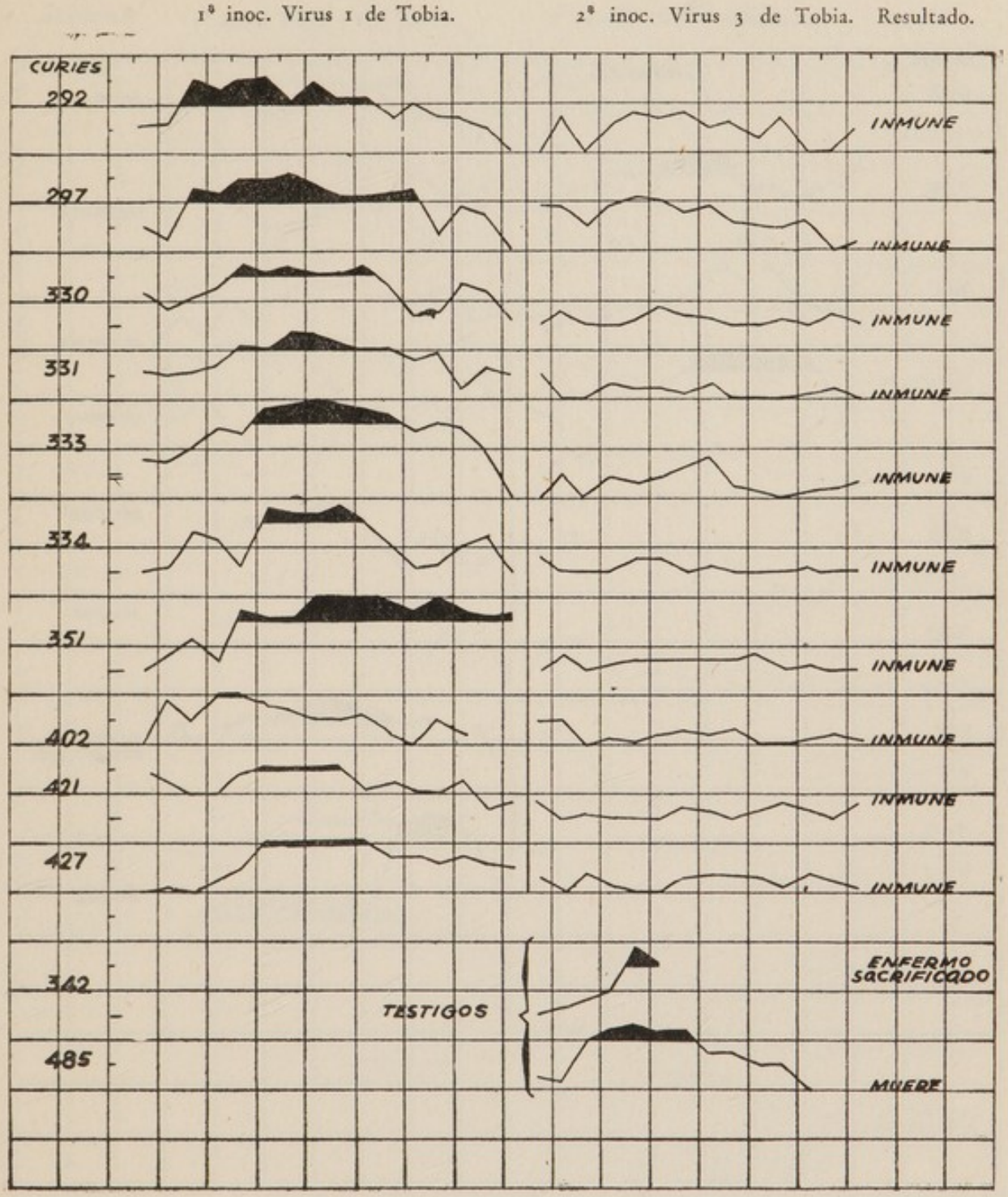
Y de la entidad X parecida a la fiebre petequial 5 veces.

De tales cepas se han remitido: al Doctor R. R. Parker, Laboratorio de las Montañas Rocosas de Hamilton, Montana. Al Doctor R. E. Dyer y al Coronel H. Plotz a Washington. Al Doctor J. C. Snyder de la Fundación Rockefeller a Nueva York. Al Doctor Atilio Macchiavello al Laboratorio de Higiene Pública del Ecuador, quienes pueden dar testimonio de lo dicho.

Pruebas de Inmunidad Cruzada de los Virus Exantemáticos Colombianos

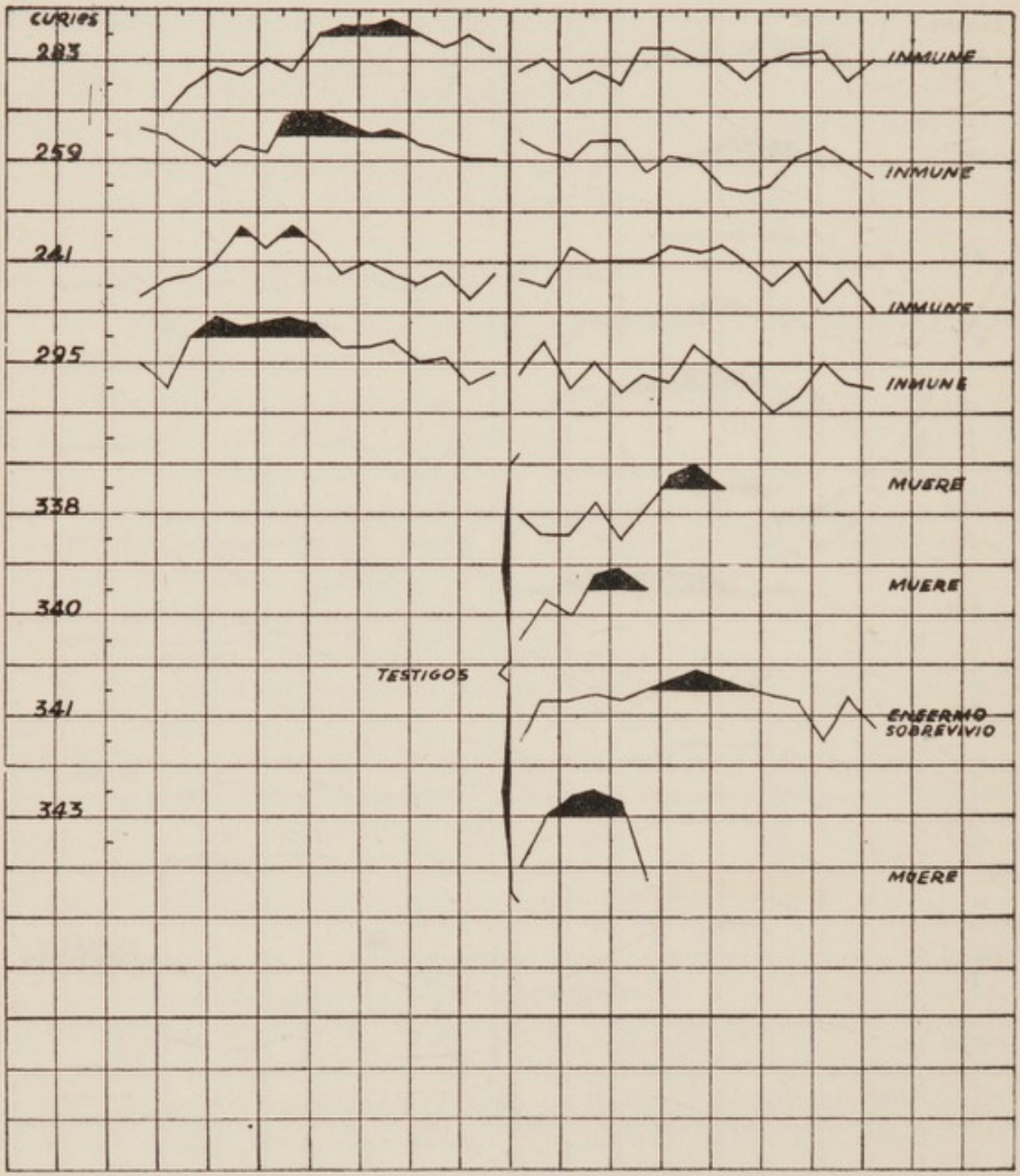
Se ha procedido en la siguiente forma: curíes sobrevivientes, luego de haber sufrido enfermedad experimental, se reinoculan con el mismo virus y si permanecen afebriles, se les declarará inmunizados. Un mes después, como mínimo, se inyectan con otros virus en busca de la inmunidad cruzada. Rutinariamente se inoculan dos o tres curíes como testigos. Si alguno de los probados sufre fiebre, se le sigue cuidadosamente y se inoculan otros curíes para fijar el diagnóstico. El resumen de las pruebas de inmunidad cruzada, agrupados en las gráficas finales, es el siguiente:

Nº 1.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA.—Curies inoculados con los virus GI y L3 de la Fiebre Petequial de Tobia.



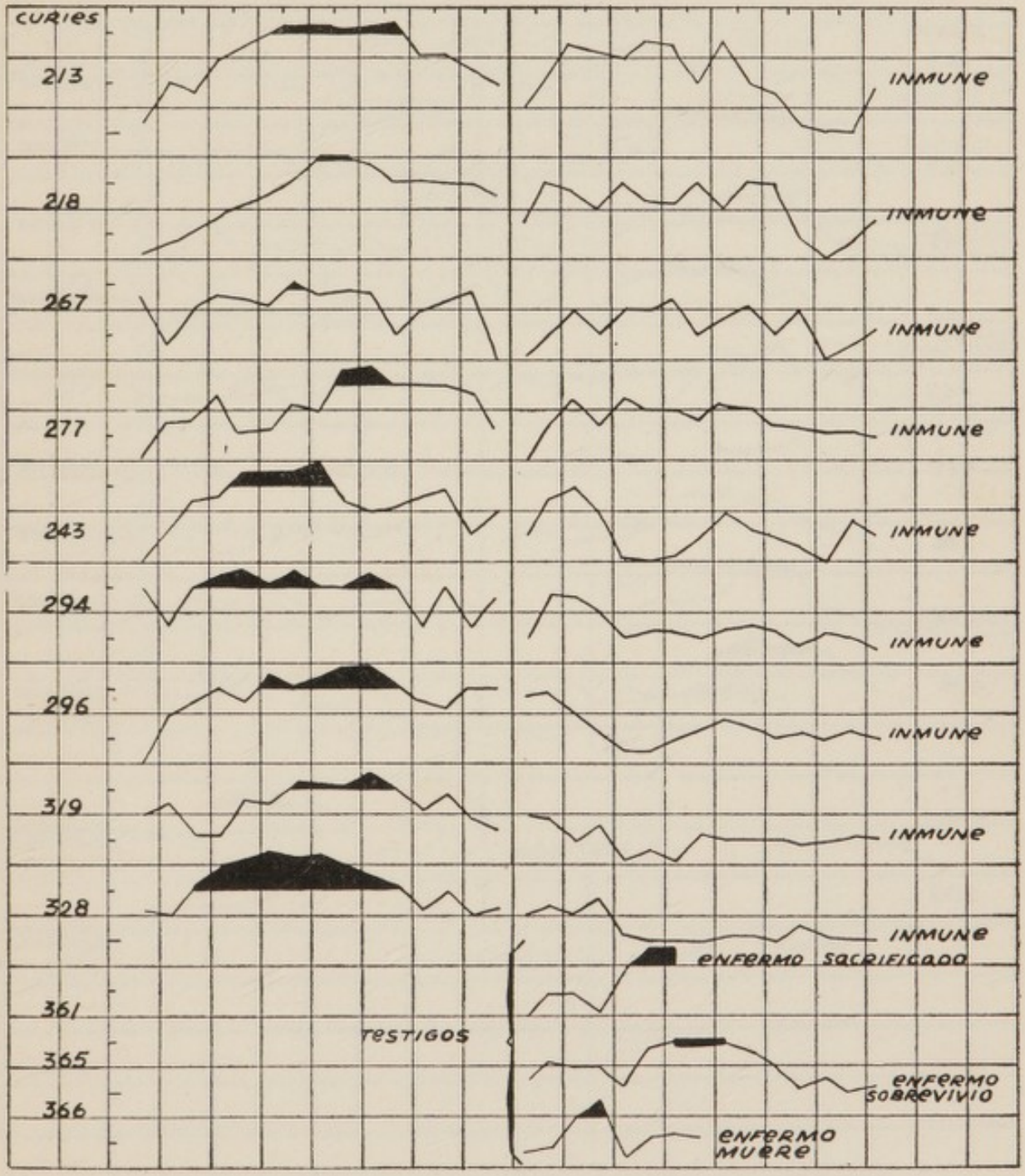
N° 2.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA entre los virus de la Fiebre Petequial de Tobia. (Virus GI con virus L2.)

1ª inoc. Virus GI. 2ª inoc. Virus L2. Resultado.



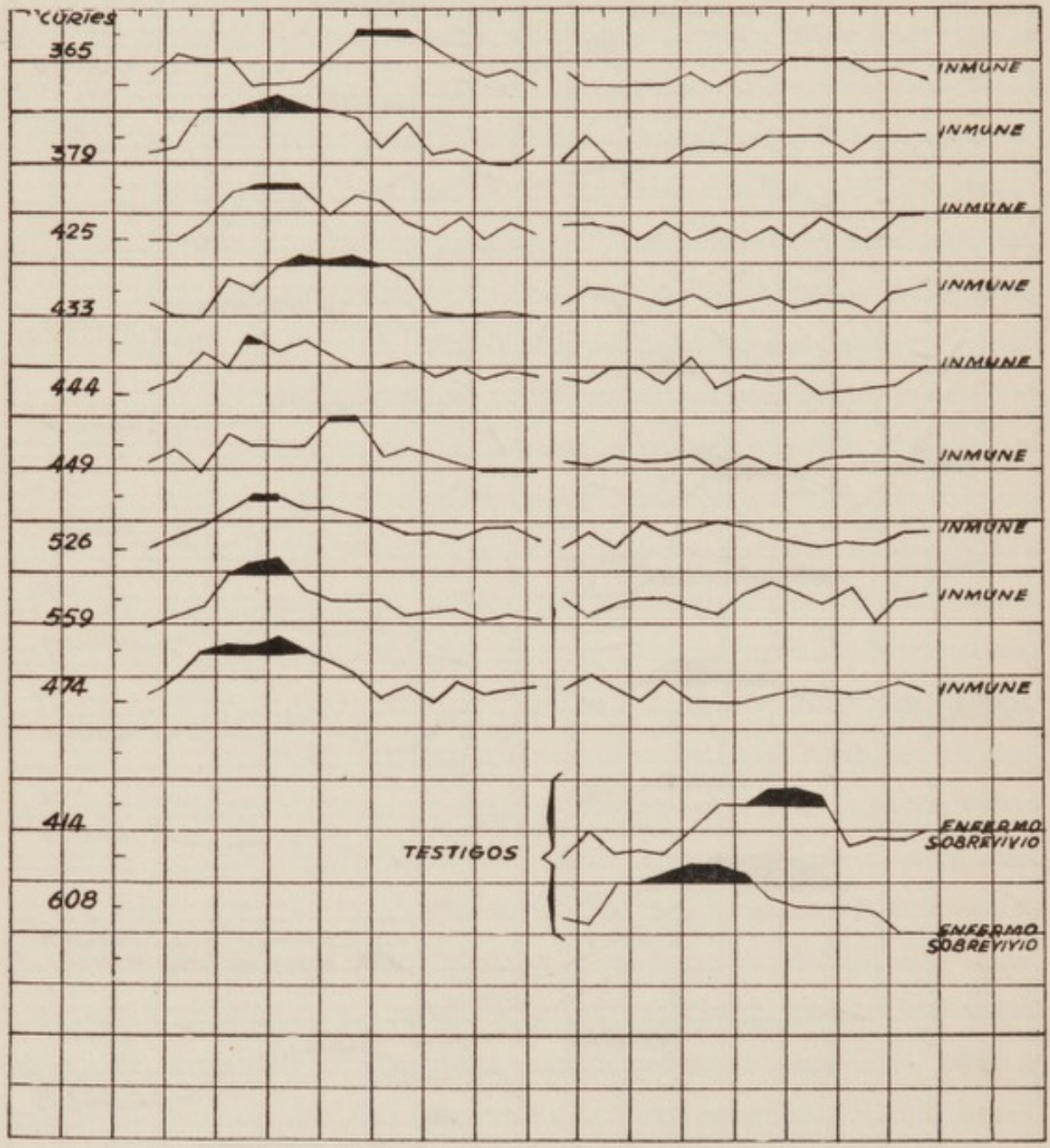
Nº 3.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA del virus 3 de la Fiebre Petequial de Tobia con el de las Montañas Rocosas. (Virus de Hamilton.)

1ª inoc. Virus 3 de Tobia. 2ª inoc. Virus de Hamilton. Resultado.



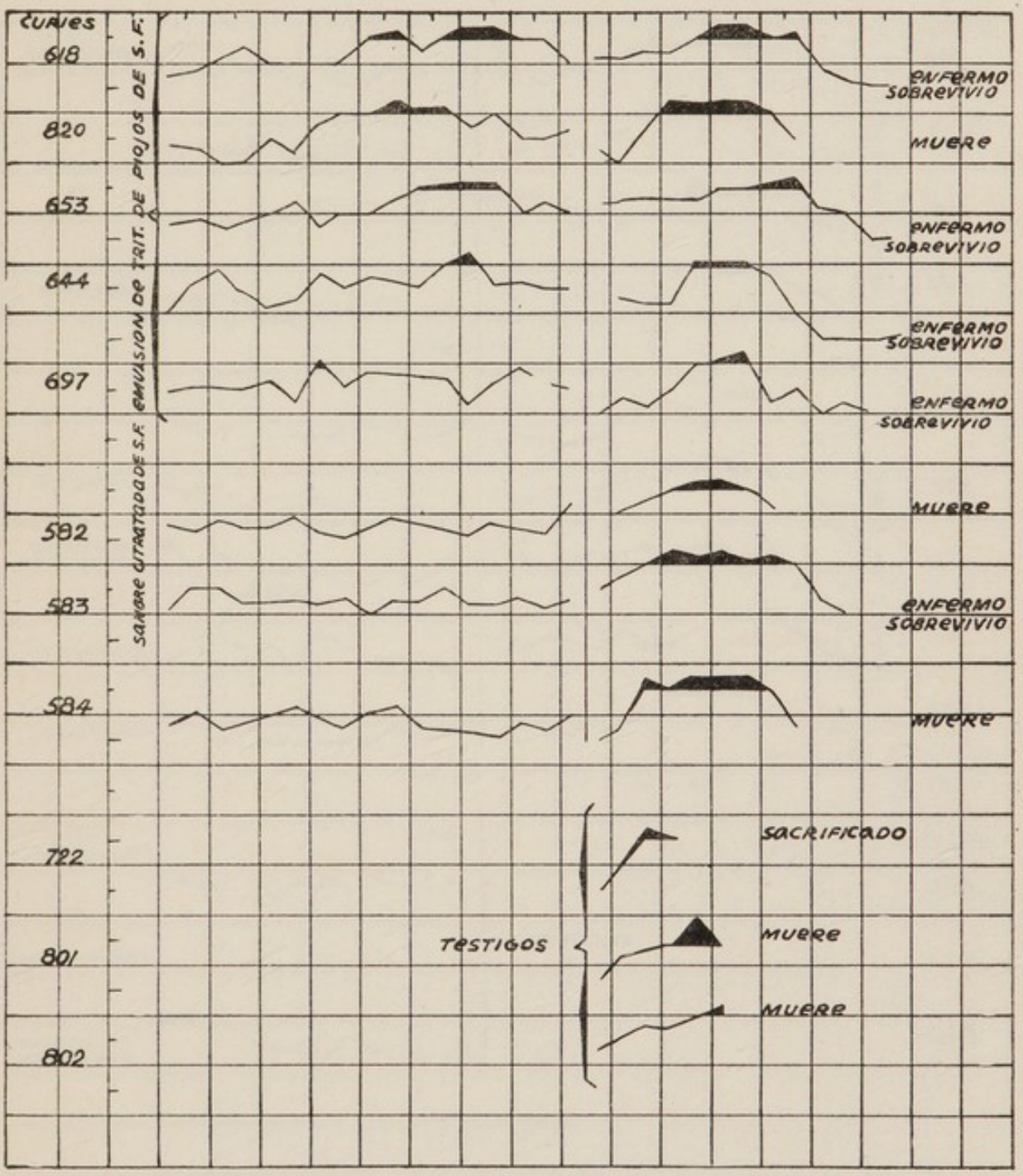
Nº 4.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA Curies inoculados con virus de Hamilton y virus 3 de Tobia.

1ª inoc. Virus de Hamilton. 2ª inoc. Virus 3 de Tobia Resultado.



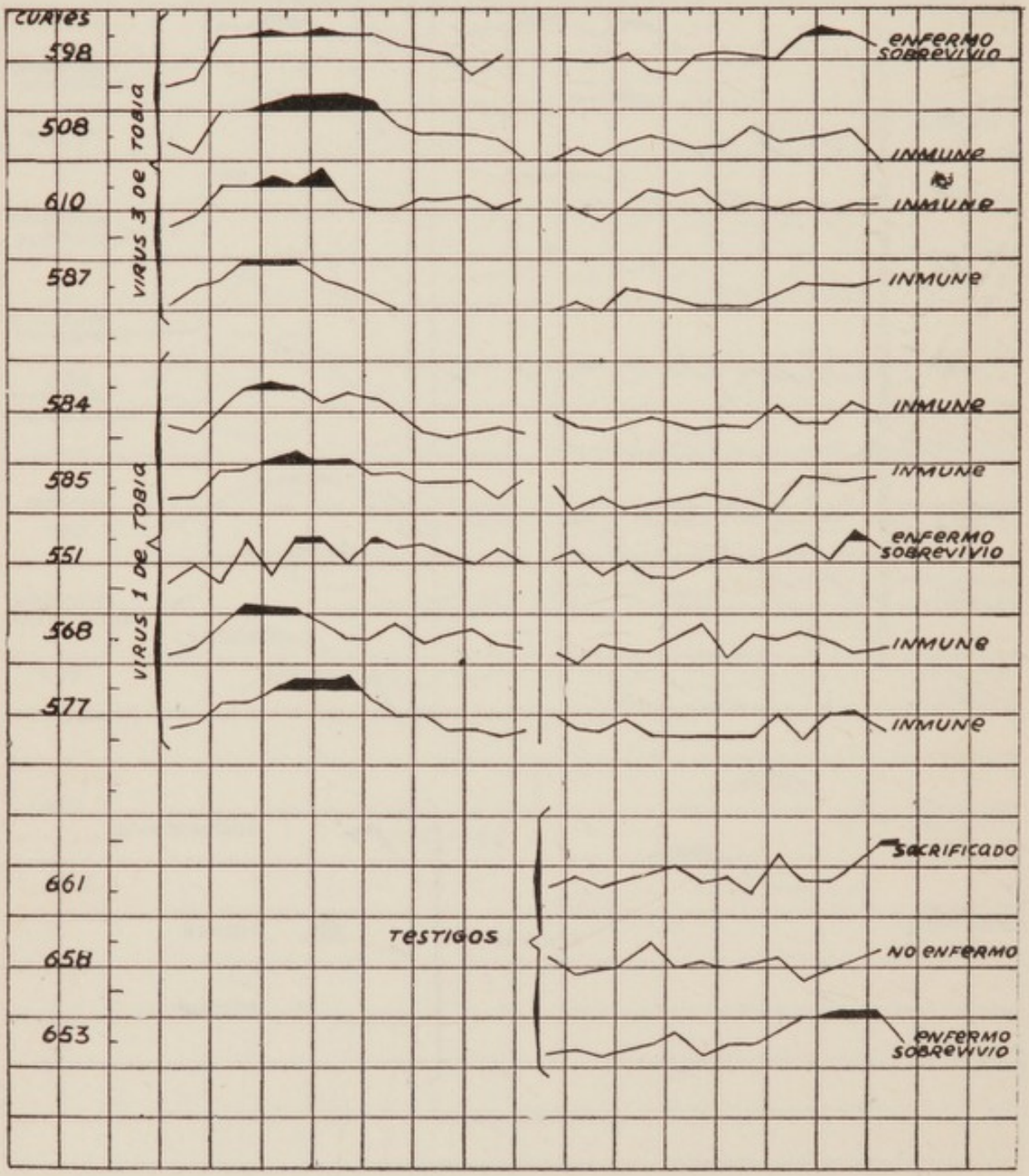
Nº 5.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA Curies inoculados con virus tífico procedente del enfermo S. S. y virus 1 de la Fiebre Petequial de Tobia.

1ª inoc. Virus Tífico. 2ª inoc. Virus 1 de Tobia. Resultado.



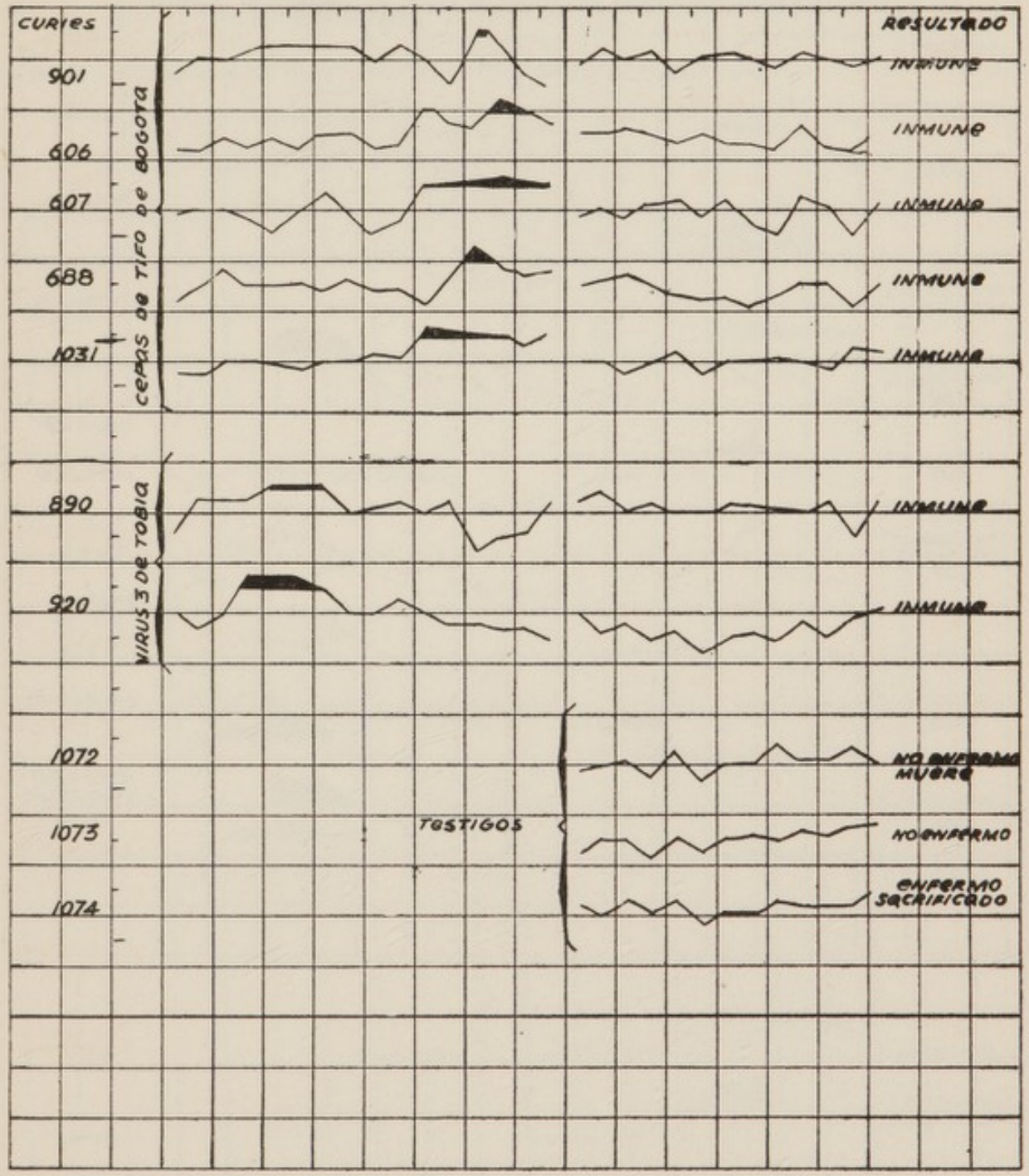
Nº 6.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA de virus 3 y 1 de la Fiebre Petequial de Tobia y virus tífico procedente del enfermo S. F.

1ª inoc. Virus de Tobia. 2ª inc. Virus Tífico. Resultado.

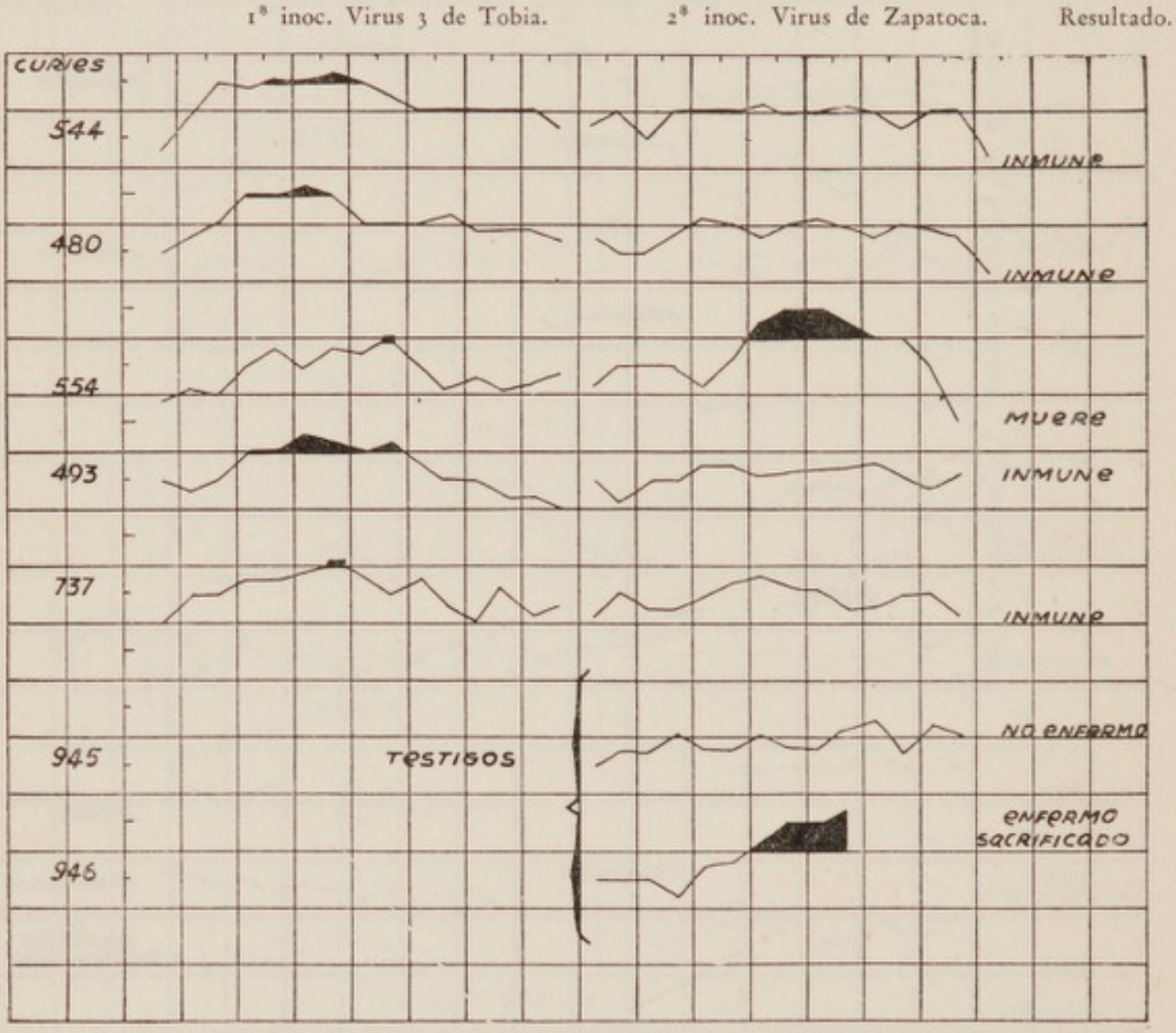


Nº 7.—PRUEBA DE INMUNIDAD entre cepas de Tifo de Bogotá y virus 3 de la Fiebre Petequial de Tobia con virus de Aguadas (R. A.)

1ª inoc. Cepas de Tifo y Virus de Tobia. 2ª inoc. Virus de Aguadas.

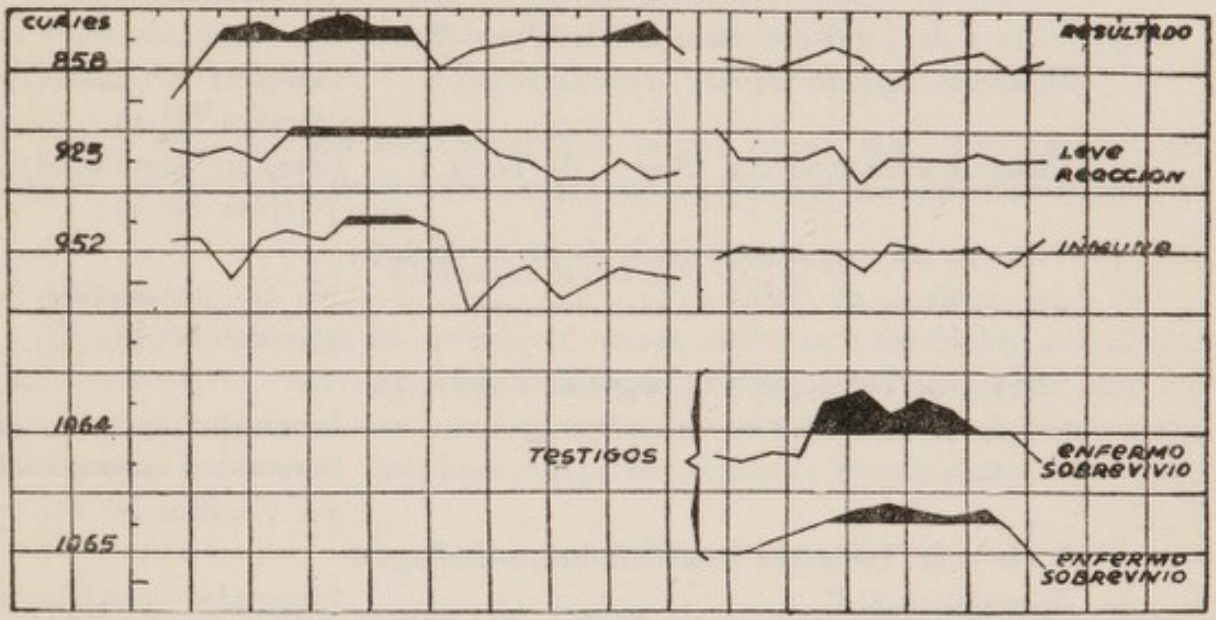


Nº 8.—PRUEBA DE INMUNIDAD CRUZADA en curies inoculados con virus 3 de la Fiebre Petequial de Tobia y virus de Zapatoca. (M. R.)

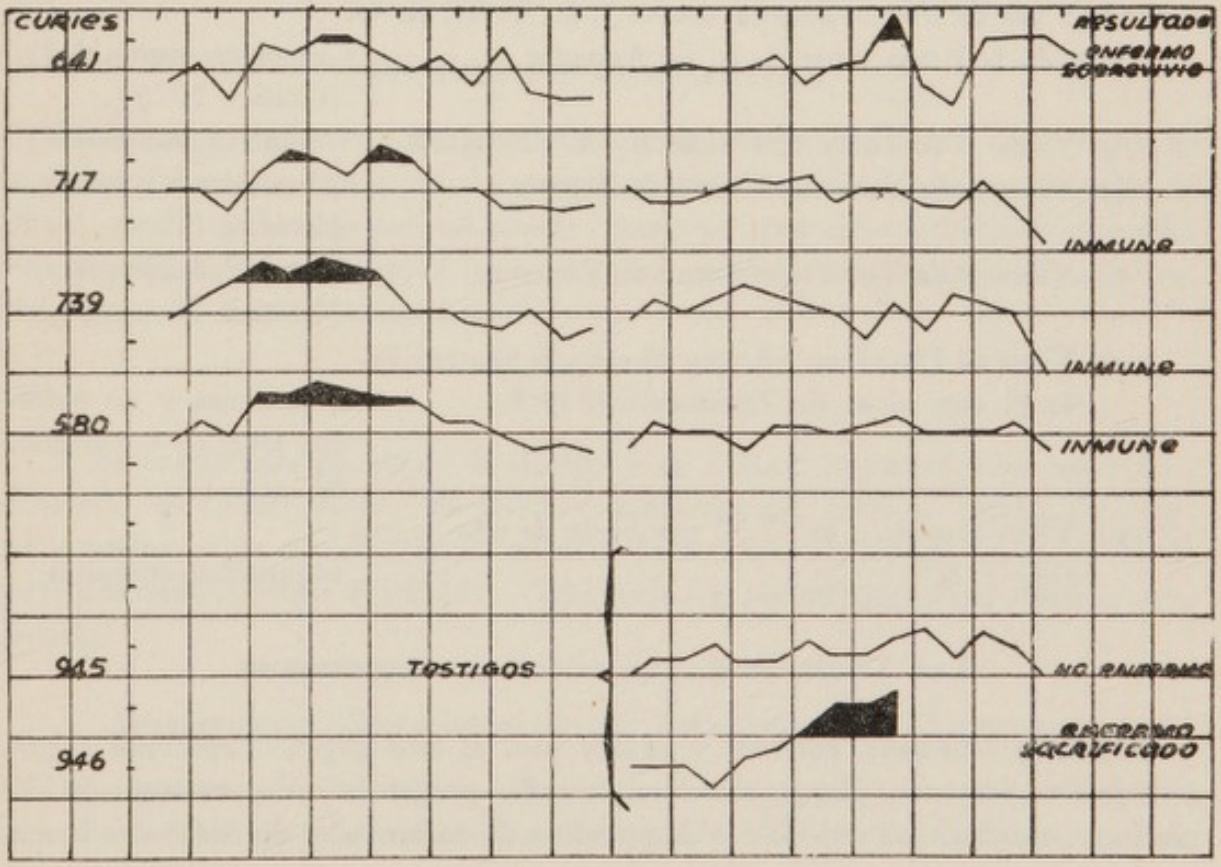


Nos. 9 y 10.—PRUEBAS DE INMUNIDAD CRUZADA en curies inoculados con virus 3 de la Fiebre Petequial de Tobia y virus de Zapatoca (T. A.); virus 4 de Hamilton y virus de Zapatoca (M. R.).

1ª inoc. Virus 3 de Tobia. 2ª inoc. Virus de Zapatoca.



1ª inoc. Virus 4 de Hamilton. 2ª inoc. Virus de Zapatoca.



1) Virus 1 de Tobia con virus 3 de Tobia..... Completa inmunidad). (Gráfica Nº 1).

2) Virus 1 de Tobia con virus 2 de Tobia..... Completa inmunidad). (Gráfica Nº 2).

3) Virus 3 de Tobia con virus de Hamilton (Rocky Mountain Spotted Fever) ..... Completa inmunidad). (Gráfica Nº 3).

4) Virus de Hamilton con virus 3 de Tobia..... Completa inmunidad). (Gráfica Nº 4).

5) Virus de tifo negro de Bogotá, de piojos de S. F. con virus 1 de Tobia..... No hay inmunidad). (Gráfica Nº 5).

6) Virus 3 de Tobia con tifo negro de Bogotá, piojos de S. F. ..... Inmunidad parcial: 3 inmunes, 1 enfermo leve. (Gráfica Nº 6).

6ª) Virus 1 de Tobia con virus tifo negro de Bogotá de piojos de S. F. ..... Inmunidad parcial: 4 inmunes, 1 enfermo leve.

7) Virus de tifo de Bogotá (cepas J. S., T. T., A. G. y A. U.) con virus R. A. de Aguadas..... Completa inmunidad). (Gráfica Nº 7).

7ª) Virus 3 de Tobia con virus R. A. de Aguadas.. Completa inmunidad).

8) Virus 3 de Tobia con virus de Zapatoca..... 4 inmunes y 1 enfermo. (Gráfica Nº 8).

9) Virus 3 de Tobia con virus de Zapatoca..... Inmunidad completa. (Gráfica Nº 11).

10) Virus de Hamilton (Rocky Mountain Spotted Fever), con virus de Zapatoca..... 4 inmunes y un enfermo leve (+) (Gráfica Nº 12)

11) Virus orquítico de C. Z. con virus de tifo negro, cepa J. S. ..... Inmunidad completa.

Los Vectores Colombianos de Rickettsiosis

Pediculus humanus, corporis y *capitis* para el tifo negro. *Leptosylla segnis, Nosopsyllus fasciatus, Xenopsylla cheopis,* todas pulgas de ratas, vectores de tifo murino. *Amblyomma cajennense* desprendida de enfermos y de cadáveres huma-

nos y capturada sobre mulas de casas donde ocurrió la fiebre como un vector natural de fiebre petequial. *Dermacentor nitens, Ornithodorus rudis (venezuelensis)* y *Argas reflexus* como vectores experimentales de fiebre petequial. *Cimex lectularius* recogido de la casa de un febricitante, produjo en curíes la fiebre X indeterminada.

Reservorios de Virus

Hasta hoy solamente está comprobada la rata negra, muy preponderante en Bogotá, *Rattus rattus alexandrinus,* como reservavirus del tifo endémico o murino.

Conservadores del Virus

Está demostrado que las garrapatas caseras, chinches o berrinches en Colombia, *Ornithodorus rudis,* conservan el virus tan largo tiempo como 294 días, en su organismo. Como se sabe, otras garrapatas no colombianas, *Ornithodorus parkeri,* pueden mantener el virus hasta 1083 días después de picar a curíes infectados.

La Reacción de Weil-Felix

Esta valiosa prueba auxiliar del clínico en el diagnóstico del tifo exantemático, se practica rutinariamente en los laboratorios colombianos. En los cuadros se aprecia el valor de tal prueba.

Fijación del Complemento

Por atención de la Dra. Bengtson de Bethesda, se ha practicado en el Instituto de Epidemiología la desviación del complemento. En personas viejas del valle de Ubaté, quedó establecido con tal prueba, como 50 años antes habían sufrido tifo. Han practicado estas comprobaciones en sueros colombianos, el coronel Plotz, Dra. Bengtson y la Army Medical School.

Rickettsias

Se ha encontrado en piojos de cuerpo y de cabeza, capturados en individuos enfermos; en túnica vaginal de hombres fallecidos por tifo; en células de vaginal y peritoneo de curíes y otros animales infectados experimentalmente y en la garrapata *Amblyomma cajennense.* Una serie de microfotografías, ilustran este párrafo.

Distribución Geográfica de las Rickettsias en Colombia

Departamento de *Antioquía*: Abejorral, Andes, Amagá, Armenia, Bolívar, Caramanta, Carmen de V., Carolina, Concepción, Concordia, Copacabana, Cal-

das, Fredonia, Girardota, Igaguí, Jardín, La Ceja, La Unión, Montebello, Medellín, Retiro, Ríonegro, Segovia, Santa Bárbara, Santa Rosa, Sonsón, Sopetrán, Santuario, Támesis, Titiribí, Valparaíso y Venecia. El informante hizo los diagnósticos en Abejorral, Fredonia, y Sopetrán por aislamiento del virus de sangre de pacientes y por suero-aglutinaciones. Los demás son diagnósticos hechos por médicos de la Salubridad de Antioquía, bajo la dirección o revisados por el Dr. Juan Antonio Montoya, Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo.

Atlántico: Baranoa.

Boyacá: Cocuy, Moniquirá, Mongua, Samacá, Sogamoso, Socha, Tunja. En el Cocuy se aisló virus epidémico de sangre de pacientes y de piojos humanos. En Mongua de sangre de órganos de cadáveres humanos. Los demás son diagnósticos clínicos comprobados por la sero-aglutinación.

Bolívar: Arjona, Montería. Allá se trata de un virus parecido al de la fiebre petequial, pero no suficientemente determinado.

Cauca: Puerto Tejada.

Caldas: Aguadas, Aranzazu, Manizales, Neira, Pereira, Pácora, Ríosucio, y Salamina. Toda esa zona fué estudiada por el informador. Parece predominar ahí el tifo exantemático murino, pero hay datos no confirmados experimentalmente del tifo por piojos y garrapatas.

Cundinamarca: Anolaima, Bogotá, Bosa, Carupa, Cógua, Cucunubá, Chaguaní, Facatativá, Fusagasugá, Fúquene, Guatavita, Gachetá, Lenguazaque, Mosquera, Quipile, Sutatausa, Suesca Subachoque, Susa, Simijaca, San Cayetano, Tausa y Ubaté. En la zona fría predomina el tifo exantemático de piojos como puede comprobarse leyendo el cuadro de aislamiento de virus. En las tierras templadas el tifo murino. En las tierras cálidas, como se verá aparte, la fiebre petequial. En Facatativá hay un virus que está en estudio sin determinar.

Nariño: Arboledas, Buesaco, Berruecos, Imues, La Unión, Pasto, Samaniego, Tambo, Túquerres, Guachucal, e Ipiales. Según los estudios del laboratorio de Higiene de Pasto, predomina en esos municipios el tifo exantemático epidémico de piojos. El autor estudió casos en Pasto, Túquerres e Ipiales, pero no determinó los caracteres específicos de la enfermedad.

Santander: Málaga, Concepción, Vélez. No están fijados específicamente los virus.

Tolima: Igabué.

Valle del Cauca: Cartago.

Fiebre Petequial

Hasta ahora se ha localizado en Cundinamarca y Santander, en los siguientes municipios: Nimaima, Quebradanegra, Villeta y Utica de Cundinamarca. Betulia, San Vicente y Zapatoca de Santander. En todas estas poblaciones se ha

aislado el virus, cuyas cepas están protocolizadas en los laboratorios de los Estados Unidos de Norteamérica. Los mapas y los cuadros finales muestran los detalles.

RESUMEN

En 90 municipios de 11 departamentos, se sabe con certeza que existen enfermedades tifo-exantemáticas del grupo tifo y en 7 municipios de 2 departamentos, fiebre petequial.

Número de Casos Comprobados de 1940 a 1945

De Tifo: 2,194 repartidos así:

1940:	2.	1943:	1,319.
1941:	114.	1944:	248.
1942:	125.	1945:	86 hasta Agosto.

De Fiebre Petequial:

Desde 1935: 185.

Mortalidad

La mortalidad global fluctúa en las distintas comarcas. Desde un 2% hasta un 33 % para el tifo. Para la fiebre petequial reconocida, no baja del 96 %.

La Acción del Estado en la Profilaxis

Destaco tres hechos fundamentales: la campaña de nutrición de que es campeón en Colombia el profesor Jorge Bejarano, felizmente hoy Director Nacional de Salubridad; el esfuerzo por mejorar la vivienda campesina por el Instituto de Crédito Agrícola y Territorial y la creación del Instituto de Epidemiología, dedicado especialmente a trabajos de rickettsiasis.

Las directivas de la higiene han promulgado recomendaciones del tenor siguiente: 1) Búsqueda y hospitalización de febricitantes sospechosos. 2) Práctica de la reacción de Weil-Félix a febricitantes con exantema. 3) Establecimiento de centros de limpieza, rasuramiento y despioje de gentes pobres. 4) Lucha contra las pulgas. 5) Imposición de baño, rasuramiento y esterilización de ropas para febricitantes que se hospitalicen. 6) Invitación a los ingenieros arquitectos a prevenir sus construcciones contra crianza de ratas. 7) Uso de trampas y mantenimiento de gatos en las casas.

Publicaciones

El informante ha publicado de 1940 para acá: "Tifo Exantemático en la hoya

del río Cuaca". "Brote de Tifo Negro o Exantemático en Bogotá". "Tifo Murino en Bogotá". "Un tercer foco de Fiebre Petequial en el Hemisferio Americano". "Persistencia del virus de la Fiebre Petequial en Tobia en *Ornithodorus*". Amén del viejo escrito "Tifo Negro o Exantemático" de 1922 y las notas con otros colaboradores sobre hallazgo de la Fiebre Petequial en 1936 y 1937.

Tesis de Grado

Se han patrocinado las siguientes, presentadas a la Facultad de Medicina: "Contribución al estudio de la Patología de la región de Tobia" 1942 por Efraín Logreira Agrelli. "Anotaciones sobre Tifo Exantemático" 1942 por Enrique Gutiérrez. "Contribución al estudio del Tifo Exantemático clásico infantil" 1942 por Santodomingo Guzmán. "Sueroterapia específica del Tifo Exantemático" 1943 por Carlos Castaño Castillo. "Tifo Exantemático en Suesca" 1943 por Carlos J. Jacobo. "Tifo Exantemático en Salamina" 1944 por Hernando Alzate. "Contribución al estudio experimental de las Rickettsias y Toxoplasmasis en Colombia" 1944 por Gabriel Toro.

Resumen y Conclusión

El Tifus en sus varias formas está anchamente difundido en Colombia, así en las comarcas frías como en las regiones templadas y cálidas del territorio. Abundan los ectoparásitos vectores y los reservorios del virus. En algunas comarcas tiene carácter epidémico tanto el tifo transmitido por piojos como el llamado murino. La fiebre petequial rural de las habitaciones campesinas, es una temible dolencia.

Son por tanto las enfermedades tifo-exantemáticas causadas por rickettsias, el problema nosológico de más oscuras perspectivas en Colombia.

Artrópodos de la Región de Tobia Preparados por Cecilia Hernández Mora

Dermacentor nitens
Amblyoma cajennense
Amblyoma maculatum
Boophilus microplus
Ornithodorus rudis
Ornithodorus talaje
Cimex rotundatus

Ectoparásitos de Rattus Capturadas en Bogotá. Determinados por Cecilia Hernández Mora

Leptopsylla segni
Nosopsyllus fasciatus
Xenopsylla cheopis
Polyplax spinulosa. Burmeister Det. Dr. J. Bequaert.
Echinolaelaps echidninus Berless. Det. Dr. J. Bequaert.

Otros Artrópodos Determinados por Cecilia Hernández Mora

Pediculus corporis
Pediculus capitis
Pulex irritans
Argas colombarum.

SUMMARY

The following diseases caused by Rickettsiae exist in Colombia: classic typhus and murine typhus. They were found in 90 municipalities of 11 departaments, the classic variety being more frequent in the municipalities of the cold zone and murine variety in the hot regions of the country.

The vector for the classic variety is bodylouse and for murine variety are *Lep topsylla segnis, Nosopsylla fasciata* and *Xenopsylla cheopis.* The wild rat *Rattus alexandrinus* is considered to be the reservoir of the latter variety.

The number of cases reported from 1940 to 1945 is 2,194 with a mortality which fluctuates from 2% to 33% according to the region.

24 strains of the classic typhus have been isolated from human blood, lice and the vaginalis tunic of cadavers: and 16 of murine typhus from human blood, brains of rats, rat fleas and human lice.

Petechial fever is observed in the valleys of Tobia and Zapatoca, embracing 7 municipalities of 2 departaments. These places are characterized by a hot climate and an abundance of ticks.

The vectors are the *Amblyomma cajennense* and possibly although this is verified *Dermancentor nitens.* The *Ornithodorus rudis* conserves the virus for a period of time not less than 294 days.

The number of cases registered since 1935 is 185 with a 96% mortality.

7 strains of this virus have been isolated, either from human blood or triturated parts of *Amblyomma cajennense.* These straims behave in a manner identical to those of Rocky Mountain Spotted Fever.

In addition of the varieties of rickettsia already indicated and obtained from human blood, two others varieties have been isolated from *Cimex lectularius* and from human lice, which, in the animals used for the experimentation, show the following particularities: the first, a mixed between the classic and murine typhus and the second, a type similar to petechial fever, but of a mild character. 11 strains of the first and 5 of the second have been isolated.

CUADRO Nº 1.—VIRUS AISLADOS DE ENFERMEDADES TIFO-EXANTEMATICAS EN COLOMBIA

Nº de orden	Fecha de inoculación	Material original	Fuente de infección	Procedencia	RESULTADO					Observaciones
					TIFO EXANTEMATICO			Fiebre petequial	Rickettsiasis indeterminadas	
					Epidémico	Murino	Indeterminado			
1	IX-19/40	Sangre	J. A. G.	Tobia				+		Enviados al Dr. Parker en garrapatas a Hamilton
2	I-27/41	Sangre	P. L.	Tobia				+		
3	I-27/41	A. cajennense	P. L.	Tobia				+		
4	VII-7/41	Sangre	T. T.	Bogotá	+					
5	VII-17/41	Piojos	F. S.	Bogotá			+			
6	VII-18/41	Piojos	M. I. P.	Bogotá	+					
7	VIII-13/41	Piojos	F. D.	Bogotá			+			
8	VIII-18/41	Piojos	A. C.	Bogotá			+			
9	X-31/41	Sangre	C. Z.	Bogotá		+				
10	X-8/41	Sangre	J. S.	Mongua (*)						Enviado en curies a Snyder a Nueva York
11	X-11/41	Túnica vag.cadáver	J. S.	Mongua (*)	+					
12	X-20/41	Ratas de la casa	C. Z.	Bogotá	+	+				
13	X-21/41	Pulgas de ratas	C. Z.	Bogotá		+				
14	XI-8/41	Sangre	J. R.	Bogotá			+			Enviado en curies a Dyer
15	I-28/42	Sangre	A. U.	Bogotá	+					
16	I-29/42	Sangre	T. A.	Zapatoca				+		Enviado en curies a Dyer a Washington
17	I-29/42	Sangre	M. R.	Betulia				+		
18	III-4/42	Sangre	J. M. G.	Aguadas			+			
19	III-4/42	Sangre	R. A.	Aguadas			+			
20	III-17/42	A. Cajennense	E. G.	Betulia				+		
21	III-21/42	Sangre	O. B.	Aguadas			+			
22	IV-1/42	Sangre	L. A. Ch.	Ríosucio			+			
23	IV-1/42	Sangre	B. G.	Ríosucio			+			
24	IV-30/42	Sangre	V. M.	Bogotá			+			
25	V-4/42	Sangre	N. S.	Cocuy	+					
26	V-4/42	Piojos	N. S.	Cocuy	+					
27	V-4/42	Piojos	A. S.	Cocuy	+					
28	V-4/42	Piojos	G. D.	Cocuy	+					
29	VII-11/42	Pulgas de ratas	Rat. salv. Escuela Enf.	Bogotá		+				
30	VII-17/42	Organos 5 ratas	Esc. de Enf.	Bogotá		+				
31	VII-17/42	Trit. 60 pulgas rat.	Esc. de Enf.	Bogotá		+				
32	X-3/42	Piojos	J. G., L. V. y A. T.	Ubaté	+					Enviados a Macchiavello en curies a Guayaquil
33	X-8/42	Sangre citratada	J. G. (Lenguazaque)	Ubaté (*)	+	+				
34	X-16/42	Cerebr. 2 rat. salv.	Esc. de Enf.	Bogotá		+				
35	XII-24/42	Sangre	J. de Z.	Bogotá			+			

(*) Caracteres mixtos.

CUADRO Nº 1 — *(Continuación)*

No. de orden	Fecha de inoculación	Material original	Fuentes de infección	Procedencia	RESULTADO					Observaciones
					TIFO EXANTEMATICO			Fiebre petequial	Rickettsiasis indeterminadas	
					Epidémico	Murino	Indeterminado			
36	I-18/43	Sangre citratada	L. S.	Fredonia					+	Macchiavello en curies
37	1-24/43	10 P. humanus	T. G. y E. R.	Suesca		+				
38	II-9/43	Sangre citratada	M. V. G.	Suesca		+				
39	II-11/43	10 P. humanus	J.M.P.,J.G. y M.V.G.	Suesca		+				
40	II-26/43	Sangre	E. R.	Bogotá		+				
41	III-3/43	38 piojos	5 enf. de El Banco	Suesca		+				
42	III-3/43	Sangre	E. M.	Bogotá	+					
43	III-13/43	Sangre	C. T.	Málaga	+					
44	IV-13/43	Sangre	M. A. V.	Bogotá	+					
45	IV-13/43	Sangre	M. A. V.	Bogotá	+					
46	IV-26/43	15 P. humanus	M. M. Sietetrojes	Mosquera	+					
47	IV-30/43	Sangre	V. M.	Bogotá	+					
48	V-3/43	15 P. humanus	F. M. Sietetrojes	Mosquera	+					
49	V-3/43	390 P. humanus	A. M. Sietetrojes	Mosquera	+					Enviado en curies a Dyer a Washington
50	V-5/43	17 cimex	F. Q.	San V. Chucurí					+	
51	VI-19/43	Sangre	A. S.	Bogotá	+					
52	VIII-16/43	Sangre	C. G. Z.	Bogotá	+					
53	VIII-19/43	Emulsión cerebro 6 Rattus rattus	Cárcel Modelo.	Bogotá		+				
54	VIII-19/43	2 N. fasciatus	Rattus rattus Cárcel Modelo	Bogotá		+				
55	VIII-20-43	Sangre	C. G. Z.	Bogotá	+					
56	VIII-28/43	98 P. humanus	Presos cárcel modelo.	Bogotá	+					
57	IX-9/43	21. L. segnis	Rat. Almacén Herrera	Bogotá						
58	X-15/43	4 X. cheopis	Ratas Cárcel Modelo	Bogotá						
59	XII-22/43	Sangre citratada	C. D.	Facatativá					+	
60	XII-22/43	Triturado de 4 P. humanus.	C. P. y C. D.	Facatativá					+	
61	I-4/44	Sangre citratada	P. D.	Bogotá	+					
62	I-27/44	Tritura de 10 P. humanus	C. P.	Facatativá					+	Enviado a Parker y a Plotz en O. rudis a Hamilton y Washington
63	V-8/44	Picadura A. cajennense	Carrap. Arjona	Arjona					+ (1)	
64	VII-2/44	Sangre	F. S.	Villeta, Bagazal				+ (2)		

(1) Al parecer petequial.
(2) Virus enviados en O. rudis a Parker y a Plotz. a Hamilton y Washington.

CUADRO Nº 2.—DISTRIBUCION DEL TIFO EXANTEMATICO EN COLOMBIA

Nº de orden	Departamento	Municipio	Altura sobre el nivel del mar	Temperatura media	Población	COMPROBACION				
						Virus aislados de sangre	Virus aislados de piojos	Virus aislados de pulgas	Sueroaglutinaciones OX19	Observaciones
1	Antioquia	Abejorral	2.186	17	27.568	+ +			+	
2	,,	Andes	1.357	21	27.534					
3	,,	Amagá	1.392	21	11.033					+ S. de A.
4	,,	Armenia	1.838	19	6.918			+		+
5	,,	Bolívar	1.230	20	16.286					+
6	,,	Caramanta	2.121	17	8.666					+
7	,,	Carmen de V.	2.205	17	14.151					+
8	,,	Carolina	1.835	16	7.605					+
9	,,	Concepción	1.847	20	4.633					+
10	,,	Concordia	2.032	22	13.773					+
11	,,	Copacabana	1.454	21	7.639					+
12	,,	Caldas	1.797	19	8.626					+
13	,,	Fredonia	1.859	20	26.149	+			+	
14	,,	Giradota	1.468	21	8.884					+
15	,,	Itagui	1.525	21	6.659					+
16	,,	Jardín	1.805	19	10.243					+
17	,,	La Ceja	2.180	18	10.115					+
18	,,	La Unión	2.200	17	4.304					+
19	,,	Montebello	1.800	16	7.887					+
20	,,	Medellín	1.805	19	168.266					+
21	,,	Retiro	2.225	16	6.102					+
22	,,	Ríonegro	2.120	18	17.845					+
23	,,	Segovia	900	24	6.945				+	
24	,,	Santa Bárbara	1.837	20	17.352					+
25	,,	Santa Rosa	2.640	15	21.227					+
26	,,	Sonson	2.530	14	33.614					+
27	,,	Sopetrán	850	25	12.223				+	
28	,,	Santuario	2.150	17	11.035					+
29	,,	Támesis	1.638	21	17.898					+
30	,,	Titiribí	1.552	21	14.473					+
31	,,	Valparaíso	1.374	21	7.070					+

CUADRO Nº 2 — (*Continuación*)

Nº de orden	Departamento	Municipio	Altura sobre el nivel del mar	Temperatura media	Población	COMPROBACION				
						Virus aislados de sangre	Virus aislados de piojos	Virus aislados de pulgas	Sueroaglutinaciones OX19	Observaciones
32	„	Venecia	1.880	20	11.132					+
33	Atlántico	Baranoa	100	27	8.705					Rick, indet.
34	Boyacá	Cocuy	2.749	14	10.690	+	+		+	
35	„	Moniquirá	1.764	19	15.444				+	
36	„	Mongua	2.980	11	4.999	+			+	+ Autopsia
37	„	Samacá	2.375	15	6.660				+	
38	Boyaca	Sogamoso	2.570	17	21.679				+	
39	„	Socha	2.731	15	6.898				+	
40	„	Tunja	2.820	14	20.246				+	
41	Bolívar	Arjona	106	27	14.850					Virus indet.
42	„	Montería	20	28	74.192					Rick. indet.
43	Cauca	Puerto Tejada	1.000	26	9.346				+	
44	Caldas	Aguadas	2.214	18	29.494	+			+	
45	„	Aranzazu	1.964	18	13.997				+	
46	„	Manizales	2.153	16	86.027				+	Desv. com-
47	„	Neira	2.025	19	19.470				+	plemento
48	„	Pereira	1.467	21	60.492				+	
49	„	Pácora	1.849	21	20.071				+	
50	„	Ríosucio	1.813	17	27.684	+			+	Desv. com-
51	„	Salamina	1.892	20	26.481				+	plemento
52	Cundinamarca	Anolaima	1.726	26	20.857				+	
53	„	Bogotá	2.640	15	330.312	+	+	+	+	D. C. y autop
54	„	Bosa	2.584	13	4.531				+	
55	„	Carupa	2.964	12	9.306				+	
56	„	Cógua	2.675	14	4.821				+	
57	„	Cucunubá	2.590	15	4.849				+	
58	„	Chaguaní	1.200	24	5.241				+	
59	„	Facatativá	2.614	13	13.686		+		+	
60	„	Fusagasugá	1.746	20	26.713				+	
61	„	Fúquene	2.426	14	4.115				+	
62	„	Guatavita	2.616	13	5.269				+	

CUADRO Nº 2 — (*Continuación*)

Nº de orden.	Departamento	Municipio	Altura sobre el nivel del mar	Temperatura media.	Población	COMPROBACION				
						Virus aislados de sangre	Virus aislados de piojos	Virus aislados de pulgas.	Sueroaglutinaciones OX19	Observaciones
63	"	Gachetá	1.796	20	15.055				+	
64	"	Lenguazaque	2.603	13	4.115	+	+		+	
65	"	Mosquera	2.580	13	3.801		+		+	
66	"	Quipile	1.310	20	11.374				+	
67	"	Sutatausa	2.754	12	2.178				+	
68	"	Suesca	2.235	14	6.705	+	+		+	
69	"	Subachoque	2.185	13	6.942				+	
70	"	Susa	2.567	13	5.113		+		+	
71	"	Simijaca	2.590	13	4.634				+	
72	"	San Cayetano	2.208	17	7.157				+	
73	"	Tausa	3.040	12	3.828	+	+		+	
74	"	Ubaté	2.613	13	9.925		+		+	
75	Nariño	Arboledas			8.444					L. H. P.
76	"	Buesaco	2.020	18	9.346					L. H. P.
77	"	Berruecos	2.225	13						L. H. P.
78	"	Imues			4.411					L. H. P.
79	"	La Unión	1.745	22	14.018					L. H. P.
80	"	Pasto	2.594	14	49.694					L. H. P.
81	"	Samaniego	1.535	21	13.177					L. H. P.
82	"	Tambo	3.410	13	12.872					L. H. P.
83	"	Túquerres	4.104	10	20.235				+	
84	"	Guachucal	3.132	12	7.708					L. H. P.
85	"	Ipiales	2.890	12	24.534				+	
86	Santander	Málaga	2.237	17	11.733				+	
87	"	Concepción	1.285	19	7.621				+	
88	"	Vélez	2.170	18	10.769				+	
89	Tolima	Ibagué	1.250	22	61.447				+	
90	Valle del Cauca	Cartago	942	24	21.916				+	

Convenciones: S. A. = Datos de la Sanidad de Antioquia.
L. H. P. = Datos del Laboratorio de Higiene de Pasto.

EPIDEMIOLOGIA DEL TIFO EXANTEMATICO EN CHILE

EUGENIO SUÁREZ H.
Director del Instituto Bacteriológico de Chile
CHILE

El tifo exantemático constituye un serio problema sanitario para Chile. En efecto, periódicamente se presentan epidemias de considerable extensión que han seguido inevitablemente a las graves crisis económicas que han afectado al país y que han bajado, momentáneamente, el standard higiénico de sus habitantes.

La enfermedad parece existir en el país desde hace mucho, pues ya en el siglo pasado se señalan epidemias en los años 1866, 1880 y 1892, que correspondieron a crisis económicas derivadas de situaciones internacionales y políticas graves. Pudiera objetarse la identificación de estas epidemias con el tifo exantemático, pero, positivamente sabemos que la denominación de Tabardillo, nombre vulgar del tifo exantemático, se aplicaba entonces a esos cuadros.

A partir del año 1919 el diagnóstico del tifo exantemático se coloca sobre bases precisas, con la introducción de la reacción de Weil-Félix y la inoculación de sangre de enfermos en cobayos, según el método de Nicolle.

Por lo tanto, a partir de esa fecha, es posible contar con datos estadísticos adecuados que permiten seguir la marcha epidemiológica del tifo exantemático en Chile.

En la tabla I se presentan el total de casos y defunciones por tifo exantemático en nuestro país desde 1919 a 1944 inclusive y en el gráfico N° I se han proyectado las tasas respectivas por 100 000 habitantes.

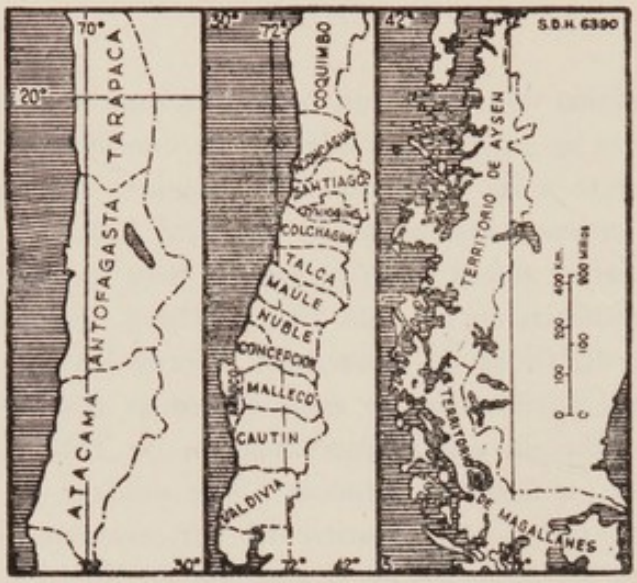
En este lapso fueron denunciados a las autoridades sanitarias 84 400 casos y 18 441 defunciones (letalidad 20,6%) lo que da una idea de la magnitud de este problema en Chile.

En el lapso que abarca la tabla I quedan comprendidas las últimas epidemias: la de los años 1919 a 1924 con 38 420 casos y 7 713 defunciones y la de los años 1933 a 1937 con 42 847 casos y 9 415 defunciones. Quedan comprendidos también, los dos períodos interepidémicos de 1925 a 1932 y el de 1938 adelante, que se caracterizan por un número bajo y estable de casos (inferior a 1,000).

Consideramos especialmente la fisonomía epidémica chilena a contar del comienzo de la epidemia de 1933, pues los estudios experimentales que se han hecho desde entonces, toman ya en cuenta las dos formas de tifo, individualizadas sólo, desde 1928, por los trabajos de Maxcy y Mooser.

Algunas cifras estadísticas globales para este período permiten sacar ciertas conclusiones significativas.

En la tabla Nº 2 se encuentra la distribución de los casos por sexo desde 1937 a 1944. El mayor número de casos observados entre los hombres es estadísticamente significativo (x = 15,2) lo que se explica por la mayor facilidad que tiene el hombre, por sus hábitos de vida, de ponerse en contacto con la infección. La



Mapa de la República de Chile.

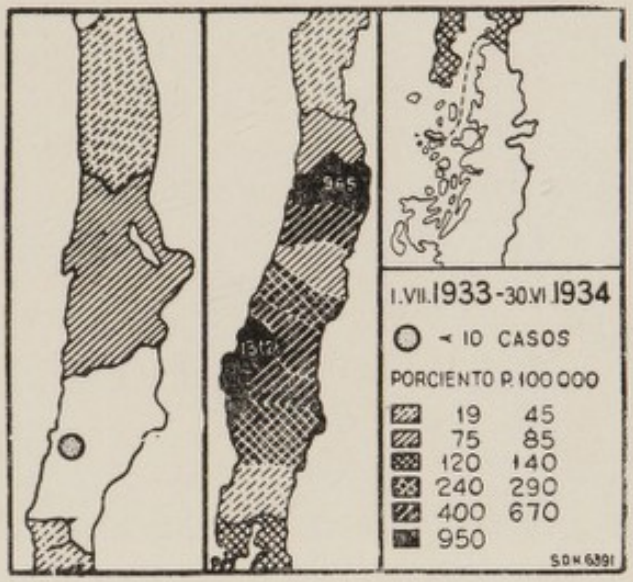
mortalidad en relación con el sexo, es también mayor en el hombre (19,5 %) que en la mujer (16,3 %). Esta diferencia es igualmente significativa (x = 3,7).

En la tabla Nº 3 aparece la distribución por edades de los casos y defunciones entre 1937 a 1944. Las tasas específicas por 100,000 habitantes se presentan en el gráfico Nº 2. Como es de esperarlo, la mayor frecuencia se encuentra en las edades medias de la vida y la mayor mortalidad en las edades avanzadas.

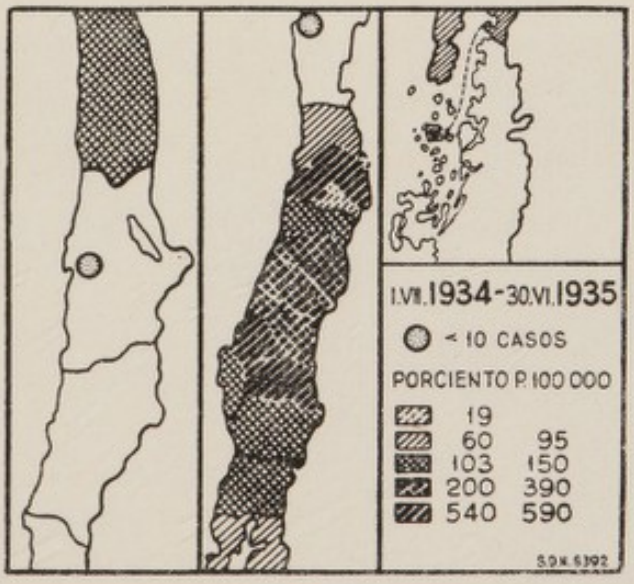
En la tabla Nº 4, se estudia la distribución geográfica del tifo exantemático en nuestro país y los promedios de las tasas para el período 1932 a 1944 se han proyectado en el mapa que se acompaña. Las tasas más altas corresponden a Santiago y a algunas provincias australes. (Ñuble, Arauco y Bío-Bío). Todas estas provincias tienen una población obrera concentrada que vive en condiciones higiénicas deficientes.

En la tabla Nº 5 se ha calculado el promedio de las tasas de morbilidad y mor-

talidad por 100,000 habitantes, por períodos de cuatro semanas, y estas cifras han sido proyectadas en el gráfico N° 4. Se observa que el tifo alcanza su punto más bajo en el cuarto período para subir gradualmente, alcanzando su máximo en el duodécimo período.

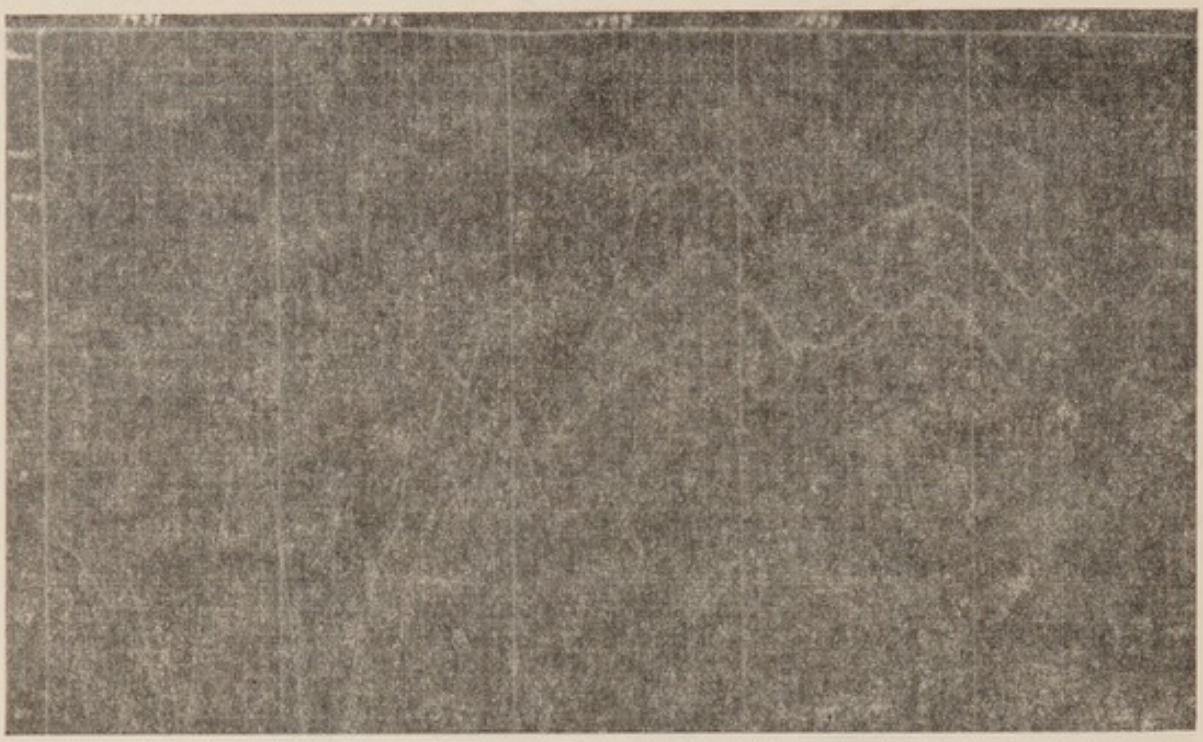


Distribución del tifo en Chile, de 1933 a 1934.

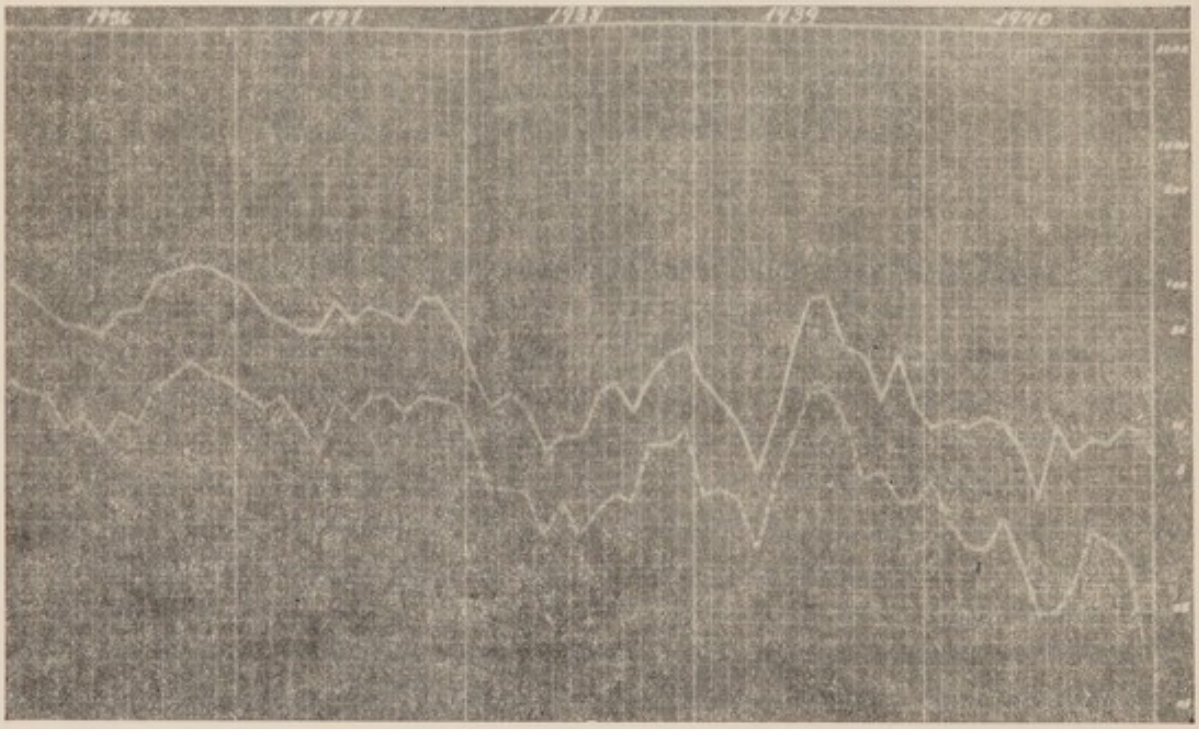


Distribución del tifo en Chile, de 1934 a 1935.

Desde 1932 hasta la fecha, se ha llevado a cabo ininterrumpidamente el estudio experimental de esta enfermedad en el Instituto Bacteriológico de Chile. Los resultados obtenidos se expondrán cronológicamente para compararlos con los aspectos epidemiológicos y clínicos correspondientes.

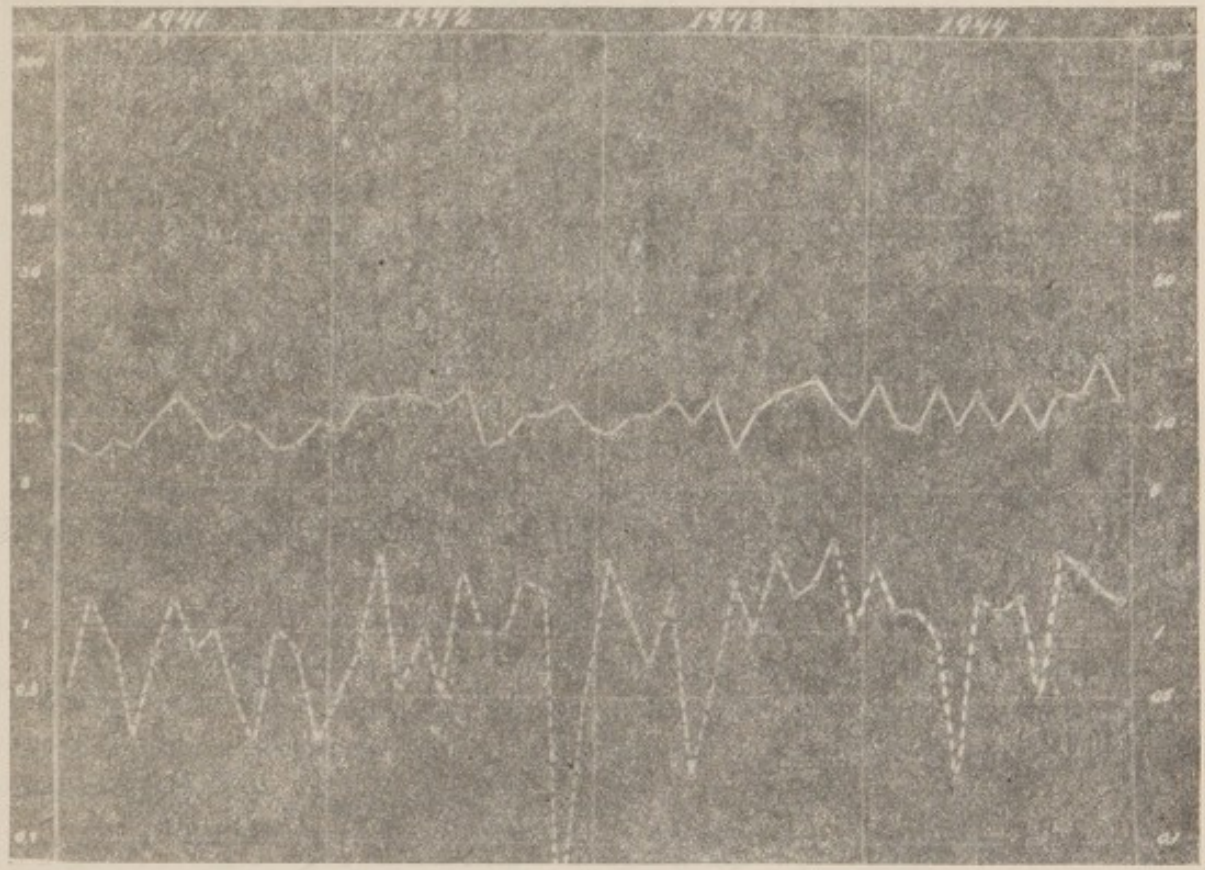


Chile. Tifo exantemático. Tasas de morbilidad y mortalidad estacional por 100,000 habitantes calculadas en coeficientes anuales. 1931-1935.



Chile. Tifo exantemático. Tasas de morbilidad y mortalidad estacional por 100,000 habitantes calculadas en coeficientes anuales. 1936-1940.

Durante los años 1933 y 1934, máxima intensidad de la epidemia, se aislaron en Santiago directamente en cobayo, a partir de piojos y sangre de enfermos numerosas cepas de virus. Estas cepas eran semejantes en cuanto a los caracteres de la enfermedad experimental en cobayos y ratas. Se clasificaron como *Rickettsia prowazeki, var. prowazeki* (virus epidémico, histórico o humano) de acuerdo con el criterio clásico existente en esa época. Este criterio se refiere a la enfermedad

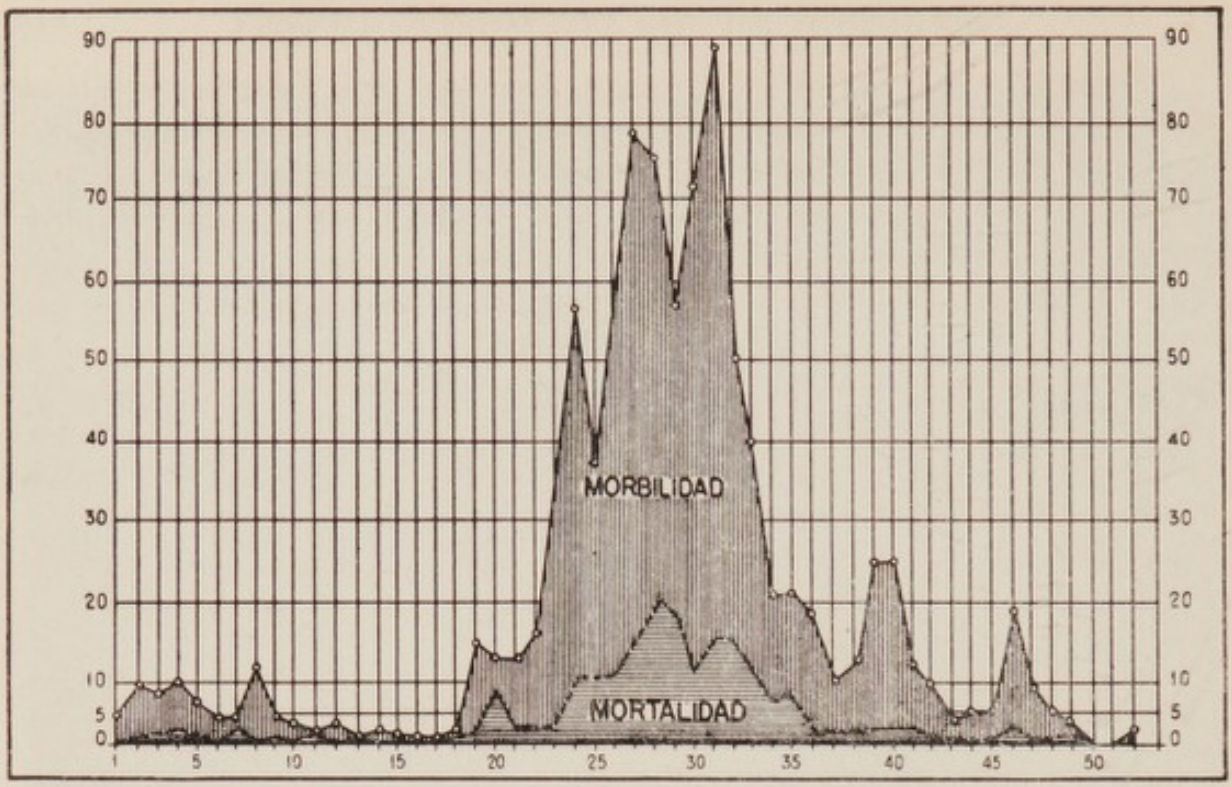


Chile. Tifo exantemático. Tasas de morbilidad y mortalidad estacional por 100,000 habitantes calculadas en coeficientes anuales. 1941-1944.

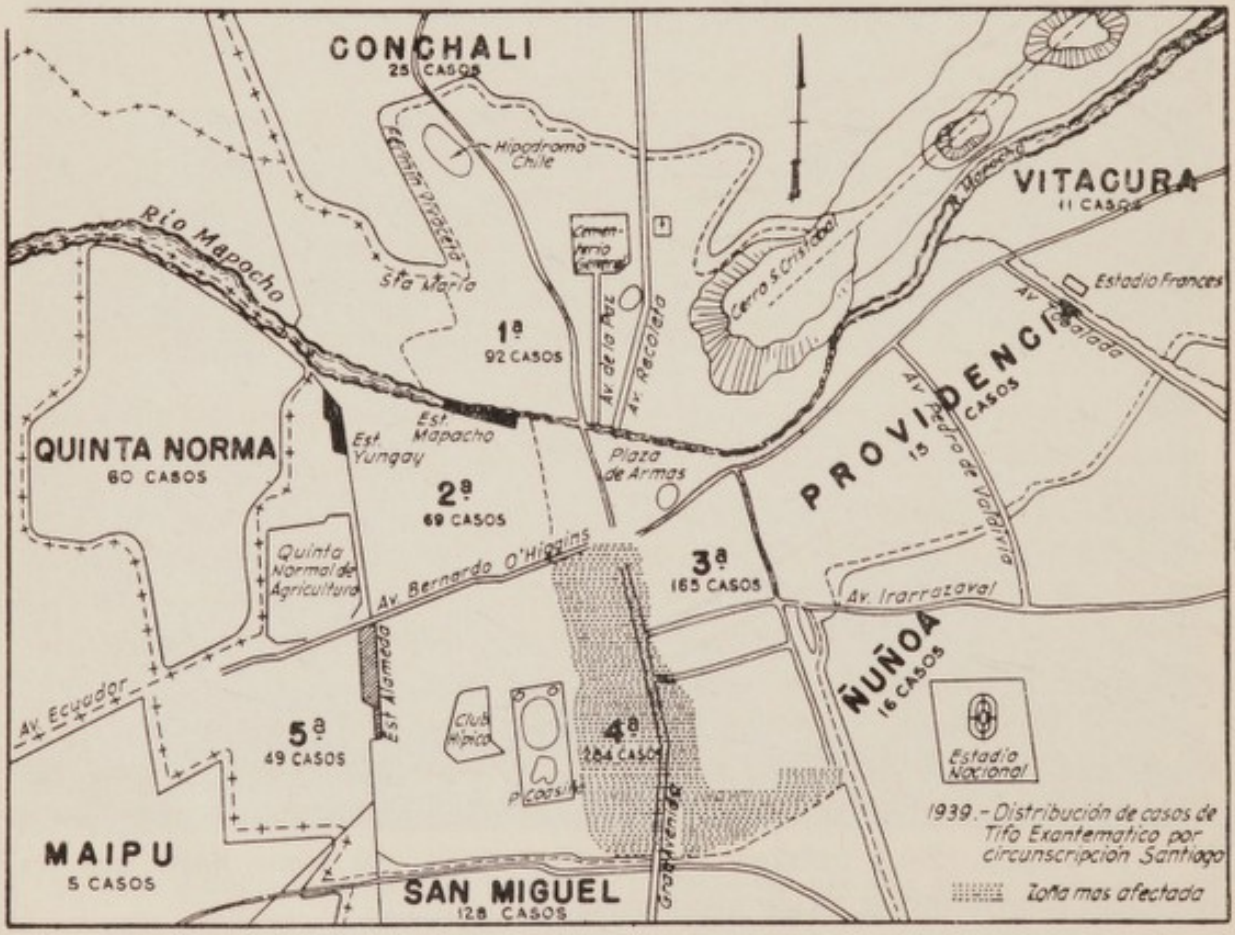
experimental del cobayo y toma en cuenta principalmente los caracteres siguientes: curva térmica característica, lesiones histológicas típicas en el cerebro y frecuencia de la reacción escrotal.

Estas cepas manifestaron, desde su aislamiento, una gran adaptación al cobayo y pudieron ser mantenidas sin dificultad durante años.

En 1932, Contreras M. y Macchiavello A. señalaron la presencia de virus murino por primera vez en el país. La localidad en que hicieron estos hallazgos fué Antofagasta, situada en la región Norte y que no fué afectada por la epidemia de 1933 a 1937. Estos hallazgos no tienen conexión, por consiguiente, con los resultados experimentales recién mencionados.



Tifo exantemático. Provincia de Santiago. 1939.



En contraste, la investigación de cepas dió un resultado diferente durante los años 1935 a 1937 (fin de epidemia). A pesar del mayor dominio de la técnica y del empleo de varios artificios que en manos de otros investigadores se habían mostrado eficaces, no fué posible aislar cepas de virus en cobayos inoculados directamente con sangre, no se reproducía en los pasajes posteriores.

Interpretamos estos resultados negativos de fin de epidemia, en contraste con los obtenidos al comienzo de ella, como evidencia de la atenuación del virus en el curso de la epidemia.

Los hallazgos experimentales que condujeron a la identificación del agente casual de la epidemia de 1933 a 1937 con un virus de tipo histórico están enteramente de acuerdo con los datos epidemiológicos y clínicos que presentó el tifo en este período. En efecto, la extensión de la epidemia, la morbilidad y la mortalidad y gravedad clínica coinciden con las presentadas por el tifo histórico en otros países.

En el período posterior a 1938, que corresponde a un período no epidémico, los hallazgos y resultados experimentales toman un nuevo aspecto.

Junto a cepas semejantes a las obtenidas en los años 1935 a 1937 y que fueron consideradas cepas históricas atenuadas, ha sido posible aislar, de sangre de enfermos, cepas de carácter orquítico, perfectamente estables en los animales de laboratorio. Estas cepas tienen todos los caracteres de los virus murinos típicos y como tales, han sido catalogadas después de un estudio cuidadoso. Cepas de esta clase han sido aisladas en dos localidades del país (Santiago y Valdivia).

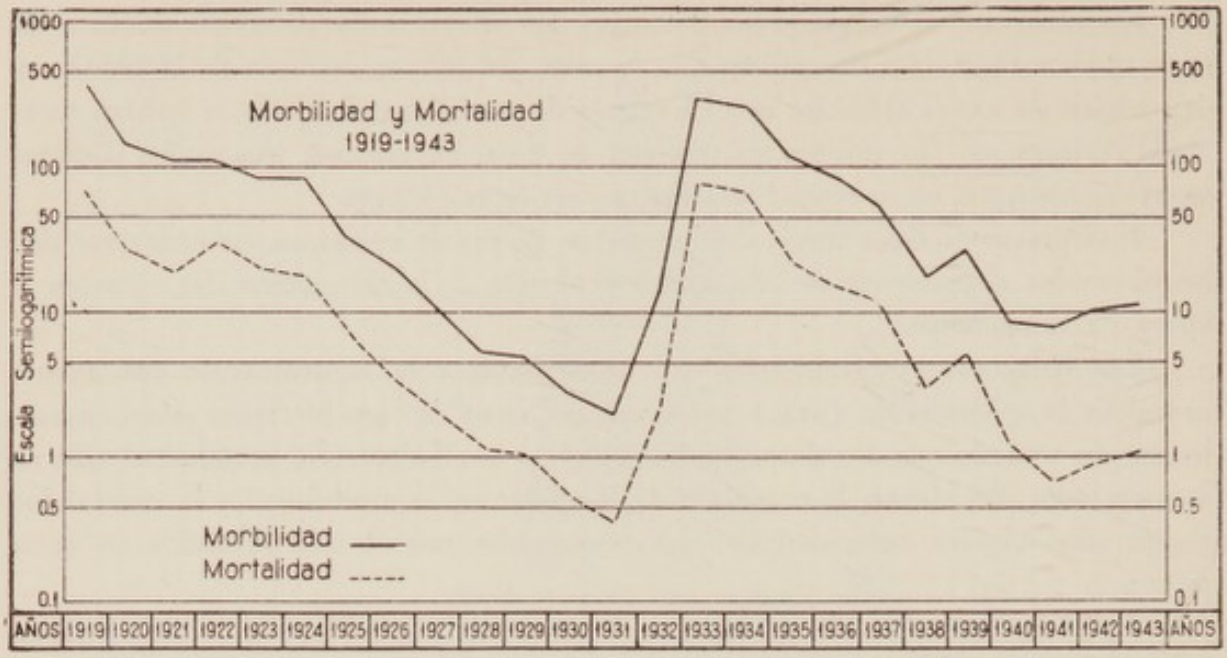
Simultáneamente, se ha llevado a cabo una investigación acerca de la presencia de virus tífico en ratas. Hallazgos positivos se obtuvieron en dos localidades (Antofagasta y Valparaíso) que corresponden a puertos marítimos con gran población murina.

La frecuencia de ratas infectadas fué de dos por ciento para Valparaíso y de 10 % para Antofagasta.

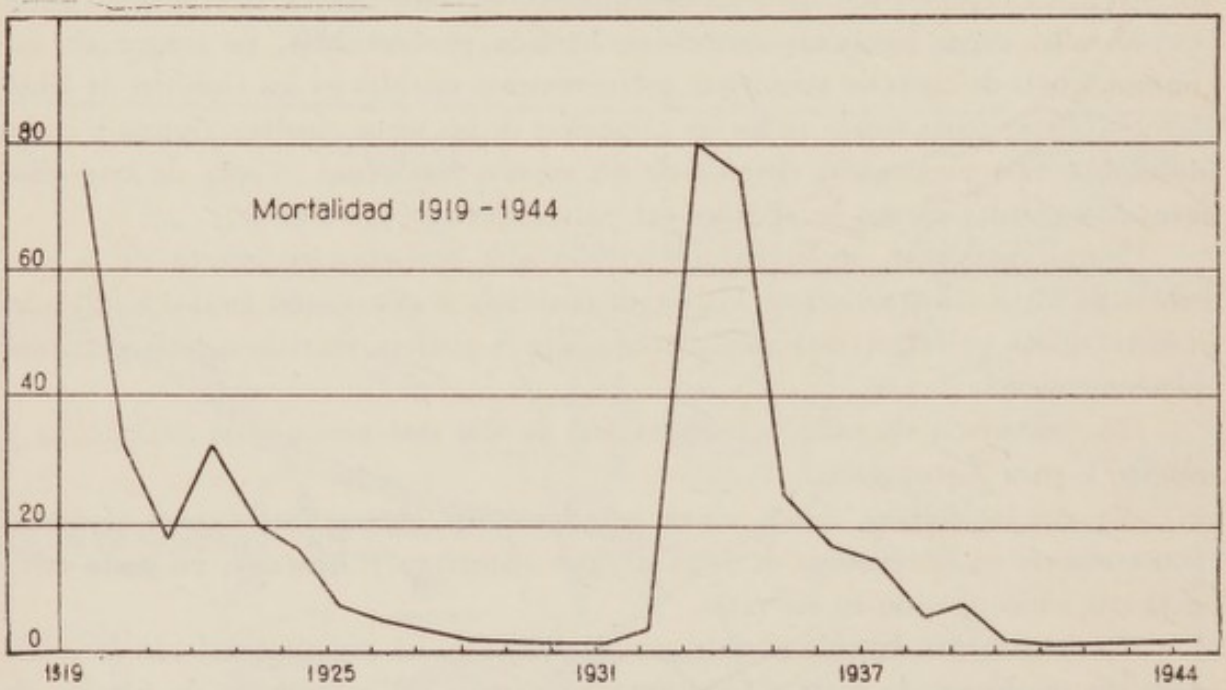
En dos localidades, donde viven grandes masas obreras que fueron afectadas intensamente en la epidemia de 1933 a 1937 (Santiago y Arauco), no pudo comprobarse virus murino en las ratas.

Recientemente, ha sido posible completar el estudio experimental con la investigación serológica de suero de enfermo por medio de la reacción de fijación de complemento. Los resultados indican también la existencia de los dos tipos de virus durante el período actual.

De acuerdo con estos datos experimentales, por lo tanto, los casos registrados por las estadísticas en el presente período no epidémico pertenecen a las dos variedades de tifo y serían producidos por cepas atenuadas de virus histórico o por cepas típicas de virus murino. Los datos que aporta la clínica y la epidemiología están acordes con esta afirmación.



Escala semilogarítmica.



Chile. Tifo exantemático. Tasas por 100,000 habitantes.

El aspecto clínico señala un definido contraste entre los enfermos de este período y los que presentaban en la fase epidémica de 1933 a 1937. La fisonomía clínica del tifo exantemático se ha modificado en el sentido de una mayor benignidad. Se destaca la evolución más corta, la menor intensidad de la curva febril, el compromiso menos frecuente del sistema nervioso, en lo que a signos objetivos y subjetivos se refiere, el exantema menos marcado y a menudo ausente, la ausencia

de complicaciones vasculares (endocarditis, gangrenas) y la escasa comprobación de aquellas complicaciones que derivan de lesiones del sistema nervioso y del aparato respiratorio: la evolución en conjunto es sin incidentes.

La mortalidad en este período ha sido de 11,3 % mientras que la del período epidémico de 1933 a 1937 fué de 22 %, diferencia estadísticamente significativa.

También se pueden señalar diferencias en la distribución estacional durante los dos períodos.

En la tabla Nº 6 y en el gráfico Nº 5 aparecen los promedios por períodos de cuatro semanas de los años no epidémicos. Vemos que la curva se estaciona durante los meses de invierno para ascender gradualmente a fines de primavera y comienzos de verano. En los años epidémicos, en cambio (tabla Nº 7 y gráfico Nº 6) se observa que la curva que alcanza su mínimo en el cuarto período, asciende rápidamente encontrándose en pleno desarrollo a fines de invierno y comienzo de primavera, para alcanzar su mínimo a principios del verano.

Por lo tanto, la curva de distribución estacional se desplaza, en el período no epidémico, hacia los meses de verano, hecho que ponemos en relación con una mayor frecuencia relativa del tifo murino durante este período.

Otro aspecto interesante en la epidemiología de este período se refiere a la conexión de los casos de tifo entre sí.

Un cierto número de casos se presentan aisladamente sin propagación a los individuos que viven en su vecindad inmediata. Hay otros, en cambio, que se agrupan en pequeños brotes con intenso contagio interfamiliar.

La magnitud y los caracteres de estos brotes que aparecen de tiempo en tiempo a lo largo del país, dependen de las condiciones higiénicas particulares del conglomerado humano en que se producen. Se puede caracterizar brevemente el aspecto epidemiológico actual de Chile en la forma siguiente:

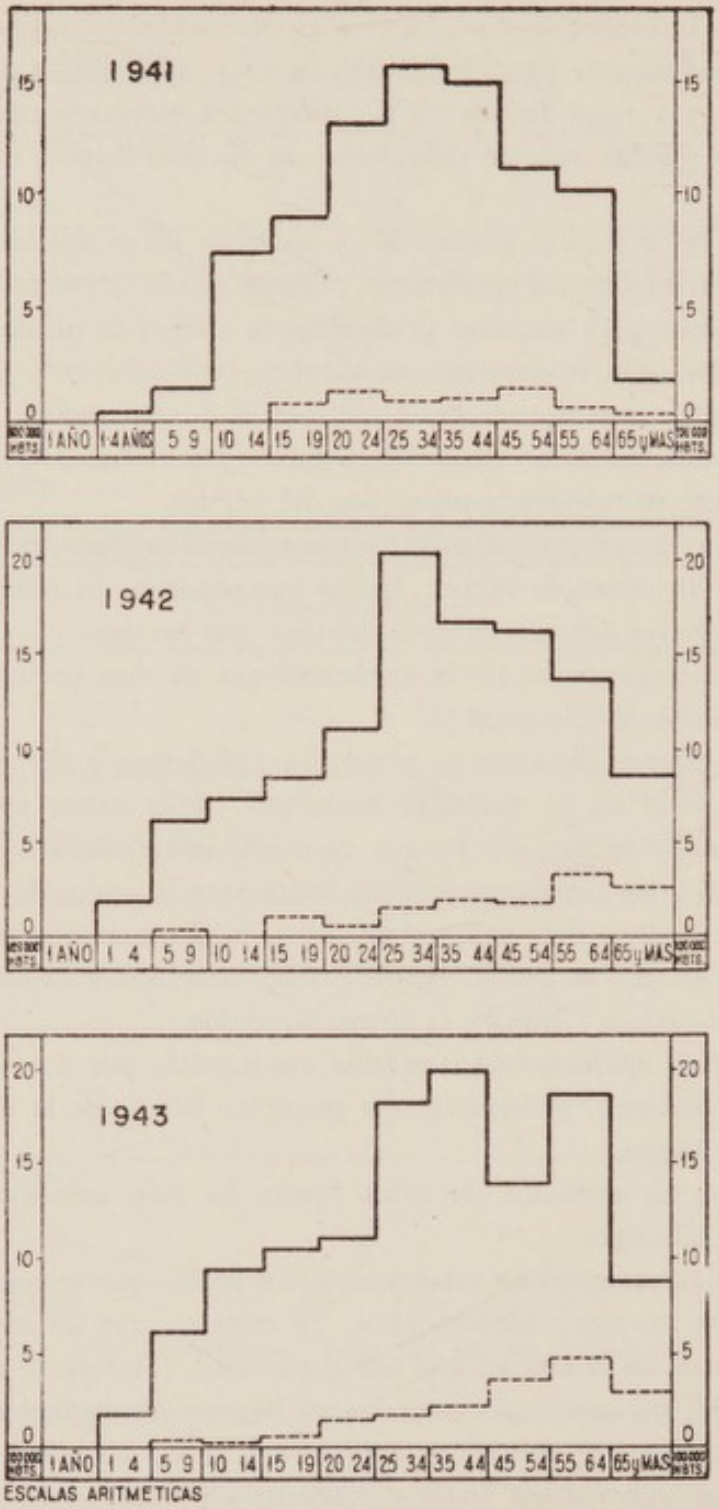
Hay un fondo epidemiológico estable constituído por casos de tifo murino, sobre el cual se destacan, periódicamente pequeños brotes de la variedad histórica, transmitidos por piojos.

El mecanismo de conexión de estos brotes ha sido estudiado detenidamente en la ciudad de Santiago.

Ha llamado la atención en esta ciudad, un hecho que se repite en forma casi constante durante los cinco últimos años. Se trata de que los brotes mencionados aparecen en sectores de la ciudad que han presentado casos de tifo esporádicamente desde 1939. Estos sectores están situados en barrios superpoblados y con un alto índice de parasitación por piojos.

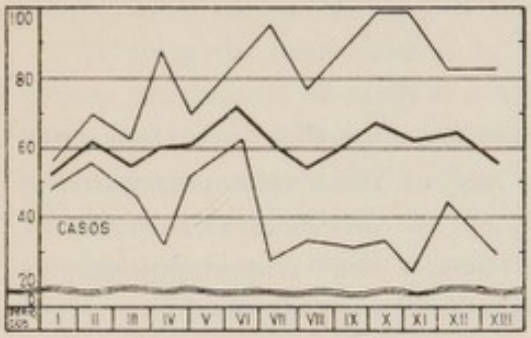
Estos sectores representan focos permanentes y estables de tifo exantemático y en un estudio más detenido, se ha visto que corresponden, en muchos casos, a ubicaciones precisas de casas y aun piezas. (Plano 1, 2 y 3.)

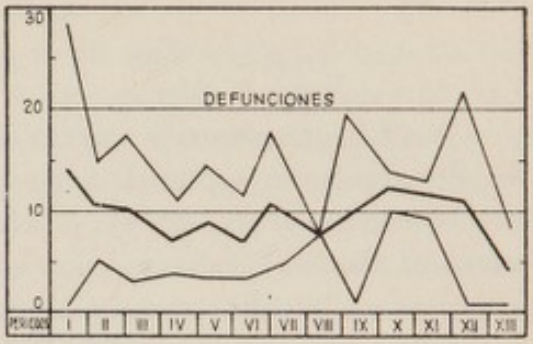
Durante el año 1943 de 82 casos denunciados a las autoridades sanitarias 46,



Chile. Morbilidad y mortalidad por tifo. Tasas por 100,000 h. de cada grupo de edad indicado.

TIFO EXANTEMATICO



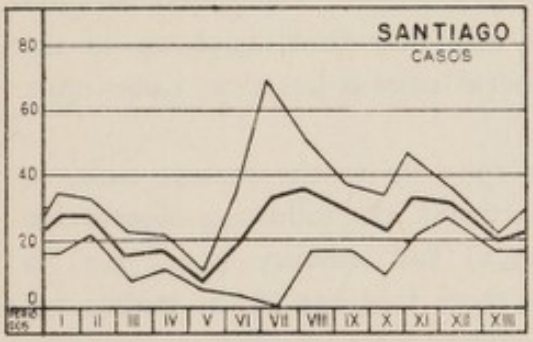


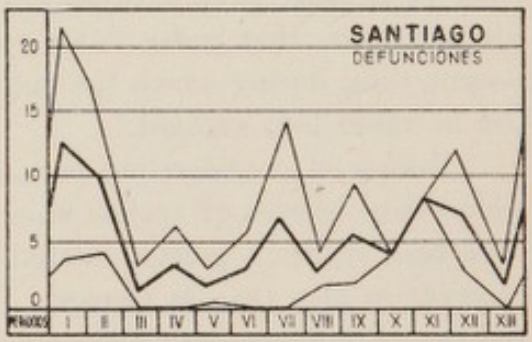
REPUBLICA DE CHILE

EXPECTATIVAS

1944

PROMEDIOS 1939-1943

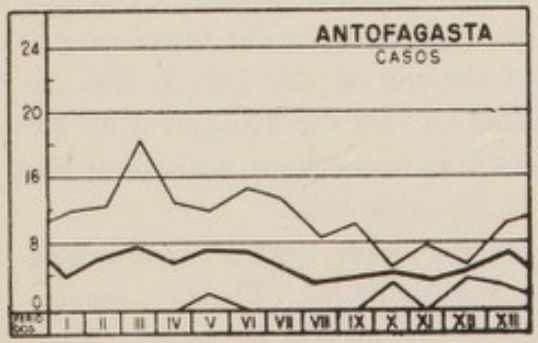


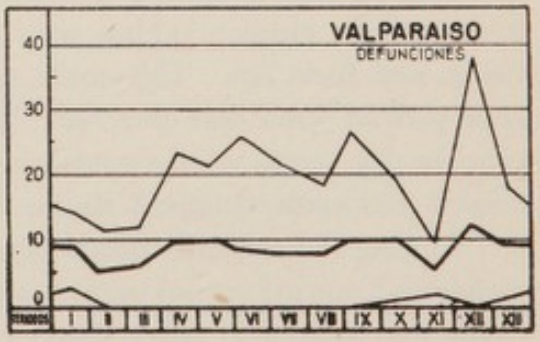


PROVINCIAS.-

EXPECTATIVAS - 1944

PROMEDIOS 1939 - 1943





o sea 57 %, fueron observados en estos focos permanentes. La población en estos sectores se renueva con relativa frecuencia y la mantención del virus parece hacerse, por lo tanto, probablemente por intermedio de piojo y deyecciones virulentas secas.

SUMMARY

In Chile exanthematic typhus has been recognized clinically since 1866 when the first epidemic appeared, recurring in 1880 and in 1892 and accompanying two economics crises. In 1919, when the diagnosis of the disease was made by means of the Weil Felix reaction a and the isolation of the virus in guinea pigs according to Nicolle's technique, the first positive data were obtained.

From 1919 to 1944 inclusivelly 89,400 cases, of which 18,444 (20.6 %) were fatal, were registered. This gives an idea of how serious a problem of sanitation this illnes constitutes for Chile.

During the period previous to this, two epidemic periods are known to have existed: that from 1919 to 1924 with 38,400 cases and 7,713 deaths, and that from 1933 until 1937 with 42,874 cases and 9,415 deaths. The period between the epidemics, that going from 1925 to 1932 and that from 1938 up to the present time, during which the number of registered cases is less than 1,000 must also be taken into account.

Taking in considerating only period from 1933 up to the present time, in which two varieties of typhus were taken into account, the following observation have been made: a greater morbidity (x = 15,2) and lethality (x = 3,7) is observed in men than in women. The disease is more frequent in the middle age and the mortality greater in the old age. The provinces most attacked are Santiago, Ñuble, Arauco and Bio-Bio where there is a concentrated population of working people who live under defficient hygienic conditions. The epidemiological curve of the disease reachees its maximun point in the twelfth month of the year, attaining its minimun point in the fourth.

During the maximun intensity of the second epidemic period, numerous strains of the classicy typhus were isolated in guinea pigs from the blood of patients, and from lice. This could not be done at the end of this period, also the same plan of work was observed. We interpret this fact by the atenuation of the virus in the course of the epidemic. These data are in accordance with both the clinical and epidemiological studies carried out at the same time.

During the epidemic period beginning en 1938 the classic typhus of atenuated strains and murine strains ere isolated in Santiago and Valdivia. (The first murine strain was isolated in Antofagasta by Contreras and Maquiavelo en 1938). Both the clinical and epidemiological data is in accordance with these facts.

The clinical aspects of the disease varies considerably when observed during

the epidemic or interepidemic period. The cases observed during the latter period give a typical atenuated symptomatology. They present no complications and the mortality is low (11.3 %). The epidemiological curve during this period attains its maximun in summer and its minimum in winter.

During the interepidemic period there is a stable epidemiological basis for the disease constituted by cases of murine typhus with a periodical ocurrence of small outbreaks of classic typhus. These out-breaks are observed in overpopulated sectors with a high index of infestation by lice, being localized in many cases to definite houses, and even rooms. In 1943, of the 82 cases reported, 57 % were observed in these permanent focal points. Since the population in these sectors is renewed with relative frequency, it is believed that the permanence of the virus is assured probably by louse or by dry virulent feces.

An investigation was made to determine the presence of murine virus in the wilds rats of Antofagasta, Valparaiso, Santiago and Arauco. It was found in the two latter cities, but was found in 10 % and 2 % respectively in the two former.

DATOS SOBRE LA DISTRIBUCION E INCIDENCIA DEL TIFO EN COLOMBIA

JUAN ANTONIO MONTOYA
Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo

COLOMBIA

Parece que en Colombia el tifo exantemático haya existido desde hace muchos años. El doctor J. M. Renjifo, en 1899, y los doctores J. Boshell y Osorio, en la última década del siglo pasado, describieron el tifo clínicamente en Bogotá. La descripción es muy completa y no deja lugar a duda de que el diagnóstico de la enfermedad fué bien hecho. En 1923 el doctor J. Martínez y el doctor Luis Patiño Camargo, entonces estudiante, lo demostraron por métodos de laboratorio y aislamiento de cepas de rickettsias en casos ocurridos en Bogotá. Hacia el año de 1940 se demostraron, por métodos de laboratorio, las variedades de tifo murino y epidémico de Antioquia, Cundinamarca y Nariño. En 1935 se describió por primera vez la fiebre petequial de las Montañas Rocosas en el noroeste de Cundinamarca; un segundo foco de esta enfermedad se encontró en 1941 en la región de Betulia y Zapatoca, en el departamento de Santander.

La información que se presenta en el mapa y en los cuadros, a pesar de que está basada en datos oficiales, es incompleta y en algunos casos inexacta. Se considera que vale la pena enumerar algunas de las razones por las cuales la información tiene esas deficiencias: la notificación de los casos y defunciones producidas por las rickettsiosis (y aun por otras enfermedades infecciosas) es muy deficiente hasta en las capitales departamentales, por falta de educación sanitaria del público en general y de la mayor parte de los médicos que trabaja en clientela particular: la carencia de facilidades de laboratorio para diferenciar estas enfermedades de otras entidades mórbidas parecidas a casi todas las localidades; pocos laboratorios con medios y personal adecuados para la clasificación de las diferentes especies de rickettsias; carencia de una sección que se encargue de la colección de informes de morbilidad, mortalidad y otros datos demográficos; faltas en el registro y archivo de los datos colectados; por ejemplo, en 1942 la Sección de

Epidemiología del Departamento de Antioquia comprobó por análisis de laboratorio 250 casos de tifo murino y epidémico en el Departamento, y el Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social en Bogotá sólo informó 51 casos; la dispersión en la información y publicación de los datos.

Con estas salvedades se presentan los cuadros y el mapa en forma preliminar para dar una idea del problema sanitario constituído por las rickettsiosis en Colombia, y para facilitar la apreciación, aunque sea de manera apenas aproximada, de su magnitud por la extensión geográfica de las zonas afectadas y por la incidencia.

De manera general se puede decir que en las regiones frías, de unos 2,000 metros de altura en adelante, predomina el tifo transmitido por el piojo, y en las más bajas, el tifo murino. De los focos conocidos de fiebre petequial de las Montañas Rocosas uno está en clima medio y el otro en cálido.

El tipo de construcción de los edificios, las costumbres y estado económico-social de las poblaciones de las zonas frías hacen que tengan un índice de infestación por piojos muy alto; en varias poblaciones del departamento de Nariño se ha encontrado de un 70 a un 80 % de los habitantes infestados por *Pediculus humanus*. En los climas cálidos las costumbres y otros factores sociales y las condiciones de las viviendas hacen que la infestación por el piojo disminuye y que aumente la de pulgas y garrapatas.

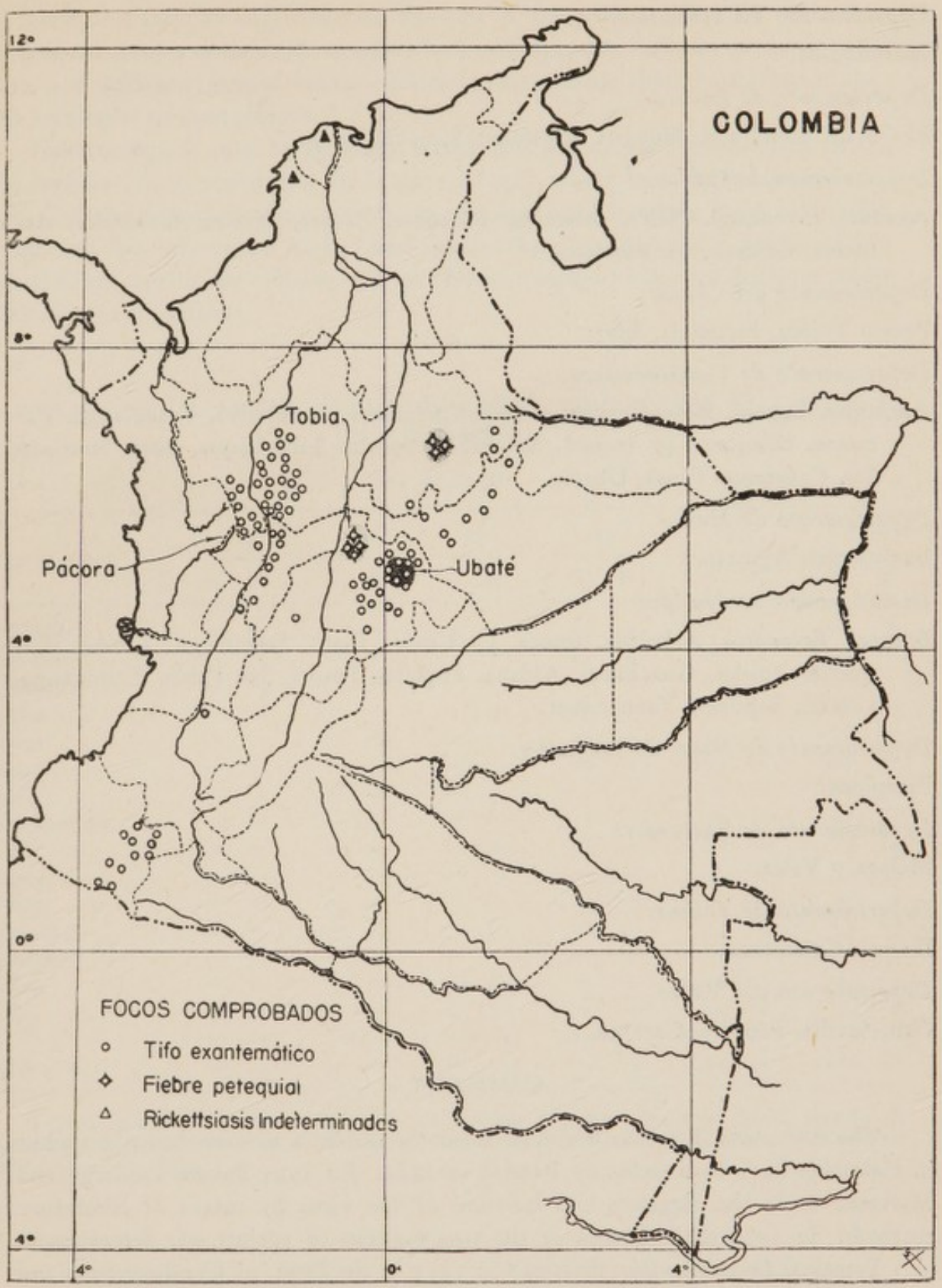
Teniendo en cuenta todos estos factores se considera que la incidencia del tifo exantemático en Colombia es más alta de lo que indican los cuadros. Se prefirió escoger los departamentos como unidad para indicar la presencia del tifo y de la fiebre petequial por lo aproximado de los datos; sin embargo, se adjunta una lista de los municipios clasificados por departamentos, en los cuales se habían notificado casos de tifo en 1943, y otra adicional de los afectados hasta 1945.

Se quiere manifestar que estas críticas se hacen sólo con intención constructiva, con el fin de que, anotando los defectos que presenta, se traten de corregir en la forma más conveniente.

MUNICIPIOS DE COLOMBIA EN QUE SE HAN CONFIRMADO CASOS DE TIFO EXANTEMATICO MURINO O EPIDEMICO, HASTA 1945

Departamento de Antioquía:

Abejorral, Andes, Amagá, Bolívar, Caldas, Caramanta, Carmen de V., Carolina, Concepción, Concordia, Copacabana, Envigado, Fredonia, Girardota, Itaguí, Jardín, La Ceja, La Unión, Medellín, Montebello, Retiro, Ríonegro, Santa Bárbara, Santa Rosa, Santuario, San Antonio, Sonsón, Sopetrán, Támesis, Titiribí, Valparaíso, Venecia, Yarumal, Yolombó.


COLOMBIA
12°
8°
4°
0°
4°
4°
0°
4°
Tobia
Pácora
Ubaté
FOCOS COMPROBADOS
Tifo exantemático
Fiebre petequial
Rickettsiasis Indeterminadas

Departamento del Atlántico:

Barranquilla.

Departamento de Boyacá:

El Cocuy, Moniquirá, Mongua, Sogamoso, Samacá, Tunja.

Departamento de Caldas:

Aguadas, Aranzazú, Neira, Salamina, Ríosucio, Pácora, Pereira, Manizales, Armenia, Circasia, Montenegro.

Departamento del Cauca:

Puerto Tejada, Florencia, Silvia.

Departamento de Cundinamarca:

Anolaima, Bogotá, Bosa, Carupa, Cogua, Cucunubá, Facatativa, Fusagasugá, Fúquene, Mosquera (7 trojes), Sutatausa, Suesca, Subachoque, Susa, Simijaca, San Cayetano, Tausa, Ubaté.

Departamento de Huila:

Baraya, San Agustín.

Departamento de Nariño:

Buesaco, Berruecos, Arboleda, Imués, La Unión, Pasto, Samaniego, Tambo, Túquerres, Ipiales, Guachucal, Aldana, Pupiales, Potosí, San Pablo, Taminango, Linares, Sapuyes, Yacuanquer.

Departamento de Norte de Santander:

Pamplona.

Departamento de Santander:

Málaga y Vélez.

Departamento de Tolima:

Ibagué, Cajamarca.

Departamento del Valle:

Cali, Sevilla, Palmira, Cartago.

SUMMARY

The first clinical studies which revealed the existence of exanthematic typhus in Colombia have been made by Renfijo in 1889. En 1923 Patiño Camargo and Martínez made the diagnosis and isolation of the virus by means of laboratory methods. In 1940 the existence of the two varieties of typhus was demostrated.

Petechial fever was first described in 1935 in the Dept. of Cundinamarca and in 1941 in the Dept. of Santander.

Defficient sanitary organizations, the lack of appropriate offices for the collection and tabulation of data, the absolute lack of help on be half the private medical corps, and defficient general sanitary education have made that the stadistical data were incomplet or even inexact.

Neverthelles, it may be generally stated that the classic typhus exists in the cold regions (from 2,000 mts. in height and up) where louse infestation is very high; and the murine typhus prevails in the low regions where louse infestation is low and flea infectation high. And finally there are two focal points of Petechial Fever, one in hot climate, and another in temperate climates in places where ticks exist in abundance.

Cuadro N° 1.—ALGUNOS DATOS SOBRE TIFO EXANTEMATICO EN COLOMBIA [1]

Casos notificados

Departamentos	*1939*		*1940*		*1941*		*1942*		*1943*		*Totales*	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
Antioquía	—	—	—	—	—	—	47	4	77	5	124	9
Antioquia	—	—	—	—	—	—	47	4	77	5	124	9
Atlántico	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	1	1
Bolívar	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Boyacá	—	—	—	—	—	—	—	—	32	2	32	2
Caldas	—	—	—	—	—	—	62	1	335	16	397	17
Cauca	1	1	—	—	—	—	—	—	1	—	2	1
Cundinamarca . .	1	—	—	—	8	—	7	2	30	1	46	3
Huila	8	3	—	—	—	—	1	1	—	—	9	4
Magdalena	—	—	—	—	—	2	—	—	1	1	3	3
Nariño	—	—	—	—	1	—	—	—	40	2	41	2
Norte Sant	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—
Santander	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	6	—
Tolima	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	10	—
Valle	—	—	—	—	—	—	—	—	24	6	24	6
Totales	10	4	—	—	11	2	118	9	557	33	696	48

[1] Datos suministrados por el Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social, Sección de Epidemiología del Departamento de Antioquía, y datos colectados por el Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo.

CUADRO Nº 2.—ALGUNOS DATOS SOBRE TIFO EXANTEMATICO EN COLOMBIA [1]

Casos notificados en 1943

Municipios	*Enero*		*Febrero*		*Marzo*		*Abril*		*Mayo*		*Junio*		*Julio*		*Agosto*		*Sept.*		*Oct.*		*Nov.*		*Dic.*		*Totales*	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
ANTIOQUIA:																										
Abejorral	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	4	—	2	—	4	—	1	—	—	—	—	—	—	—	14	—
Andes	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	3	—
Caramanta . . .	—	—	—	—	1	—	1	—	12	—	1	—	8	—	5	—	1	—	1	—	5	—	3	—	38	—
Rionegro	—	—	—	—	2	—	2	1	5	—	—	—	2	2	1	1	—	—	1	1	3	—	—	—	16	5
Yolombó	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	—	6	—
Total																									77	5
BOYACA:																										
Tunja	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
El Cocuy	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	—
Moniquirá . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	2	—	4	—	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15	—
Socha	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	2	—
Total																									32	2
CALDAS:																										
Manizales . . .	—	—	1	—	4	—	5	—	2	1	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	2	1	16	2
Aguadas	—	—	—	—	—	—	6	—	21	2	—	—	10	1	6	1	—	—	—	—	1	1	—	—	52	5
Apía	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	3	—	4	—	4	—	—	—	3	—	5	—	—	—	23	1
Aranzazu	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	3	—	5	—	—	—	12	—
Armenia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	3	—	—	—	—	—	—	—	8	—
Belalcázar . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13	—	5	—	18	—
Belén de Umbría	—	—	—	—	—	—	—	—	3	—	3	—	3	1	2	1	—	—	2	1	2	—	2	—	17	3
Chinchiná . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—
Filadelfia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—
Neira	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	2	1	5	—	—	—	1	—	2	—	1	—	12	1
Pácora	—	—	—	—	—	—	22	—	12	1	10	2	14	—	12	—	11	—	10	—	2	—	8	—	101	3
Pereira	3	—	5	—	—	—	9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17	—
Risaralda	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	2	—
Salamina	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	4	—	5	—	7	—	4	1	6	—	—	—	—	—	31	1
Salento	—	—	—	—	—	—	3	—	3	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8	—
Santa Rosa . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—
Supía	—	—	—	—	—	—	—	—	7	—	6	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	14	—
Total																									36	16

CUADRO 2.—*(Continuación)*.

	Enero		*Febrero*		*Marzo*		*Abril*		*Mayo*		*Junio*		*Julio*		*Agosto*		*Sept.*		*Oct.*		*Nov.*		*Dic.*		*Totales*	
	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D	C	D
CAUCA:																										
Silvia	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	1	—
CUNDINAMARCA:																										
Ubaté	—	—	—	—	—	—	4	—	7	1	7	—	3	—	3	—	3	—	3	—	—	—	—	—	30	—
MAGDALENA:																										
Plato	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
NARIÑO:																										
Pasto	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	22	1	—	—	2	—	10	1	40	2
N. SANTANDER:																										
Pamplona . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	—	—	1	—
SANTANDER:																										
Bucaramanga . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—
TOLIMA:																										
Ibagué	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10	—
VALLE:																										
Cali	1	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3	1	—	—	5	2
Ansermanuevo .	—	—	—	—	—	—	—	—	9	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12	1
Palmira	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1
Vijes	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4	1	—	—	—	—	—	—	4	1
Zarzal	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	—	—	—	2	2
Total																									24	7
GRAN TOTAL:																									557	33

[1] Datos suministrados por el Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social, la Sección de Epidemiología del Departamento de Antioquia y otros colectados por el Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo.

Cuadro 3.—Algunos Datos Sobre Tifo Exantemático en Colombia[1]

Casos Notificados en 1943

Departamentos	*Municipios*	*Casos*	*Defunciones*	*Morboletalidad*
Antioquia	Abejorral[2]	14	–	
	Andes[2]	3	–	
	Caramanta[2]	38	–	6.49 %
	Rionegro[2]	16	5	
	Yolombó[2]	6	–	
		Tot. 77	Tot. 5	
Boyacá	Tunja[2]	2	2	
	El Cocuy	13	–	
	Moniquirá	15	–	6.25 %
	Socha	2	–	
		Tot. 32	Tot. 2	
Caldas	Manizales[2]	16	2	
	Aguadas[2]	52	5	
	Apía	23	1	
	Aranzazu	12	–	
	Armenia[2]	8	–	
	Belalcázar	18	–	
	Belén	17	3	4.27 %
	Chinchiná	1	–	
	Filadelfia	1	–	
	Neira	12	1	
	Pácora	101	3	
	Pereira[2]	17	–	
	Risaralda	2	–	
	Salamina	31	1	
	Salento	8	–	
	Sta. Rosa	2	–	
	Supía	14	–	
		Tot. 335	Tot. 16	
Cauca	Silvia	1	–	
		„ 1		
Cundinamarca	Ubaté[2]	30	1	
		„ 30	„ 1	
Magdalena	Plato	1	1	
		„ 1	„ 1	
Nariño	Pasto[2]	40	2	5.00 %
		„ 40	„ 2	
Norte Santander	Pamplona[2]	1	–	
		„ 1		
Santantder	Bucaramanga[2]	6	–	
		„ 6		
Tolima	Ibagué[2]	10	–	
		„ 10		
Valle	Cali[2]	5	2	
	Ansermanuevo	12	1	
	Palmira[2]	1	1	
	Vijes	4	1	29.16 %
	Zarzal	2	2	
		„ 24	7	
Totales:	Gran Total:	557	G. T. 33	

[1] Datos suministrados por el Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social, la Sección de Epidemiología del Departamento de Antioquia y otros colectados por el Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo.

[2] En estas poblaciones hay "Centros de Higiene" nacionales o departamentales.

EPIDEMIOLOGIA DEL TIFO EXANTEMATICO

EUGENIO SUÁREZ H.
Director del Instituto Bacteriológico de Chile
CHILE

Es difícil encontrar otra enfermedad aguda que tenga tanta importancia mundial, como el tifo exantemático. Los brotes epidémicos de enorme extensión que produce, conocidos desde la antigüedad, han afectado a muchos pueblos en el curso de la historia, y podemos considerarlo como el enemigo potencial que existe en toda aglomeración humana.

Al lado de esta forma clásica, de gran extensión epidémica, se ha individualizado en los últimos veinte años, una variedad de tifo, de relativa benignidad y con una fisonomía epidemiológica diferente.

Estas dos variedades tienen la significación de entidades mórbidas, con agentes casuales bien definidos y estables aunque, emparentados en sus características biológicas y antigénicas.

El tifo clásico, es una enfermedad esencialmente humana. La nueva variedad, en cambio, es una enfermedad de ratas, accidentalmente transmitida al hombre. De aquí provienen sus denominaciones respectivas: tifo clásico, histórico, epidémico o humano y tifo murino o endémico.

El agente casual de este grupo de enfermedades que constituyen hoy, dentro de las fiebres exantemáticas, el Grupo Tífico, ha sido designado, de acuerdo con el sistema binario *Rickettsia prowazeki,* con dos variedades, prowazeki y mooseri.

La posición sistemática de la *Rickettsia prowazeki* es todavía discutida. Actualmente existe la tendencia a clasificarla en la clase Bacterias. Sin embargo, comparte con otros agentes patógenos, los virus, una propiedad esencial, la multiplicación ligada exclusivamente a célula viva, propiedad que da un sello particular a la epidemiología de las enfermedades que producen. En efecto, la *Rickettsia* exige un huésped, en el interior del cual tiene lugar su multiplicación, huésped que representa un reservatorio permanente o transitorio en la naturaleza.

Por este carácter fundamental, la posición sistemática de la *Rickettsia* queda ambigua y nosotros usaremos indistintamente las designaciones de rickettsia o de virus tífico, en el curso de esta ponencia.

Tiene además este agente casual, otra propiedad que imprime también un aspecto peculiar al tifo exantemático: su capacidad de multiplicarse abundantemente en los tejidos de los artrópodos.

Dos problemas, por consiguiente, ocupan el primer plano en la epidemiología del tifo: la intervención de artrópodos en la propagación de la enfermedad y los reservorios naturales. Cada uno de estos puntos requiere una discusión especial para cada variedad de tifo y así lo haremos al tratar el tema en este relato.

ARTROPODOS EN LA TRANSMISION DEL TIFO EXANTEMATICO

La primera demostración experimental de la intervención de un insecto en la transmisión del tifo exantemático fué hecha por Nicolle, Comte y Conseil (1), en 1909, al pasar la infección de mono a mono por medio de piojos infectados. Poco después, estas experiencias fueron confirmadas por Nicolle y Conseil (2), y por Wilder y Ricketts (3). En 1914, Sergent, Foley y Vialatte (4) publicaron una observación referente a tres voluntarios que fueron infectados accidentalmente, con tifo, por la inoculación de un triturado de piojos.

Quedó así confirmada experimentalmente la transmisión del tifo exantemático por intermedio del piojo. Las observaciones epidemiológicas, hechas en los años siguientes, aportaron una sólida base a esta conclusión y la intervención necesaria del piojo, en la producción de epidemias de tifo, llegó a ser una noción clásica, que se mantiene inamovible hasta hoy.

El mecanismo aceptado por los primeros investigadores, para explicar el pasaje del virus del piojo al hombre, era la picadura. Este punto de vista, que consideraba al piojo como un verdadero inoculador del agente patógeno, hubo de ser abandonado como consecuencia de una serie de trabajos que aparecieron posteriormente. En 1914, Nicolle, Blanc y Conseil (5, 6) llamaron la atención sobre la virulencia de las deyecciones de piojos infectados, y la consideraron como un mecanismo de transmisión, que debe ser tomado en cuenta junto a la picadura.

En 1922 apareció una publicación de Atkin y Bacot (7), en la cual se demostraba que la picadura es insuficiente para provocar la enfermedad, y que el verdadero mecanismo de la infección residió en la contaminación de la piel con las deyecciones virulentas. Dos trabajos aparecidos al año siguiente vienen a completar estos resultados. Arkwright y Bacot (8) y Sikora (9) encontraron que la virulencia del virus tífico se conserva en deyecciones secas de piojo, durante un tiempo suficiente para asegurar un contagio independiente de la picadura.

En 1922, apareció una publicación de Atkin y Bacot (7), en la cual se demostró que la picadura es insuficiente para provocar la enfermedad, y que el verdadero mecanismo de la infección residió en la contaminación de la piel con las deyecciones virulentas. Dos trabajos aparecidos al año siguiente vienen a completar

estos resultados. Arkwright y Bacot (8) y Sikora (9) encontraron que la virulencia del virus tífico se conserva en deyecciones secas de piojo, durante un tiempo suficiente para asegurar un contagio independiente de la picadura.

Quedaron establecidas, de esta manera, dos nociones clásicas en la epidemiología del tifo exantemático:

1. En el contagio del tifo tiene una intervención necesaria el piojo. Sin piojo no hay epidemia de tifo.

2. La picadura del piojo infectado no inocula la rickettsia y el contagio se hace mediante las deyecciones virulentas introducidas al organismo humano a través de las mucosas o de escoriaciones de la piel.

Hasta aquí, el único artrópodo con significación en la epidemiología del tifo, era el piojo. El problema se complicó cuando Mooser (10) y Maxcy (11) establecieron la existencia de una nueva variedad del tifo —el tifo murino—, en la cual el papel del piojo fué desde un comienzo muy discutible.

El artrópodo que interviene en la propagación de esta variedad de tifo fué definitivamente establecido por los trabajos de Dyer, Rumreich y Badger (12) y de Kemp (13) quienes encontraron pulgas *(Ceratophyllus fasciatus* y *Xenopsylla cheopis)*, infectadas naturalmente, con *Rickettsia prowazeki* var. *mooseri.*

A partir de esta fecha, se emprendieron una serie de investigaciones tendientes a establecer la posibilidad de transmisión de ambas variedades de tifo por numerosos artrópodos, insectos y arácnidos. Se han demostrado capaces de asegurar la multiplicación de rickettsias en sus tejidos, los siguientes artrópodos:

Pulgas: *Ceratophyllus fasciatus* (14, 15)
Xenopsylla cheopis (14, 15, 16)
Leptosylla musculi (14, 17)
Ctenocephalides canis (14)
Ctenocephalides felis (14, 18)
Ceratophyllus anisus (19)
Xenopsylla astia (20)
Pules irritans (21)
Echidnophaga gallinacea (22)

Piojos: *Pediculus humanus* (23, 24, 25)
Poliplax spinolosum (26)
Haematopinus asini (27)
Pedicinus longiceps (28)

No se han encontrado capaces de asegurar la multiplicación de rickettsias los siguientes artrópodos:

Dermacentor nitens (29)
Dermacentor andersoni (23, 29)

Amblyomma americanus (23)
Amblyomma cayyennense (23)
Rhipicephalus sanguineus (23)
Ornithodorus talaje (23)
Ornithodorus turicata (23, 26)
Ornithodorus erraticus (30)
Laelaps echidninus (19, 26)
Cimex lectularius (14, 31)
Lyponyssus bacoti (32)
Triatoma infestans (33)
Triatoma barberi (34)

Todas las especies de piojos y pulgas ensayadas son capaces de asegurar la multiplicación de las rickettsias, de las dos variedades, en condiciones experimentales y, por consiguiente, pueden teóricamente intervenir en la transmisión de ambos tifos.

En cambio, en los ácaros no ha podido comprobarse multiplicación de rickettsias, aunque el virus puede permanecer durante muchos días en su intestino y aún, en algunos casos, se muestran portadores espontáneos de él. A este respecto, cabe notar que algunas experiencias positivas publicadas como las de Dove y Shelmire (35) son objetables. La existencia frecuente en ácaros de virus orquítico espontáneo perteneciente a otros grupos de rickettsia, puede ser una causa de error, en este tipo de experiencia. Blanc y Baltazard (36) dicen a este respecto, que experimentos de transmisión de tifo por *Rhipicephalus sanguineus*, hechos en su laboratorio, han debido ser interrumpidos, a causa de la aparición continua de virus espontáneo, de fiebre botonosa.

En otros artrópodos *Cimex lectularius* y algunas especies de triatomas, tampoco se ha demostrado la multiplicación de rickettsias.

Para juzgar la intervención de estos artrópodos en la transmisión de la enfermedad natural al hombre, hay que considerar varias circunstancias. En primer lugar, la posibilidad de la multiplicación de las rickettsias en los tejidos del tubo digestivo, es una condición necesaria, ya que así se asegura la virulencia de las deyecciones, que son el material contaminante. Además, los artrópodos deben, por por sus hábitos de vida, tener la oportunidad de infectarse en las condiciones naturales y depositar sus deyecciones virulentas en la proximidad de los animales sensibles, de tal manera que éstas puedan llegar a contacto con piel y mucosa, vías más frecuentes de contaminación en el hombre.

Para el tifo epidémico, de acuerdo con el concepto clásico, debemos considerar al piojo humano como el único insecto de importancia en la propagación de esta enfermedad. Las demás especies de piojos, susceptibles a la infección por rickettsias, no atacan al hombre, reservorio único de la enfermedad, y no tienen ocasión de infectarse.

La intervención de la pulga en el tifo histórico merece ser considerada más en detalle. La rickettsia histórica, se multiplica fácilmente en numerosas especies de pulgas. Según Blanc y Baltazard (37), la infección de la pulga por esta rickettsia, es exactamente semejante a la observada en el piojo del hombre, por este mismo virus. Una sola comida infectante basta para infectar a la pulga, que emite deyecciones virulentas durante toda la duración de su vida, la que no es acortada por el hecho de esta infección.

Sin embargo, condiciones propias de este insecto lo hacen poco apto para asegurar la difusión característica de una enfermedad de tipo epidémico, como el tifo histórico. En efecto, la deyección virulenta de la pulga tiene menos oportunidad de llegar a contacto del hombre, que la del piojo, pues la pulga no es un parásito permanente de aquél y sus deyecciones, por consiguiente, no caen en la vecindad inmediata del organismo sensible. Se agrega, además, el hecho de que la fuerte cubierta quitinosa exterior de este insecto, lo pone a cubierto de aplastamientos accidentales muy frecuentes en el piojo, evitándose, de este modo, en muchos casos, el vaciamiento extemporáneo del contenido intestinal virulento, sobre la piel humana. Por lo demás, hasta ahora, no se han encontrado en la naturaleza pulgas infectadas con virus histórico. Todos los virus aislados de este artrópodo son, en efecto, de tipo murino. En resumen, la pulga, aunque puede contaminarse a partir del hombre, no tiene intervención en la epidemiología del tifo histórico.

Para el virus murino, el artrópodo que interviene en la transmisión de la enfermedad al hombre debe ser un insecto parásito habitual de la rata, reservorio natural de este tifo, y que, por sus hábitos de vida, esté en condiciones de depositar cantidades suficientes de deyecciones en la vecindad del hombre. Tales exigencias las llenan especialmente, la *Ceratophyllus fasciatus* y la *Xenopsylla cheopis,* que también atacan al hombre. Se las ha encontrado fuertemente infectadas en la naturaleza y podemos considerarlas en primer plano en la epidemiología del tifo murino. Las demás especies de pulgas, tendrían importancia secundaria.

El rol del piojo en la transmisión del tifo murino, asunto de gran interés teórico, es todavía un problema discutido. Se sabe que la enfermedad de este insecto es semejante para ambas variedades de rickettsia (23, 38). Según Lepine y Bilfinger (39), el piojo humano, infectado con virus murino, por picadura sobre mono, muestra rickettsias en su intestino desde el séptimo día; el período de infecciosidad, apreciado por inoculación a cobayos, se extiende desde el décimo, al décimosexto día. Blanc y Baltazard (27), estudiando la infección por picadura del *Haematopinus asini,* encuentran que el período de infecciosidad de este insecto empieza el décimo día y dura alrededor de diez días. El cuadro que presenta este insecto, en condiciones de infección muy semejantes a aquellas en que se realiza la enfermedad natural del piojo humano, guarda un estricto paralelismo con el aspecto que se encuentra, en este último artrópodo, infectado con tifo histórico.

A pesar de la facilidad con que el piojo humano se infecta experimentalmente, el hallazgo en la naturaleza, de piojos infectados por virus murino, es excepcional. Aún más, las investigaciones positivas no son del todo probatorias.

Aislamientos positivos han sido publicados por Zozaya (40) y por Silva (41) en México y por Liu y Zia (17, 42) en China.

El punto cuestionable de estos resultados, es que las cepas aisladas no son cepas murinas típicas y su clasificación se ha hecho a base de caracteres de la enfermedad experimental, en cobayos y ratas, caracteres que, como se señalará más adelante, varían dentro de una amplia escala en intensidad y en frecuencia, de cepa a cepa. Creemos recomendable la revisión de estos trabajos y el examen de las cepas que pudieran aislarse, según su estructura antigénica, de acuerdo con las técnicas actuales.

Sin embargo, no se puede negar que el piojo puede, en circunstancias favorables, intervenir en la propagación del tifo murino al hombre. Así se pueden explicar los pequeños brotes epidémicos de tifo murino, que se han observado en México y China. Sin embargo, la pequeña extensión de estos brotes epidémicos murinos, indicaría que, de intervenir el piojo en su génesis, el virus murino en el ciclo hombre-piojo-hombre, extraño a él, se agota después de escasos pasajes. La rickettsia murina estaría por consiguiente, mucho menos adaptada al ciclo hombre-piojo-hombre que la variedad histórica, que encuentra en él su ciclo natural.

Por lo tanto, la fisonomía peculiar epidemiológica de ambas variedades de tifo —endemicidad y brotes epidémicos de gran extensión— estaría relacionada no a la especie de artrópodos que interviene en su propagación, sino más bien, a características propias de los virus mismos, que estarían adaptados cada uno de ellos a un ciclo natural diferente: ciclo rata-pulga-rata para el virus murino y ciclo hombre-piojo-hombre para el virus histórico.

RESERVORIOS NATURALES DEL TIFO EXANTEMATICO

Del mismo modo que los artrópodos que intervienen en la propagación de las dos variedades de tifo son diferentes, los reservorios naturales son también distintos en las dos enfermedades, y por ello, los consideramos separadamente.

Para el virus murino, Maxcy (11), basado en observaciones epidemiológicas, sugirió que el reservorio natural se encontraba en los roedores y, más especialmente, en la rata y el ratón.

La comprobación experimental de la intervención de la rata como reservorio del virus murino, fué realizada por Mooser, Castañeda y Zinsser (43) en 1931, al aislar del cerebro de uno de estos roedores, capturado en la prisión de Belén de México, una cepa orquítica.

Este hallazgo fué seguido por otros similares hechos en numerosos países por

diferentes investigadores, estableciéndose así, definitivamente, la rata como reservorio natural del virus murino, y la universal distribución de esta enfermedad.

Otros numerosos roedores se han mostrado sensibles al virus (44) pero sólo tres especies se comprobaron naturalmente infectadas. *Mus musculus gentilis* (45), *Peromyscus polionotus poliomotus* (46) y *Mus wagneri* (17). La importancia epidemiológica de estas especies, parece ser secundaria, dada la rareza de los hallazgos positivos, aunque pudieran constituir reservorios exclusivos, en circunstancias excepcionales.

El mecanismo de transmisión de la enfermedad, de rata a hombre, muy probablemente, debe hacerse por la vía de las mucosas bucal, nasal y ocular puesto que, como se ha demostrado (47, 48), la picadura de pulgas no es infecciosa.

La transmisión natural de la enfermedad de rata a rata puede hacerse por varios mecanismos. Se ha realizado experimentalmente la contaminación de ratas por vía digestiva, por medio de la ingestión de pulgas infectadas y por canibalismo (49). La pincelación de la mucosa gingival de estos roedores con material virulento puede también provocar la enfermedad (50). Además, la orina de los animales infectados con virus murino es virulenta (51). La evidencia experimental sugiere que la vía digestiva tiene la primera importancia en la transmisión natural del tifo murino (52). Aunque también debe intervenir la contaminación por vía nasal y conjuntiva como se ha demostrado experimentalmente en animales de laboratorio (52, 54, 55).

El material infeccioso, a partir del cual se hace la contaminación por estas vías, puede ser deyecciones de pulgas y piojos de ratas, orina de animales enfermos u órganos infecciosos, en los casos en que hay canibalismo. El mecanismo de transmisión de rata a rata está asegurado en tal caso por la extraordinaria conservación del virus en las deposiciones secas de pulgas (56, 57).

En resumen, la rata puede considerarse definitivamente como el reservorio natural del tifo murino. Los hechos principales en que se basa esta afirmación son: 1) la alta frecuencia, comprobada universalmente de la infección natural de este roedor; 2) la baja mortalidad de la enfermedad natural; y 3) la persistencia, casi indefinida del virus, en sus órganos, especialmente cerebro.

El problema de los reservorios naturales en el tifo histórico está planteado en forma enteramente diferente que para la variedad murina. En efecto, este tifo es una enfermedad exclusivamente humana, pues no se ha encontrado, fuera de su transmisor, el piojo, animales infectados naturalmente. No hay pues, como para el tifo murino, un reservorio animal conocido.

Como esta enfermedad se caracteriza por la aparición de brotes epidémicos, separados por largos períodos silenciosos, superiores en todo caso a la vida del piojo, el problema de la conservación del virus, dentro de las fases interepidémicas, ha constituído un serio problema para los epidemiólogos.

Creemos que, hoy día, este problema, sin estar totalmente resuelto, aparece notablemente más claro.

Cuatro explicaciones han sido propuestas y de su examen crítico podemos extraer las soluciones que, actualmente, son las más satisfactorias. Estas explicaciones son:

1) Enfermedad inaparente y subclínica;
2) Recidiva a largo plazo;
3) Transformación del tipo murino en histórico;
4) Conservación del virus en piojos y deyecciones secas.

1. Nicolle y Lebailly (58, 59), en 1919, comprobaron, en el cobayo infectado con virus histórico, una forma de enfermedad sin síntomas manifiestos a la que designaron por el nombre de enfermedad inaparente.

A base de este hallazgo Nicolle (60) formula la hipótesis de la existencia de enfermedad inaparente en el hombre, la cual, produciéndose en cadena, aseguraría la persistencia del virus en los períodos interepidémicos.

En los años siguientes, diversos investigadores comprobaron (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68 y 69) la realidad de la enfermedad inaparente humana, por aislamiento del virus en cobayos a partir de individuos (adultos y niños) que, a pesar de estar en focos epidémicos, no presentaban síntomas clínicos de enfermedad. Entre éstos había individuos que nunca habían sufrido un ataque de tifo y otros que podían considerarse inmunes por haber tenido la enfermedad en años anteriores. Se señaló, además, que la enfermedad inaparente es capaz de infectar piojos (62).

Esto último ha sido discutido por Mosing y Radlo (70), quienes niegan la posibilidad de que el piojo pueda infectarse sobre individuos con una enfermedad inaparente, basándose en experimentos propios y en trabajos realizados por investigadores de la escuela de Weigl. Insisten, especialmente, en los resultados negativos de infección de piojos en personas inmunes sometidas a una fuerte contaminación permanente (criadores de piojos). Debe hacerse notar que estos resultados, en contradicción con las observaciones anteriores, probablemente se deben a que la sólida inmunidad de estos individuos, inactiva rápidamente el virus que penetra en su organismo y trae por consecuencia, la falta de infecciocidad de la sangre.

Teóricamente, la enfermedad inaparente se produciría en dos circunstancias: a) con cepas atenuadas de virus tífico en individuos de resistencia normal; y b) con cepas de virulencia ordinaria en individuos con un estado alto aunque no completo, de inmunidad. Ninguna de estas condiciones se encontraban, aparentemente, en los criaderos de piojos indicados por Mosing y Radlo y la existencia en ellos de enfermedad inaparente, es muy problemática.

Recientemente Pshenichnow (71), a base de la experiencia recogida en Rusia,

cree que la enfermedad inaparente es demasiado benigna para infectar piojos y que este mecanismo no tiene significación epidemiológica.

La objeción más seria contra esta explicación la proporciona el hecho de que los virus aislados de casos inaparentes son poco estables en los animales de laboratorio, no pudiendo ser conservados sino por pocos pasajes, lo que indicaría una atenuación marcada de ellos. Esta atenuación, en acuerdo con uno de los mecanismos probables de la enfermedad inaparente, hace muy discutible la posibilidad del mantenimiento del virus, por pasajes humanos con enfermedad inaparente, ya que en el curso de ellos el agente patógeno concluiría por agotarse.

A esto se agrega la dificultad de la infección de los piojos en la enfermedad inaparente, puesto que se sabe, por la rutina del laboratorio, que los aislamientos de virus, a partir de sangre de enfermos, son tanto más difíciles cuanto más benigna es la forma clínica de la enfermedad. Mooser ha indicado a este respecto, que el número de piojos infectados es proporcional a la severidad de la enfermedad. Además, las observaciones de Topping (72) muestran la dificultad del aislamiento de virus en huevos y en cobayos, a partir de la sangre de individuos inmunizados parcialmente por la vacunación y que habían contraído la enfermedad en forma benigna.

No parece, por lo tanto, que esta explicación sea satisfactoria para explicarnos un período interepidémico largo, sin casos clínicos de tifo, aunque la cadena de enfermedades inaparentes se complemente con formas benignas y atípicas.

Sin embargo, este mecanismo puede jugar un papel importante en la extensión de las epidemias, dado que, en este caso, la intercalación de formas graves impide la atenuación del virus.

Recidivas a largo plazo.

2) Brill, desde 1896, observó y estudió una forma peculiar de fiebre exantemática en Estados Unidos (73). La casi totalidad de los casos ocurren en inmigrantes de la Europa Central, en donde el tifo epidémico se presenta normalmente. El plazo transcurrido desde que abandonaron su país de origen hasta la aparición de la enfermedad era, en la mayoría de los casos, superior a diez años, llegando en ocasiones a más de treinta (77, 78).

Anderson y Goldberger (74), en 1912, demostraron la naturaleza de la enfermedad, al aislar de sangre de enfermos, un virus perteneciente al grupo tífico. En 1933, Zinsser y Castañeda (75) demostraron, por aislamiento de virus de los enfermos, que el agente causal era una rickettsia de la variedad epidémica. La naturaleza histórica de la enfermedad de Brill, ha sido confirmada recientemente por Plotz (76), mediante estudios serológicos de suero de enfermo.

De datos experimentales y del estudio epidemiológico, Zinsser (77, 78) formuló la hipótesis que la enfermedad descrita por Brill representa recrudencias de antiguas infecciones, adquiridas en los focos europeos. Cree posible, que el tifo clásico, se

mantenga a través de los largos períodos interepidémicos por este mecanismo. La sangre, como lo demostró experimentalmente, es infecciosa para el cobayo y, por lo tanto, puede infectar fácilmente a los piojos y desencadenar en circunstancias favorables un brote epidémico. La conservación del virus en el organismo se explicaría por la condición intracelular de las rickettsias, circunstancia que la protege contra los mecanismos inmunitarios generales. Una falla de estos mecanismos sería la causa de la recidiva a largo plazo.

Esta explicación, teóricamente satisfactoria, debe confrontarse con la realidad epidemiológica y, al respecto, creemos interesante hacer una encuesta detallada del punto de partida de la infección, cada vez que se presenten brotes epidémicos aislados.

TRANSFORMACION DEL VIRUS MURINO EN HISTORICO

d) Esta explicación se basa en la hipótesis que el tifo histórico sería el resultado de una transformación de un agente patógeno, que existiría en la naturaleza bajo la forma de tifo murino. La rata sería, entonces, el reservorio natural para todo el grupo tífico.

La discusión de este punto ha dado origen a una abundante literatura en los últimos años. Los argumentos en pro y en contra de una variación de tipos han sido, en parte, del orden experimental y en parte se han referido a los caracteres de las cepas existentes en condiciones naturales.

En el terreno experimental se han empleado artificios muy variados para tratar de transformar cepas de tipo murino en cepas de tipo europeo y viceversa. Todos estos ensayos han dado, en definitiva, resultados negativos y las cepas empleadas, aunque mostrando fluctuaciones en algunos caracteres, volvieron a su tipo original, después de algunos pasajes hechos en las condiciones ordinarias (79, 80).

Sin embargo, los resultados negativos de índole experimental, no tienen un poder probatorio completo, ya que, en la naturaleza, pueden presentar circunstancias necesarias para la variación, que no es posible reproducir en el laboratorio.

En consecuencia, creemos que el estudio de las cepas tíficas, aisladas en condiciones muy variadas, representan el material de mayor interés de que disponemos para resolver esta cuestión.

Una primera indicación, que pudiera proporcionarnos un estudio de esta clase, sería aquella referente a la existencia o no existencia de caracteres fundamentales, que permiten clasificar, sin ambigüedad, todas las cepas aisladas en uno y otro tipo.

Hasta hace pocos años el estudio de las cepas tíficas se hacía a base de los datos proporcionados por la enfermedad experimental, en cobayos y ratas. Las conclusiones a que se había llegado eran las siguientes: cierto número de cepas podían considerarse como típicas en cuanto a la frecuencia e intensidad de los caracteres

de la enfermedad experimental, pero, al lado de ellas, se obtenían cepas de posición dudosa, de acuerdo con el criterio señalado. Este último hecho condujo a varios investigadores a considerar tales cepas, que llamaron intermedias, como las etapas visibles de la transformación de tipos.

Actualmente, creemos que estas primeras conclusiones deben ser revisadas a la luz de los recientes estudios sobre la estructura antigénica de la rickettsia murina e histórica.

Aunque esta materia pertenece propiamente a otros relatos, su atingencia con el punto que discutimos nos obliga a tratarla en forma resumida. Nos guía, también, el deseo de contribuir a su solución aportando la experiencia recogida en tres años de trabajo en este campo, en el Instituto Bacteriológico de Chile.

Por lo demás, los trabajos publicados son escasos y la mayor parte de la información proviene de comunicaciones personales.

Podemos considerar como bien establecido el hecho de que ambas variedades de rickettsias poseen una estructura antigénica compleja, en la cual están presentes componentes antigénicos tipo-específicos, peculiares a cada variedad y sobre los cuales es posible establecer una diferenciación precisa entre las variedades de rickettsia. Los antígenos tipo-específicos no habían sido señalados hasta aquí, a pesar de que técnicas serológicas se habían usado anteriormente en el estudio del tifo, debido a la existencia de componentes antigénicos comunes a todo el grupo, que enmascaran una diferenciación más delicada.

Existiría entonces un antígeno común, grupo-específico, que sería termoestable y soluble Craigie (87), Shepard (88), Plotz (89) y Avendaño y Palacios (90) y dos antígenos tipo-específico, termolábiles, peculiares para cada variedad de rickettsia o, por lo menos, altamente predominante en cada una de ellas.

El carácter soluble o ligado a corpúsculo de estos antígenos tipo-específicos no está definitivamente establecido. Para Plotz no podrían separarse de los cuerpos de la rickettsia. En cambio, para Craigie, Bengtson y para Avendaño y Palacios son separables de éstos por centrifugación y, por consiguiente, pueden entrar en la categoría de los llamados antígenos solubles.

Respecto a la distribución de estos antígenos en cada variedad de rickettsia, cabrían dos posibilidades que entramos a discutir:

1) Cada tipo de rickettsia posee un solo antígeno específico; y

2) Cada tipo posee los dos antígenos en proporciones diferentes, habiendo antígeno principal y otro secundario.

La primera posibilidad ha sido sostenida por Craigie. La segunda parece ser la opinión de Plotz. Un punto de vista parecido sería el de Ruiz Castañeda. Sin embargo, hay una diferencia entre las ideas de estos dos autores, pues para Plotz, el antígeno clásico sería un antígeno más completo o complejo que el antígeno murino (76), mientras que para Ruiz Castañeda hay probablemente más elementos

clásicos en el antígeno murino que elementos murinos en el tipo clásico de rickettsias (81).

Cualquiera que sea la interpretación a este respecto, todos los investigadores están de acuerdo en que es posible hacer una diferenciación precisa entre las variedades de tifo, a base de la estructura antigénica del agente casual.

Pero, desde el punto de vista que consideramos, es decir, la fundamentación de la posibilidad de una variación de los tipos tíficos, la segunda posibilidad que establece sólo diferencias cuantitativas, en la estructura antigénica, tiene un valor teórico enteramente diferente de aquel que presenta la primera posibilidad, basada en diferencias cualitativas. En efecto, una diferencia sólo cuantitativa de composición antigénica entre los tipos, abre la posibilidad de la existencia de cepas intermedias, pues las cepas tipos —murina e histórica— no representarían sino límites de máxima desigualdad, en la distribución de los componentes antigénicos y entre estos límites cabrían todas las situaciones intermedias.

Con técnicas adecuadas, Plotz ha logrado preparar antígenos para ser usados en la reacción de fijación del complemento, en los cuales se han eliminado los componentes responsables de las reacciones de grupo. Resultados de la aplicación de este método al estudio de sueros humanos, de enfermos y convalecientes de tifo, de ambas variedades, han sido publicados por Plotz (76) y por Ruiz Castañeda (81) y pueden resumirse en la forma siguiente:

La mayoría de los sueros humanos pueden clasificarse netamente en una u otra variedad de tifo. Existen muchas veces reacciones cruzadas, pero a títulos bajos y sólo excepcionalmente aparecen títulos de fijación de complemento, sensiblemente iguales para ambas variedades de virus. Analizando estos resultados, podemos indicar que las reacciones cruzadas de título bajo, no indican necesariamente anticuerpos específicos para la variedad heteróloga, sino más bien revelan la presencia de anticuerpos para el antígeno común termoestable, no totalmente eliminado de los preparados. El pequeño porcentaje de sueros que reaccionan ante las dos variedades de rickettsia puede interpretarse como el resultado de un contacto con los dos tipos, simultáneo o sucesivo (89).

En resumen, el examen crítico de los resultados publicados apoya más bien la idea de la fijeza de las dos variedades de virus, pues no se presenta evidencia inobjetable a favor de la existencia de cepas intermedias. Es interesante hacer notar que los resultados obtenidos por Mooser y Varela (79) se refieren a México, donde, de acuerdo con sus propias investigaciones, realizadas con el criterio clásico, se ponía en evidencia un notable porcentaje de cepas intermedias.

Podemos concluir que los agentes causales de las variedades murina e histórica se presentan en la naturaleza como entidades fijas y constantes cuando se las investiga desde el punto de vista de su estructura antigénica, criterio que nos parece más sólido, que el criterio clásico fundado en caracteres accidentales, que

fluctúan dentro de una amplia escala y que carecen, por lo tanto, del rigor necesario en todo método experimental.

Creemos, basándonos en las consideraciones anteriores, que la variación de tipos, si bien puede aceptarse como explicación del origen de las variedades de rickettsia del grupo tífico en un sentido estrictamente de biología general, no tiene lugar con la frecuencia necesaria para ser de significación epidemiológica y para fundar en ella un mecanismo explicativo, acerca del origen de las epidemias de tifo histórico.

CONSERVACION DEL VIRUS EN PIOJOS Y DEYECCIONES SECAS

En 1923 se publicaron dos trabajos fundamentales, uno de Arkwright y Baot (8) y otro de Sikora (9), entre cuyas conclusiones figura la demostración del mantenimiento del virus tífico en las deyecciones secas de piojo, a la temperatura del laboratorio.

Estos trabajos fueron confirmados posteriormente por Fejgin (82) y por Starzyck (83), quienes comprobaron, también, la larga conservación del virus en estas condiciones. Destacan estos autores la importancia epidemiológica de este hecho y dan una nueva solución al problema de la conservación del virus histórico en los períodos interepidémicos. Los vestidos, abrigos y ropas en general, cargados con una gran cantidad de deyecciones, bajo forma de un polvo extremadamente fino y ligero, pueden fácilmente llegar a ser la causa de una nueva infección, aun después de un largo período de tiempo. A esta misma opinión se adhieren también Mosing y Radlo (70) y Blanc y Baltazar (84).

Las deyecciones secas de piojos constituirían el verdadero reservorio del virus epidémico. Este virus pulverulento puede contaminar al hombre después de muchos años, según experimentos de Blanc y Baltazar (85). La contaminación del hombre se haría por vía mucosa —ocular, nasal o bucal—, posibilidad que ha sido comprobada ampliamente por medios experimentales.

Las observaciones recientes de Zimmermann (86) y de Pshenichnov (71), realizadas en recientes epidemias en Rusia y Polonia, indican que las deyecciones de piojos infectados constituyen el mecanismo más importante de conservación del virus epidémico en la naturaleza.

Creemos que este mecanismo debe ser considerado, actualmente, como el más probable para la conservación, en la naturaleza, del virus histórico en los períodos interepidémicos.

Como conclusión de la discusión sobre reservorios, podemos señalar las siguientes:

La conexión entre brotes epidémicos, separados por períodos que oscilan alrededor de un año y, tal vez, de dos años, puede ser asegurada por la persistencia del

virus en deyecciones secas de piojo, siempre que las condiciones ambientales de temperatura y humedad del aire sean adecuadas.

Las epidemias separadas por períodos más largos de tiempo son mejor explicadas, por la hipótesis de Zinsser, de las recidivas a largo plazo.

La conexión interepidémica a base de cadenas de enfermedades, inaparente y subclínicas, parece difícil de admitir por las consideraciones dadas anteriormente.

La transformación de virus murino a histórico, como explicación del origen de epidemias, debe, por el momento, ser considerada como una mera posibilidad biológica, hasta que nuevas observaciones o experimentos le den alguna significación en la epidemiología.

SUMMARY

The epidemiology of exanthematic typhus has for its principal problems those which refer to the vectors and the reservoirs. These problems have their origen in the cellular parasitism necessitated for the growth of *Rickettsia prowazeki* and in its easy multiplication in the tissues of arthropods.

The peculiar epidemiological physiognomy of both varieties of typhus is not related to the species of arthropods which intervene in their propagation, but rather to certain characteristics of the viruses themselves, each one of which would be adapted to a different natural cycle; rat-flea-rat for murine virus, and man-louse-man for classic virus.

In this way we would understand why the epidemics of murine typhus are of short duration and why the findings from lice naturally infected with murine virus are exceptional in spite of the fact that it may be done experimentally with great facility. It would also he a further reason for considering the louse as the only insect of epidemiological importance in the propagation of the classic virus, an essentially human disease, the sole reservoir of which is man. And for considering the *Xenopsylla cheopis* and *Ceratopsyllus fasciatus* fleas as the only principal vectors of murine typhus, a disease of the rat, accidentally transmitted to man.

The problem of virus reservoirs does not exist for the murine variety. Its principal natural reservoir of great epidemiological importance is the rat, because it is the only animal which presents a high frequency of natural infection, low mortality resulting from the natural disease, and indefinite conservation of the virus in its organs, principally the brain. Nevertheless the problem does exist for the classic variety. The following explanations clarify to a considerable extent the problem of the conservation of the classic type of virus during the interepidemic periods, leaving man as the only natural reservoir. The connection between epidemic outbreaks separated by periods of time not greater than two years can be assured by the conservation of the virus in dry feces of lice, as long as the me-

dium is favorable. Epidemic outbreaks separated by longer periods of time may be explained by the relapses of the disease after a long period of time. The inter-epidemic connection on the basis of a chain of disease which are not apparent and subclinical, and the transformation of the murine virus into the classic type as origin of the epidemic outbreaks are difficult to accept as a solution to the problem but may, nevertheless, come to have some epidemiological significance.

REFERENCIAS

1. Nicolle, Ch.; Comte, C. y Conseil, E. C. R. Acad. Sci., 1909, 149:486.
2. Nicolle, Ch. y Conseil, E. Arch. Inst. Pasteur, Tunis, 1911, 2:72.
3. Ricketts, H. T. y Wilder, R. M. J. A. M. A., 1910, 54:1304.
4. Sargent, E.; Foley, H. y Vialatte, Ch. C. R. Acad. Sci., 1914, 158:964.
5. Nicolle, Ch.; Blanc, G. y Conseil, E. C. R. Acad. Sci. 1914, 159:661.
6. Nicolle, Ch., Blanc, G. y Conseil, E. Arch. Inst. Pasteur Tunis. 1914, 9:184.
7. Atkin, E. E. y Bacot, A. W. Brit. J. Exp. Path. 1922, 3:196.
8. Arkwright, J. A. y Bacot, A. W. Brit. J. Exp. Path. 1923, 4:70.
9. Sikora, H. Zentr. Bakt. Orig. 1923, 89:271.
10. Mooser, H. J. Infec. Dis. 1928, 43:241.
11. Maxcy, K. F. Pub. Health Rep. 1926, 41:25.
    „ „ „ „ „ 41:1213.
    „ „ „ „ „ 41:2967.
    „ „ „ „ 1928, 43:3084.
12. Dyer, R. E. Rumreich, A. y Badger. L. F. Pub. Health Rep. 1931, 46:334.
13. Kemp, H. A. J. A. M. A. 1931, 97:775.
14. Mooser, H. y Castañeda, M. R. J. Exp. Med. 1932, 55:307.
15. Dyer, R. E.; Workman, W. G.; Badger, L. F. y Rumreich, A. Pub. Health Rep. 1932, 47:931. Pub. Health Rep. 1932, 47:987.
16. Kodama, M.; Kono, M. y Takahashi. Kitasato Arch. Exp. Med. 1932, 9:91.
17. Liu, Wei-T'Ung y Zia, S. H. Am. J. Trop. Med. 1941, 21:605.
18. Bohlos, S. W.; Irons, J. W. y Thurman, D. C. J. Bact. 1944, 47:215.
19. Kodoma, M. y Kono, M. Kitasato Arch. Exp. Med. 1933, 10:99.
    Kodoma, M. y Takahashi, K. Kitasato Crch. Exp. Med. 1933, 10:193.
20. Workmann, W. G. Pub. Health Rep. 1933, 48:795.
21. Blanc, G. y Baltazard, M. C. R. Soc. Biol. 1937, 124:1058.
22. Brigham, G. D. Pub. Health Rep. 1941, 56:1808.
23. Mosser, H. y Dummer, C. J. Infect. Dis. 1930, 46:170.
24. Castañeda, M. R. y Zinsser, H. J. Exp. Med. 1930, 52:195.
25. Casco, R. S. Rev. Med. Mexic. 1932, 12:316, 352, 379 y 397.
26. Mooser, H.; Castañeda, M. R. y Zinsser, H. J. Exp. Med. 1931, 44:567.
27. Blanc, G. Baltazard, M. Arch. Inst. Pasteur Maroc. 1944, ((4); 578.
28. Atkin, E. E. y Bacot, A. W. Brit. J. Exp. Path. 1922, 3:196.
29. Zinsser, H. y Castañeda, M. P. J. Exp. Med. 1931, 44:11.
30. Pirot, R. y Bourgan, M. Bull. Soc. Path. Exot. 1943, 36:326.
31. Barykine, W. y Affanassiewa, A. J. Microbiol. Imm. 1933, 11 (en ruso).
32. Pang, K. H. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1941, 48:266.
33. Violle, H. y Santet, J. C. R. Soc. Biol. 1938, 127:1276.
34. Varela, G. y Mazzotti, L. Rev. Inst. Salubr. Enf. Trop. 1943, 4:211.
35. Dove, W. E. Shelmire, B. J. A. M. A. 1931, 97:1506.
36. Blanc, G. y Baltazard, M. Arch. Inst. Pasteur Maroc. 1944, 2 (4):549.
37. Blanc, G. y Baltazard M. Arch. Inst. Pasteur Maroc. 1944, 2 (4):586.
38. Weigl, R. y Hertzig, A. Arch. Inst. Pasteur Tunis. 1933 ,22:321.
39. Lépine, P. y Bilfinger, F. C. R. Acad. Sci. 1934, 198:1553.
40. Zozaya, J. J. Infect. Dis. 1930, 46:18.
41. Silva Goytia, R. Medicina (México). 1942, 59:25.

42. Liu, Wei-T'Ung y Zia, S. Am. J. Trop. Med. 1941, 21:507.
43. Mosser, H.; Castañeda, M. R. y Zinsser, H. J. A. M. A. 1931, 97:231.
44. Brigham, G. D. y Dyer, R. E. J. A. M. A. 1938, 110:180.
45. Sparrow, H. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1935, 24:435.
46. Brigham, G. D. Pub. Health Rep. 1937, 52:659.
47. Sparrow, H. y Mareschal, P. C. R. Acad. Sci. 1942, 215:389.
48. Blanc, G. y Baltazard, M. Bull. Acad. Med. 1937, 117:434.
49. Nicolle, Ch.; Laigret, J. y Giroud. P. C. R. Acad. Sci. 1933, 26:349.
50. Lépine, P. Premier Congres International d'Hygiene Mediteraneénne. Marseille, 20-25 septembre 1932, J. B. Bailliere et Fils. Paris, 1933.
51. Mercandier, A. y Pirot, R. Bull. Soc. Path. Exot. 1933. 26:349.
52. Nicolle, Ch. Laigret J. y Giroud, P. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1933, 22:326.
53. Sparrow, H. y Lumbroso, U. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1929, 18:1.
54. Nicolle, Ch. y Sparrow, H. C. R. Acad. Sci. 1935, 201:1702.
55. Sparrow, H. C. R. Acad. Sci. 1935, 201:1441.
56. Blanc, G. y Baltazard, M. C. R. Acad. Sci. 1937, 204:1046.
57. Blanc, G. y Baltazard, M. Bull. Acd. Med. 1937, 118:166.
58. Nicolle, Ch. y Lebailly, Ch. C. R. Acad. Sci. 1919, 168:800.
59. Nicolle, Ch. y Lebailly, Ch. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1919, 11:1.
60. Nicolle, Ch. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1925, 14:149.
61. Ramsine, S. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1929, 18:247.
62. Barykine, W.; Minervine, S. y Kompancez, A. Arch. Inst. Pasteur Tunis, 1930, 19:422.
63. Bernhoff, F. G.; Kuteischikow, A y Dosser, E. M. Rapport a la Societé de Microbiologíe de Moscow. 1930 (tomado de Blanc G. y Baltazard, M. Arch. Inst. Pasteur Maroc 2 (4):545).
64. Kuteischikow, A.; Dosser, E. M. y Bernhoff, F. G. Zentrbl. Bakt. Orig. 1933, 129:262.
65. Affanasiewa, A. y Tretjak, K. Zentrbl. Bakt. Orig. 1933, 130:123.
66. Ciuca, M.; Balteanu, J. y Constantinesco, N. C. R. Soc. Biol. 1934, 177:514.
67. Ciuca, M.; Balteanu, J. y Constantinesco, N. Arch. Roum Apth. Exp. Microb. 1935, 8:99.
68. Ciuca, M.; Balteanu, J. y Constantinesco, N. Bull. Off. Intern. Hyg. Pub. 1935, 27:1554.
69. Giroud, P. Bull. Soc. Path. Exoy. 1935, 28:899.
70. Mosing, H. y Radlo, P. Bull. Off. Intern. Hyg. Pub. 1938, 30:1715.
71. Pshenichnow, A. W. Trudy Molotovskovo Meditsinskovo Instituta. 1942, 21:227. (Tomado de Trop. Dis. Bull. 1944, 41:836).
72. Topping, N. H. Am. J. Trop. Med. 1944, 24:57.
73. Brill, N. Am. J. Med. Sc. 1911, 5:484.
74. Anderson, J. F. y Goldberger, J. Pub. Health Rep. 1912, 27:149.
75. Zinsser, H. y Castañeda, M. R. New England J. Med. 1933, 209:815.
76. Plotz, H. Science, 1943, 97:20.
77. Zinsser, H. Arch. Inst. Pasteur Tunis. 1934, 23:149.
78. Zinsser, H. Am. J. Hyg. 1934, 20:513.
79. Mooser, H. Varela y Pilz. J. Exp. Med. 1934, 59:137.
80. Palacios, R. Chávez, F. y Avendaño O. Rev. Inst. Bact. Chile. 1935, 4:11.
81. Castañeda, M. R. J. Immunol. 1945, 50:179.
82. Fejgin, B. C. C. R. Soc. Biol. 1936, 123:37.
83. Starzyck, J. Arch. Inst. Pasteur Tunis. 1938, 27:263.
84. Blanc, G. y Baltazard, B. Bull. Acad. Med. 1938, 120:109.
85. Blanc, G. y Baltazard, M. Arch. Inst. Pasteur Maroc. 1944, 2 (4):674.
86. Zimmermann, E. Ztschr. f. Hyg. u Infektionskr. 1942, 123:552.
87. Craigie, J.; Clark, E. M. Malcomsow, M. E. y Watson, Denis-Memo 7 National Res. Council, Canada, september 1943.
88. Shepard, C. C. National Inst. Health Bull. Nº 183, 1945, p. 93.
89. Plotz, H. y Wertman, K. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1945, 59, 248.
90. Palacios, R. y Avendaño, O. Para ser publicado.

THE SIGNIFICANCE OF THE SEROLOGIC REACTIONS IN THE DIAGNOSIS OF RICKETTSIAL DISEASES

COLONEL HARRY PLOTZ, M. C.

Division of Virus and Rickettsial Diseases, Army Medical School and the United States of America Typhus Commision, War Department

UNITED STATES

1. INTRODUCTION.

The discovery of the non-specific Weil-Felix agglutination test provided the first serologic reaction to be extensively used in the diagnosis of epidemic typhus occuring in man. This test was subsequently employed as a diagnostic aid in other rickettsial diseases. It is now known, however, that it cannot be used to differentiate between the various members in this group, except perhaps scrub typhus, which is the only known rickettsial disease characterized by a rise in OX-K titer.

Following the discovery of the louse transmission, and the etiologic agent in epidemic typhus, *specific* serologic reactions were performed using infected louse intestinal contents as antigen. Subsequently, epidemic rickettsial antigens were prepared from the lungs of intranasally infected mice and murine antigens were made from guinea pig tunica vaginalis scrapings, from experimentally induced rat peritoneal exudate or from intranasally infected rat lungs. Likewise, antigens were prepared from various types of tissue cultures. The antigens made from most of these tissues were not pure and were difficult to obtain in adequate amounts due to the very nature of their origin. Standardization of these antigens also was difficult to achieve, and so, comparative studies frequently could not be carried out. In spite of these difficulties, important advances were made by Otto (1), Weigl (2), Krukowski (3), da Rocha Lima (4), Epstein (5), Zinsser and Castañeda (6), as well as Hudson (7), Stuart-Harris, Rettie and Oliver (8).

When Cox (9) succeeded in cultivating rickettsias in the yolk sac of fertile hens' eggs and Craigie (10, 11) described the other method of extracting cultures of these rickettsiae, new techniques were devised which eventually led to the preparation of a sufficient amount of antigen with which adequate serologic studies

could be performed. This source of material was early used by Bengtson (12, 13) to prepare a complement fixing antigen for "Q" fever and murine typhus.

It is obvious that a complete survey of the work on the serology of rickettsial diseases cannot be covered in the time provided for this talk, therefore, we will present some of the studies carried out during the past five years by members of the staff of the Division of Virus and Rickettsial Diseases and U. S. A. Typhus Commission working at the Army Medical School.

2. Serologic Pattern in Epidemic Typhus

A great deal of our knowledge concerning the serology of epidemic typhus is based on the study of one or another type of antibody; frequently, the observations were made on relatively few serum specimens obtained from a case and often no infectious agent was isolated and identified to substantiate the diagnosis. Since these studies were generally concerned with the appearance of the antibody under study, little is known regarding their persistance. Therefore, an attempt was made to fill in the necessary information and thus more completely establish an antibody pattern for this disease.

Accordingly, serial serum specimens from 32 well studied cases of epidemic typhus occuring in Cairo, Egypt, during the winter of 1943 were obtained for study. Serum specimens were collected as early in the disease as was possible, and, frequently throughout the course of the illness and during the early and late convalescence. While as many as 17 specimens were obtained from some cases, an average of nine specimens per case was available. Some bleedings were made two years after the onset of illness. An attempt to isolate a strain was made in 23 instances. In 21, or 91 % of the cases, strains were isolated and identified as being characteristic of the epidemic type.

A complete antibody study was then made on *each* specimen of serum. This consisted of Weil-Felix test (OX-19, OX-2, OX-K), epidemic and murine complement fixation reactions, epidemic and murine rickettsial agglutinations and tests for the presence of epidemic neutralizing antibody.

a. *Weil-Felix tests* (14)

The standard method was used with well controlled non-motile strains.

The Weil-Felix test should be considered as being "positive" when a rise in titer occurred after comparing two successive specimens obtained during the course of the disease. The general picture shows a high OX-19 titer, a low OX-2 and a negative OX-K, conforming with Felix's description (15). This antibody appeared as early as the fifth day but in other cases as late as the thirteenth day of illness. Twenty-two cases were "positive" by the ninth day. While all cases showed a rise in OX-19 titer, there were three or about 10 % that gave a consistently low titer

(never exceeding 1/160) even though six, eight and nine specimens, respectively, were examined from each case. The Weil-Felix antibody disappears in late convalescence. While it may reach a titer as low as 1/160 fifteen days after onset of illness, it usually falls below this titer three months after onset. This test, therefore, cannot be used to demonstrate the existence of a past infection.

Slide 1. EPIDEMIC TYPHUS CASE N° 1344

Strain Isolated Day of Disease	*Serum Titer With Proteus Ox-19*	*Serum Titer With Proteus OX-2*	*Serum Titer With Proteus OX-K*
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	0	0
8	1/20	0	0
10	1/320	1/20	0
12	1/1280	1/40	0
14	1/640	1/40	0
19	1/640	1/160	0
20	1/640	1/80	0
23	1/640	1/80	0
25	1/320	1/80	0
27	1/160	1/40	0
115	1/20	1/20	0
286	1/20	1/10	0
713	0	0	0

This slide represents the rise and fall of the Weil-Felix antibody in a typical case of epidemic typhus occurring in Cairo, Egypt, from whom the agent was recovered an identified.

b. *Complement fixation*

Infected epidemic or murine yolk sacs yield two types of complement fixing antigens. One is the specific rickettsial antigen, sedimentable at 5-10,000 rpm. and the other is a soluble or "common" typhus antigen, which is sedimentable at about 27,000 rpm.

We have shown that when the common, or soluble antigen, is used in complement fixation tests that cross fixation occurs between epidemic and murine typhus. However, when the soluble antigen is washed away from the rickettsiae, a specific ricketsiae complement fixing antigen is left with which differentiation between these two closely related diseases becomes possible (16, 17).

Slide 2. EPIDEMIC SOLUBLE ANTIGEN
(1st Washing)

Antigen Dilution	*Epidemic Guinea Pig H-27*	*Wilmington Guinea Pig B-38*
1/2	4	4
1/3	4	4
1/4	4	4
1/6	4	4
1/8	4	4
1/12	3	2
1/16	1	1

EPIDEMIC SOLUBLE ANTIGEN
(2nd Washing)

Antigen Dilution	*Epidemic Guinea Pig H-27*	*Wilmington Guinea Pig B-38*
½	4	4
⅓	1	4
⅙	0	2
¼	0	0
⅛	0	0
1/12	0	0

This slide shows the degree of cross fixation which occurs when the epidemic soluble antigen is tested against an epidemic and murine convalescent guinea pig serum. This soluble antigen, which is referred to as the first washing or first supernatant, consist of the supernatant fluid obtained from a 10 % ether extracted epidemic yolk sac suspension centrifuged for one hour at 5,000 rpm. The second washing is obtained when the sedimented rickettsiae are resuspended in physiological saline, shaken and centrifuged again.

It is observed that almost complete cross fixation occurs when the supernate from the first centrifugation is used as antigen. This antigenic material gradually decreases with each successive washing so that after several washings it completely disappears.

Slide 3. PURIFIED EPIDEMIC RICKETTSIAL ANTIGEN

Antigen Dilution	*Epidemic Guinea Pig H-27 Serum Dilution* 1/5	1/10	1/20	1/40
½	4	4	4	4
⅓	4	4	4	4
¼	4	4	4	4
⅙	4	4	4	4
⅛	4	4	4	4
1/12	4	4	4	4
1/16	2	4	4	4
1/24	0	1	2	2
	Wilmington Guinea Pig Serum B-38 (Murine)			
Dilution	1/5	1/10	1/20	1/40
½	3	2	0	0
⅓	2	0	0	0
¼	0	0	0	0
⅙	0	0	0	0
⅛	0	0	0	0
1/12	0	0	0	0
1/16	0	0	0	0
1/24	0	0	0	0

This shows the degree of fixation obtained when the resuspended rickettsiae that have been washed four times are used as antigen. This material came from the same suspension that yielded the soluble antigen discussed in the previous slide.

It is observed that the purified rickettsial antigen is specific in that practically no cross fixation occurs.

Slide 4. MURINE SOLUBLE ANTIGEN
(1st Washing)

Antigen Dilution	*Epidemic Guinea Pig H-27*	*Wilmington Guinea Pig B-38*
1/2	4	4
1/3	4	4
1/4	4	4
1/6	1	4
1/8	0	4
1/12	0	4
1/16	0	3
1/24	0	0

MURINE SOLUBLE ANTIGEN
(2nd Washing)

Antigen Dilution	*Epidemic Guinea Pig H-27*	*Wilmington Guinea Pig B-38*
1/2	2	4
1/3	0	4
1/4	0	4
1/6	0	4
1/8	0	4
1/12	0	4
1/16	0	1
1/24	0	0

Slide 5. PURIFIED MURINE RICKETTSIAL ANTIGEN

Antigen Dilution	*Epidemic Guinea Pig H-27 Serum Dilution* 1/5	1/10	1/20	1/40
1/2	0	0	0	0
1/3	0	0	0	0
1/4	0	0	0	0
1/6	0	0	0	0
1/8	0	0	0	0
1/12	0	0	0	0
1/16	0	0	0	0
1/24	0	0	0	0
	Wilmington Guinea Pig Serum B-38 (Murine)			
Dilution	1/5	1/10	1/20	1/40
1/2	4	4	4	4
1/3	4	4	4	4
1/4	4	4	4	4
1/6	4	4	4	4
1/8	4	4	4	4
1/12	3	4	4	4
1/16	0	2	3	4
1/24	0	0	0	2

These slides (4.5) show the same principles are applicable to murine yolk sac antigens.

Slide 6. TITRATION OF PURIFIED EPIDEMIC RICKETTSIAL ANTIGENS

Epidemic Antigen E-24:	Antigen Dilutions								
Sera	*1/10*	*1/15*	*1/20*	*1/30*	*1/40*	*1/60*	*1/80*	*1/120*	*1/160*
Epidemic	4	4	4	4	4	4	(4)	2	1
Murine	2	1	0	0	0	0	0	0	0
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Epidemic Antigen E-25:									
Sera	*1/10*	*1/15*	*1/20*	*1/30*	*1/40*	*1/60*	*1/80*	*1/120*	*1/160*
Epidemic	4	4	4	4	4	4	(4)	2	1
Murine	4	(4)	2	0	0	0	0	0	0
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Epidemic Antigen E-26:									
Sera	*1/10*	*1/15*	*1/20*	*1/30*	*1/40*	*1/60*	*1/80*	*1/120*	*1/160*
Epidemic	4	4	4	4	4	4	4	4	(4)
Murine	(4)	1	0	0	0	0	0	0	0
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Slide 7. TITRATION OF PURIFIED MURINE RICKETTSIAL ANTIGENS

Murine Antigen M-12:	Antigen Dilutions								
Sera	*1/10*	*1/15*	*1/20*	*1/30*	*1/40*	*1/60*	*1/80*	*1/120*	*1/160*
Epidemic	4	4	(3)	1	0	0	0	0	0
Murine	4	4	4	4	4	4	4	4	(4)
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Murine Antigen M-13:									
Sera	*1/10*	*1/15*	*1/20*	*1/30*	*1/40*	*1/60*	*1/80*	*1/120*	*1/160*
Epidemic	4	4	4	(3)	2–	0	0	0	0
Murine	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Murine Antigen M-14:									
Sera	*1/10*	*1/15*	*1/20*	*1/30*	*1/40*	*1/60*	*1/80*	*1/120*	*1/160*
Epidemic	4	4	(4)	2–	0	0	0	0	0
Murine	4	4	4	4	4	4	4	4	(4)
Normal	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Saline	0	0	0	0	0	0	0	0	0

The next slides (6-7) show results of titrations of three concentrated purified epidemic and three murine rickettsial antigens against the same pools of convalescent guinea pig serum. Purified antigens of the types just discussed were used in all of the diagnostic serologic studies which will be presented here.

Emphasis has been laid upon the desirability of using purified rickettsial an-

tigens in the complement fixation test, firstly, because differentiation between epidemic and murine typhus can be easily made with these antigens and, secondly, because crude extracts of embryonic yolk sac and embryo tissue possess a lipoidal substance (mazzini antigen) which is capable of fixing complement in the presence of sera with a hight syphilitic antibody content. If this syphilitic antigen is not removed from these crude antigens, false positive reactions can be obtained (18).

The complement fixation test is performed by using two units of antigen and two full units of complement in the presence of serial dilutions of the unknown sera being examined. This mixture is incubated for 18 hours at 4°–8° C. and then the hemolytic system is added. Secondary incubation is carried out in a waterbath at 37.5° C. for 30 minutes and the tests are then read. The antibody titer is taken as the highest dilution of serum giving a four or three plus fixation; the expressed figure represents the actual dilution of serum before addition of other materials employed in the test and, hence, represents initial dilution.

Slide 8. EPIDEMIC TYPHUS CASE N° 1344

Strain Isolated Day of Disease	*Serum Titer With Epidemic Antigen*	*Serum Titer With Murine Antigen*
4	0	0
5	0	0
6	0	0
8	0	0
10	1/20	0
12	1/1280	0
14	1/1280	0
19	1/640	0
20	1/640	0
23	1/640	0
25	1/640	0
27	1/640	0
115	1/80	0
286	1/40	0
713	1/40	0

Specimens from each of the 32 cases gave a positive complement fixation reaction with the epidemic antigen. The antibodies appeared between the fourth and sixteenth day of disease, with 15 cases being positive by the ninth day. Most of the cases failed to give any fixation whatsoever with the murine antigen. When cross fixation did occur, however, the titer obtained with the homologous antigen was always higher than was obtained with the murine antigen.

It is seen that the complement fixation reaction becomes positive somewhat later than does the Weil-Felix. As a diagnostic test the complement fixation reaction has the advantage over the Weil-Felix in being specific and thus permitting a definite diagnosis.

All cases showed a persistance of complement fixing antibodies, even when

specimens were examined two years after onset. We shall return to this finding later.

Since crude and purified complement fixing antigens are used in different laboratories, it may be of interest to examine the results obtained when these two types of antigens are tested against the same specimens of human serum. The crude antigen is prepared from a 10 % yolk sac suspension which is centrifuged at 4,000 rpm. The supernatant is discarded and the sediment is resuspended in saline (19). This material still contains soluble antigen. The purified antigens are prepared by repeated washing and centrifugation of the rickettsial suspensions, discarding the supernatant until no soluble antigen is present.

Slide 9. COMPARISON OF COMPLEMENT FIXATION RESULTS USING CRUDE ANTIGENS AND PURIFIED ANTIGENS

Sera	*Crude Antigen*		*Purified Antigen*	
Epidemic	*Epidemic*	*Murine*	*Epidemic*	*Murine*
México 38	1/1280	1/280	1/320	1/40
México 24	1/640	1/640	1/1280	0
Ecuador 258	1/2560	1/2560	1/640	1/10
Ecuador 230	1/640	1/640	1/320	0
Murine				
Samples	1/20	1/160	0	1/320
Weaver	1/80	1/160	0	1/640
Mapes	1/80	1/160	1/10	1/160
Winger	1/20	1/160	0	1/320

It is observed that differentiation is impossible when crude antigens are used in epidemic typhus. The results are clear cut, however, with purified rickettsial antigens.

When a crude antigen is used in murine typhus, differentiation is easier since in some preparations the soluble antigen is more readily removed. Differentiation with purified antigens is clearer as the results indicate.

c. *Rickettsial agglutination* (20).

A macroscopic test was used in this study employing 3 cc. conical Pyrex centrifuge tubes, measuring 10 mm. x 65 mm. When these tubes were employed, the test was clear cut, in that the aggregations of rickettsiae were firm and not easily dispersed. The same purified rickettsial suspensions used for the complement fixation tests were employed for the agglutination tests. These suspensions were homogeneous and free of egg proteins. The antigens were standardized to a nitrogen content of 0.05 mg. N/ml. This concentration represented about five to six times that used in the complement fixation test. Normal horse serum in small amounts, 0,5 %, was added to the antigen to prevent the spontaneous agglutination of rickettsiae which may occasionally occur. The test was set up in a waterbath

at 42° C. for four hours followed by storages in the ice box overnight. All results are recorded as final dilution.

It was found that rickettsial agglutinins occurred in rising titer in all cases. While cross agglutination was frequent, the titer obtained with the epidemic antigen exceeded that found with the murine antigen, thus permitting differentiation between diseases. As with the Weil-Felix test, a "positive" rickettsial agglutination was considered one that showed a rise in titer. The earliest "positive" agglutination occurred on the fifth day and the latest on the sixteenth day of illness. Nineteen cases were positive by the ninth day. In general, a rise in Weil-Félix titer followed closely that found for rickettsial agglutination.

Slide 10. EPIDEMIC TYPHUS CASE N° 1344

Rickettsial Agglutination

Strain Isolated Day of Disease	*Serum Titer With Epidemic Antigen*	*Serum Titer With Murine Antigen*
4	0	0
5	0	0
6	0	0
8	1/80	1/40
10	1/640	1/160
12	1/2560	1/640
14	1/5120	1/1280
19	1/10240	1/1280
20	1/10240	1/1280
23	1/10240	1/1280
25	1/5120	1/640
27	1/5120	1/640
115	1/160	1/40
286	1/80	1/10
713	1/40	1/40

Within the limits of this study it was found that the rickettsial agglutination had fallen below a titer of 1/160 in 37 % of the cases by three months after onset of illness. All cases, except three, had fallen below this titer after ten months. It is for this reason that the rickettsial agglutination test cannot be employed to demonstrate the existence of a past infection. Van Rooyen and Bearcroft (21) had called attention to the specificity of the agglutination reaction as well as the existence of cross agglutination when using rickettsial suspensions obtained from yolk sac cultures.

We have found both epidemic and murine agglutinins, frequently in high titer, in certain specimens from cases of Rocky Mountain spotted fever (22). This observation fits in with that of Parker (23) and Castañeda and Silva (24) in that these authors have shown that there is an immunologic relationship between typhus and Rocky Mountain spotted fever. These findings must be considered when rickettsial aglutination is used as a diagnostic test specially in regions where these two diseases occur simultaneously.

d. *The neutralizing antibody.*

Slide 11. EPIDEMIC TYPHUS CASE N° 1344

Epidemic Neutralizing Antibody

Strain Isolated Day of Disease	*50 % Endpoint Titer Final Dilution*
4	0
5	0
6	0
8	52
10	90
12	645
14	2048
19	2580
20	1444
23	1618
25	1618
27	722
115	161
286	51
713	Not Done

Gildermeister and Haagen described a toxin associated with living murine rickettsiae grown in yolk sac cultures (25). These authors reported that this toxin was neutralized by convalescent sera from human cases of epidemic and murine typhus. Bengston, Topping and Henderson (26) then showed that a toxic substance was present in yolk sac cultures infected with an *epidemic* strain and Henderson and Topping (27) reported that this toxic substance was neutralized by convalescent epidemic typhus serum. These workers devised a neutralization test in mice which subsequently was adopted by the National Institute of Health as the standard potency test for typhus vaccines. This neutralization test was used in an analysis of this antibody in the specimens obtained from the 32 cases under study. In all, about 17,000 mice were employed (28).

All cases showed the presence of neutralizing antibody in rising titer. If we accept a rise in titer as being significant, the data indicate that 37 % of the cases possessed neutralizing antibodies by the eighth day and 100 % by the thirteenth day of disease.

As in our studies dealing with other serologic responses in typhus fever (the Weil-Felix, complement fixation and rickettsial agglutination), we were interested in determining the residual neutralizing antibody titers in late convalescence. The results indicate that the titer of this antibody falls considerably from the peaks observed in early convalescence.

As with rickettsial agglutination, we have demonstrated the presence of epidemic neutralizing antibodies, frequently in high titers, in serum specimens from

11 cases of Rocky Mountain spotted fever (22). This fact must be borne in mind, in the event that the neutralization test is used to establish the existence of a past infection.

Slide 12. EPIDEMIC TYPHUS CASE 1344 — STRAIN ISOLATED

All Antibodies — Initial Dilution

Day	*OX-19*	*Rick. Agglutination Epidemic*	*Comp. Fixation Epidemic*	*Neutralization Epidemic*
4	0	0	0	0
5	0	0	0	0
6	0	0	0	0
8	1/10	1/40	0	12
10	1/160	1/320	1/20	45
12	1/640	1/1280	1/1280	322
14	1/320	1/2560	1/1280	1024
19	1/320	1/5120	1/640	1290
20	1/320	1/5120	1/640	1222
23	1/320	1/5120	1/640	1309
25	1/160	1/2560	1/640	1309
27	1/80	1/2560	1/640	361
115	1/10	1/80	1/80	80
286	1/10	1/40 p.	1/40	25
713	0	0	1/40	—

This slide (12) will summarize the information on the dominant antibodies which occurred in one case of epidemic typhus. It is observed that the OX-19 agglutinins, rickettsial agglutinins and the neutralizing antibody appear on the eigth day while the complement fixation test becomes positive on the tenth day of illness. The Weil-Felix and rickettsial agglutination test reached a non-significant titer by the 115th day while the neutralizing antibody titer has fallen greatly by this time. The curves of the rise and fall of these three antibodies is nearly identical. The complement fixation test was still positive on the 713th day, while the Weil-Felix and rickettsial agglutination had become negative by this time.

While there is some variation in individual cases, the same general tendency of antibody appearance and persistence was demonstrated in all cases studied.

3. Serologic Pattern in Murine Typhus (29)

A study was made on murine typhus similar to that just described for epidemic typhus. Serial specimens were collected from 15 cases of murine typhus occurring in Nashville, Tennessee, amongst civilians. Strains were isolated from eight cases and identified as being characteristic of the murine type. An average of about 11 specimens were collected from each case. Late specimens were available ten months after onset of illness in some instances.

a. *Weil-Felix*

The characteristic high OX-19, low OX-2 and non-significant OX-K were

demonstrated in all cases. Where early specimens were available, all showed a rise in OX-19 titer. The earliest rise occurred on the eighth day and the latest on the thirteenth day of disease. Two cases never showed a titer higher than 1/160 even though nine and thirteen specimens, respectively, were examined from each case. It will be recalled that cases of this type were encountered in the epidemic series. The titers in most of the cases fell below 1/160 in about two months after onset.

b. *Rickettsial agglutination*

All cases showed a rise in murine titer. While cross agglutination occurred, the titers obtained with the homologous antigen was always higher than with the epidemic antigen. The earliest rise in titer occurred on the seventh day and the latest on the fourteenth day after onset. In all instance where late specimens were available (some after ten months), rather high titers were demonstrated (1/160-1/5120). This result is different from what was found in the epidemic typhus series.

c. *Complement fixation*

All 15 cases developed a positive murine fixation. When cross fixation did occur the titer with the homologous antigen always exceeded that found with the epidemic antigen. In those 13 cases from whom early specimens were available, a rise in complement fixation titer occurred as early as the tenth day and as late as the eighteenth day of illness. There was one case that was negative on the nineteenth day but a positive murine test was obtained on the 291st day, when the next available specimen was examined. In all cases this antibody was shown to persist as long as specimens were available. Eight such specimens were examined ten months after onset. We have observed other known cases of murine typhus that were positive as long as 12 years after onset.

Slide 13. MURINE TYPHUS — CASE E — STRAIN ISOLATED

Day of Disease	*Complement Fixation*		*Weil-Felix*		*Rickettsial Agglutination*	
	Murine	*Epidemic*	*OX-19*	*OX-2*	*Murine*	*Epidemic*
11	0	0	1/160	1/40	1/160	1/40
13	0	0	1/320	1/80	1/1280	1/160
15	1/20	0	1/1280	1/320	1/2560	1/640
17	1/20	0	1/1280	1/320	1/5120	1/640
19	1/20	0	1/1280	1/320	1/5120	1/640
21	1/40	0	1/1280	1/320	1/5120	1/640
23	1/640	1/40	1/1280	1/320	1/10240	1/640
25	1/640	1/20	1/320	1/160	1/20480	1/640
27	1/320	1/20	1/640	1/320	1/10240	1/640
30	1/640	1/10	1/320	1/160	1/10240	1/640
37	1/160	0	1/640	1/80	1/10240	1/640
44	1/320	0	1/320	1/40	1/5120	1/160
51	1/160	0	1/160	1/40	1/2560	1/160
326	1/160	1/20	1/80	0	1/320	1/80

d. *Summary of murine typhus*

Slide 13 presents the serological data on a typical case of murine typhus; it illustrates appearance and persistence of each antibody.

If we compare specimen for specimen, it is observed that a rise in the Weil-Felix and rickettsial agglutination titers occur at about the same time and that complement fixation becomes positive a few days later. The Weil-Felix falls below a significant level about two months after onset while the rickettsial agglutination titer tends to persist longer than it does in epidemic typhus. The complement fixing antibody persists in murine typhus as it does in epidemic typhus.

4. Modification of the Serologic Response to Infection with Murine Typhus by Previous Immunization with Epidemic Typhus Vaccine

Slide 14. MURINE TYPHUS IN INDIVIDUALS WHO PREVIOUSLY RECEIVED EPIDEMIC TYPHUS VACCINE

		Complement Fixation		*Rickettsial Agglutination*	
Case	*Day of Disease*	*Epidemic*	*Murine*	*Epidemic*	*Murine*
Com.	14	1/320	1/320	1/160	1/640
	24	1/320	1/320	1/1280	1/5120
	30	1/320	1/160	1/320	1/2560
	37	1/320	1/160	1/320	1/2560
Sum.	21	1/640	1/320	1/80	1/1280
	42	1/320	1/320	1/80	1/640
	58	1/160	1/160	1/80	1/320

A new diagnostic problem presented itself in a number of our soldiers, who had been previously immunized with epidemic typhus vaccine and who subsequently contracted murine typhus on their return to the United States.

When serial serum specimens from these previously immunized cases were examined, it was found that the serologic response was different from that of non-vaccinated cases of epidemic or murine typhus. The Weil-Felix test did not seem to be affected for a rise in titer ocurred. The difference was seen in the specific rickettsial antibody response. Thus, the epidemic complement fixation titers were usually *higher* than the murine titers, however, a number of specimens showed equal titers and others showed considerable cross fixation. On the other hand, the rickettsial agglutination tests showed *higher* titers with the murine antigen than with the epidemic (30).

It appears that the murine disease recalled the appearance of epidemic complement fixing antibodies which had been originally induced by previous administration of epidemic typhus vaccine. We have observed about 40 cases of murine typhus in individuals who previously received epidemic typhus vaccine and the serologic response in all was similar.

It is of interest to note that the previous administration of epidemic typhus

vaccine appears not to have modified the clinical course of the *murine* disease which occurred in these soldiers.

When an individual contracts *epidemic* typhus after a previous immunization with epidemic typhus vaccine, the serologic response is also distorted from that found in non-vaccinated persons. In these instances, the serologic response is characterized by a high epidemic complement fixation and rickettsial agglutination titers, but more crossing is observed than in non-vaccinated individuals. The appearance of these antibodies likewise occurs somewhat earlier than in non-vaccinated individuals (31). In this connection we record that the serologic response which occurs in Brill's disease is comparable to what is found in these cases (32).

The possible existence of this mixed type of infection with wide crossing should put us on guard against making a diagnosis of an "intermediate" strain infection based on serologic results alone.

5. Serologic Relationship Between Members of the Spotted Fever Group

While it has been shown that the diseases of the spotted fever group are immunologically related, certain antigenic differences do exist. For instance, Badger (33) showed, by means of reciprocal cross immunity tests, that fievre boutonneuse and Rocky Mountain spotted fever were related, while Davis and Parker (34) on the other hand, showed that a Rocky Mountain spotted fever vaccine which protected against this disease did not protect against fievre boutonneuse. The same type of relationship seems to exist between these diseases as does between epidemic and murine typhus.

Slide 16. SEROLOGIC RELATIONSHIP MEMBERS SPOTTED FEVER GROUP

Serum	*Antigens*					
	Epidemic	*Murine*	*RSF*	*F. Bout.*	*SATF*	*Brazilian*
Epidemic	+	o	o	o	o	o
Murine	o	+	o	o	o	o
RSF	o	o	+	o	o	+
F. Bout	o	o	o	+	+	o
SATF	o	o	o	+	+	o
Brazilian	o	o	+	o	o	+
Mexican	o	o	+			

Following the description of a specific complement fixation test for Rocky Mountain spotted fever (35) and the differential complement fixation test for the typhus fever group, we considered it of interest to study, by means of the same methods, the relationship existing between members of the spotted fever group of diseases.

Purified rickettsial antigens were prepared from cultures of Rocky Mountain

spotted fever, fievre boutonneuse, South African tick bite fever and Brazilian spotted fever, and reciprocal complement fixation tests were set up against convalescent guinea pig sera.

These tests have shown that Rocky Mountain spotted fever and Brazilian spotted fever are antigenically identical, but there was no cross fixation with these antigens and sera from fievre boutonneuse or South African tick bite fever. Fievre boutonneuse and South African tick bite fever are antigenically related. There was no cross fixation with these antigens and sera from cases of Rocky Mountain of Brazilian spotted fever (36,37).

A Rocky Mountain spotted fever antigen gives complement fixation with specimens from Mexican spotted fever, suggesting that these diseases are antigenically related. The reverse test, using a Mexican spotted fever antigen against Rocky Mountain spotted fever, is now being done.

6. Identification of Rickettsial Diseases in Guinea Pigs by Means of Specific Differential Complement Fixation Tests

The isolation and identification of rickettsial diseases are made by their capacity to induce a febrile and pathologic response in guinea pigs or the absence of these reactions in other species of animals, followed by the demonstration of a reciprocal cross immunity with known rickettsial strains. This procedure is not only time consuming and expensive but presents certain difficulties because strains of the same disease may induce reactions of different degree and intensity. It is because of these difficulties and because guinea pigs produce specific complement fixing antibodies in convalescence that this laboratory has used the specific complement fixation test for the past three years to make a diagnosis of a rickettsial disease. The following experimental results will illustrate these points for murine and epidemic typhus and Rocky Mountain spotted fever.

40 of 42 guinea pigs inoculated at the same time with the same amount of a pooled tunica vaginalis suspension (Wilmington murine strain) reacted after a period of incubation varying from three to seven days with a febrile reaction of from one to seven days. Two guinea pigs developed no febrile reaction whatsoever. Eleven or 26 % of the guinea pigs developed no scrotal swelling and two of these likewise had no fever. Pre-inoculation specimens of serum showed no complement fixing antibodies with a purified murine, epidemic or Rocky Mountain spotted fever antigen. Serum samples examined 14 days after temperature returned to normal showed the presence of specific murine complement fixing antibodies and low or no antibodies with an epidemic and Rocky Mountain spotted fever antigen. Specific murine complement fixing antibodies were demonstrated in the three types of reaction observed. (1) Guinea pigs that developed fever and scrotal

swelling, (2) guinea pigs that developed fever without scrotal swelling, and (3) guinea pigs that developed neither fever nor scrotal swelling (inapparent infection). The guinea pigs of the three series were immune on challenge.

Of 39 guinea pigs inoculated at the same time with the same amount of pooled epidemic brain suspension (Breinl strain), 33 developed a febrile reaction from one to ten days following an incubation period of from five to nineteen days. Four guinea pigs developed scrotal swelling. A preinoculation specimen of serum showed no complement fixing antibodies for epidemic, murine or Rocky Mountain spotted fever. When samples were examined 14 days after temperature returned to normal, 32 of the 33 specimens showed the presence of epidemic complement fixing antibodies and low or no complement fixing antibodies with a murine or Rocky Mountain spotted fever antigen. The guinea pig that did not develop complement fixing antibodies had fever for one day on the 15th day after inoculation. This guinea pig was not immune on challenge. It is considered that the temperature was due to causes other than murine typhus. The other 32 guinea pigs were immune on challenge. Of the six guinea pigs that developed no febrile reaction after inoculation with infectious material, five showed no complement fixing antibodies. These guinea pigs reacted when challenged. The other guinea pig showed complement fixing antibodies and was immune on challenge. It is considered that the former five guinea pigs represented "misses" while the later one represents an inapparent infection.

Thirteen guinea pigs inoculated with a mild strain of Rocky Mountain spotted fever developed a febrile reaction from two to nine days following an incubation period which varied from two to six days. Pre-inoculation specimens showed no complement fixing antibodies to epidemic and murine typhus or Rocky Mountain spotted fever. Early convalescent specimens showed fixation with a Rocky Mountain spotted fever antigen and none with an epidemic or murine antigen (38).

7. The Complement Fixation Reaction as a Diagnostic and Survey Tool

In a wide experience with the differential complement fixation test using purified antigens it has been shown that specific epidemic or murine complement fixing antibodies appear during early convalescence and that this test can be employed to differentiate these closely related diseases. Furthermore, we have demonstrated the persistence of these specific complement fixing antibodies in a number of cases of epidemic and murine typhus in whom infection had occurred years earlier. The oldest epidemic case occurred 32 years before while the oldest murine case was 12 years old. It is for this reason that we believe that this test can be used as a survey tool to demonstrate the existence of a past infec-

tion. However, further work will have to be done to determine any limitations to this observation.

An attempt was made to ascertain the type of typhus which was prevalent in Mexico, Peru, Guatemala, and Ecuador. In Mexico the same specimens were examined by the laboratory at the Institute of Tropical Diseases and at the Army Medical School. An essential agreement in results were obtained. It was shown that the common type of typhus in Mexico was the epidemic variety. In Mexico City, the relationship between epidemic and murine as judged by hospitalized cases was 80 % epidemic and 20 % murine. Two cases of epidemic typhus were found in Veracruz and one case in Nuevo Laredo.

In Peru all of the cases proved to be epidemic typhus. It should be observed that almost all of these cases occurred in high altitudes of the Andes Mountains throughout the length of Peru. However, isolated cases were found in Lima or Arequipa where there is a constant flow of traffic from higher altitudes. Specimens from the coastal and jungle areas were negative.

The prevailing disease in Guatemala is epidemic typhus. Only three cases of murine typhus were found in Guatemala City. The results found by Dr. Enrique Padilla and ours are in agreement.

A few specimens obtained from El Salvador proved to be murine typhus. All specimens received from Ecuador proved to be epidemic typhus. No murine typhus was found (39).

The results of our studies indicate future possible applications of the methods which have been described. The specific differential complement fixation test can be used:

(1) To determine the type and distribution of epidemic and murine typhus in a given outbreak.
(2) To study the incidence of *previous* infections amongst persons living in an endemic area.
(3) To diagnose the occurrence of human infections with members of the spotted fever group of rickettsiae.
(4) To demonstrate the existence of *previous* infection in animal reservoirs.
(5) To investigate the antigenic relationship of diseases in the rickettsial group.
(6) To investigate disease of unknown etiology.

RESUMEN

Se presentan los resultados de un estudio sobre la aparición, persistencia y desaparición de los anticuerpos producidos en hombres y animales por las dos varie-

dades de *Rickettsia prowazeki;* y también sobre las relaciones inmunológicas entre éstas y las rickettsias del grupo de la fiebre manchada.

Se usaron las reacciones de Weil Felix, fijación de complemento, aglutinación de rickettsias y neutralización de toxina en el ratón.

Los antígenos usados en estas reacciones fueron: para la de Weil-Felix, suspensiones estandar de proteo X–19–o, OX–2 y OX–K. Para la de fiijación de complemento antígenos específicos epidémico y murino. Para la de aglutinación de rickettsias los mismos antígenos, pero 5 veces más concentrados. Y para la de neutralización de toxina en el ratón la obtenida de huevos infectados con rickettsia clásica.

Los sueros estudiados fueron: (1) 32 series de sueros de enfermos de tifo epidémico, con un promedio de 9 sueros cada una y tomados desde los primeros días de la enfermedad hasta 2 años después. De estos enfermos se aislaron 21 cepas de tipo clásico. (2) 15 series de sueros de enfermos de tifo murino, con un promedio de 11 cada una y tomados desde los primeros días de la enfermedad hasta 10 meses después. De estos enfermos se aislaron 8 cepas de tipo murino. (3) Series de sueros de enfermos de tifo murino anteriormente vacunados con antígeno clásico. (4) Series de sueros de enfermos de tifo clásico anteriormente vacunados con antígeno clásico. (5) Sueros de cuyes convalescientes de tifo epidémico, tifo murino, fiebre manchada de las Montañas Rocallosas, fiebre botonosa, fiebre de garrapatas de Sud Africa, fiebre manchada de Brasil y fiebre manchada de México. (6) Sueros de cuyes convalescientes de tifo clásico. Y (7) Sueros de cuyes convalescientes de tifo murino.

Los resultados fueron: (1) En el tifo epidémico las aglutininas para el proteo OX–19 son de título muy alto, para el proteo OX–2 son de título bajo y no se presentan para el proteo OX–K. Estas aglutininas, junto con las aglutininas para la variedad clásica de rickettsias y los anticuerpos neutralizantes, aparecen al 8º día de enfermedad. Los anticuerpos que fijan el complemento con la variedad clásica se presentan al 10º día. A los 115 días después de la enfermedad los tres primeros anticuerpos solamente presentan un título no diagnóstico. A los 713 días después son negativos, quedando positiva solamente la prueba de fijación de complemento. (2) En el tifo murino las aglutininas para los proteos son iguales que para tifo epidémico. Las aglutininas para la variedad murina se presentan al 8º día y persisten por más tiempo que lo que se observa con la variedad correspondiente en el tifo epidémico. La fijación de complemento es de aparición más tardía y persiste tanto como en el tifo epidémico. Se han estudiado sueros de convalescientes de fiebre manchada que aglutinan a las rickettsias clásica y murina en alto título. (3) En los individuos vacunados con antígeno epidémico y posteriormente enfermos de tifo murino, se observó que los anticuerpos que fijan el complemento están en la misma proporción para las dos variedades de rickettsias

o la diferencia es muy poco marcada, siendo más alta para antígeno murino. En cambio, las aglutininas siempre son más altas para antígeno murino. (4) En los individuos vacunados con antígeno clásico y posteriormente enfermos con tifo clásico, se observó que los títulos para los anticuerpos que fijan el complemento y para las aglutininas son más altos con la variedad clásica, aunque la intensidad de la reacción cruzada sea mayor que lo que se observa en los individuos no vacunados. La posible existencia de una infección mixta que puede dar una respuesta inmunológica parecida a la anterior nos debe poner en guardia para no hacer diagnósticos de cepas intermedias basándose únicamente en los resultados serológicos. (5) Hay igualdad antigénica entre las fiebres manchadas de Montañas Rocallosas, Brasil y México. Hay igualdad antigénica entre la fiebre botonosa y la fiebre de garrapatas de Sud Africa. La relación que existe entre estos dos grupos de rickettsias es parecida a la que se encuentra entre las dos varidades de rickettsia prowazeki. (6) En 42 cuyes inoculados con tifo murino se observó que unos presentaron fiebre e hinchazón escrotal, otros únicamente fiebre y otros que no presentaron ni fiebre ni hinchazón escrotal. Todos presentaron anticuerpos que fijan el complemento con el antígeno homólogo y se comportaron como inmunes a una segunda inoculación. (7) En 39 cuyes inoculados con tifo epidémico se observó que unos presentaron fiebre e hinchazón escrotal, otros únicamente fiebre y otros no reaccionaron a la infección. De los cuyes que presentaron fiebre o fiebre e hinchazón escrotal hubo uno que no fijó el complemento con el antígeno homólogo y no fué inmune a una segunda inoculación. En el grupo de cuyes que no reaccionaron solamente uno fijó el complemento y fué inmune a una segunda inoculación.

Se estudiaron grupos de sueros de enfermos de tifo exantemático procedentes de México, Perú, Guatemala y Ecuador por medio de la prueba de fijación de complemento. Se encontró que los sueros de Perú, Guatemala y Ecuador fueron de tipo clásico. Y los de México 80 % clásicos y 20 % murinos. Unos pocos sueros estudiados procedentes de San Salvador fueron de tipo murino.

La prueba de fijación de complemento puede ser usada para determinar el tipo y la distribución de tifo murino o clásico en un brote epidémico; el porcentaje de personas inmunes en una area endémica; la existencia de infección previa en animales reservorios; la relación antigénica entre las enfermedades producidas por rickettsias y la investigación sobre enfermedades de etiología desconocida.

REFERENCES

1. Otto, R. & Dietrich, A. Deutsch. Med. Woch., 1917, *43*, 577.
2. Weigl, R. Zschr. f. Hyg., 1923, *99*, 302.
3. Krukowski. Medycynij disiviadczolnej spolecznej, 1923, *1*, 378; 1924, *2*, 370.
4. da Rocha Lima — cited from Otto, R. & Munter, H. in Handbuch der Pathogenen Microorganismen, Kolle, W., Kraus, R. & Unlenhuth, P., 3rd Ed., 1930, *8*, 1193.

5. Epstein, H. Zeutsalbt. f. Bact., 1921-22, *87*, 553.
6. Zinsser, H. & Castañeda, M. R. J. Exp. Med., 1932, *56*; 455.
7. Hudson, P. Jour. Infec. Dis., 1940, *67*, 227.
8. Stuart-Harris, C. H., Rettie, G. K. C. & Oliver, J. C. Lancet, 1943, *2*, 537.
9. Cox, H. R. Pub. Health Rep., 1938, *53*, 2241.
10. Craigie, J. Memorandum submitted to the National Research Council of Canada, February 9, 1942. To be published.
11. Craigie, J. Memorandum submitted to the National Research Council of Canada, November 13, 1942. To be published.
12. Bengtson, I. A. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1941, *46*, 665-668.
13. Bengtson, I. A. Pub. Health Rep., 1941, *56*, 649-653.
14. Plotz, H., Wertman, K. & Bennett, B. L. Report to the Director, U. S. A. Typhus Commission, March 17, 1944. To be published.
15. Felix. From Topley and Wilson. The Principles of Bact. & Immunity, 1929.
16. Plotz, H. Science, 1943, *97*, 20.
17. Plotz, H., Wertman, K. & Bennett, B. L. Report to the Director, U. S. A. Typhus Commission, February 15, 1944. To be published.
18. Wertman, K. Jour. Lab. & Clin. Med., 1945, *30*, 112.
19. Welch, H. & Bengtson, I. A. Standard methods. Diagnostic Procedures and Reagents, 2nd edition, 1945.
20. Plotz, H. & Snyder, M. J. Report to the Director, U. S. A. Typhus Commission, October 31, 1944. To be published.
21. van Rooyen, C. E. & Bearcroft, M. C. Edin. Med. Jour., 1943, *50*, 257.
22. Plotz, H., Bennett, B. L., Wertman, K. & Snyder, M. J. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1944, *57*, 336-339.
23. Parker, R. R., Public Health Rep., 1943, *58*, 721.
24. Castañeda, M. R. & Silva, R. J. Immunol., 1941, *42*, I.
25. Gildermeister, E. & Haagen, E. Deut. Med. Wchnschr., 1940, *66*, 878-880.
26. Bengtson, Topping & Henderson. Pub. Health Reports, 57, July 31, 1942. Withheld from publication.
27. Henderson & Topping. Pub. Health Reports, 58, March 19, 1943. Withheld from publication.
28. Plotz, H. & Bennett, B. L. Report to the Director, U. S. A. Typhus Commission, June 30, 1944. To be published.
29. To be published.
30. Plotz, H. & Wertman, K. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1945, *59*, 248-251.
31. To be published.
32. To be published.
33. Badger, L. F. Public Health Rep., 1933, *48*, 507.
34. Davis, G. & Parker, R. R. Pub. Health Rep., 1934, *49*, 423.
35. Plotz, H. & Wertman, K. Science, 1942, *95*, 441.
36. Plotz, H., Reagan, R. L. & Wertman, K. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 1944, *55*, 173-176.
37. Complete details to be published.
38. Submitted for publication.
39. The results of these surveys are to be published.

THE ANTIGENIC RELATIONSHIPS OF THE RICKETTSIAE OF EPIDEMIC AND MURINE TYPHUS

JAMES CRAIGIE

Connaught Laboratories and School of Hygiene University of Toronto

CANADA

Maxcy (1) showed that guineapigs convalescent from infection with murine strains of typhus were immune to infection with a European epidemic strain. Zinsser and Castañeda (2) found that R. *prowazeki* and *R. mooseri* could be differentiated by means of agglutination tests, although cross reactions were observed. Immune sera were found to react to a higher titre with the homologous type. More recently similar observations have been made by van Rooyen (3, 4) who used rickettsiae obtained by yolk sac culture. Cross reactions also occur in complement-fixation tests, but Plotz, Wertman and Bennett (5) have shown that specific reactions may be obtained if the rickettsiae are reapeatedly washed so that the concentration of soluble antigen is sufficiently reduced.

The concept of intermediate strains and the acceptance of the antigenic differences between typical murine and epidemic strains as mere quantitative differences are corollaries of Zinsser's (6) hypothesis of the transformation of the murine type to the classical epidemic type by repeated louse-man passage.

A correct knowledge of the antigenic structures of epidemic and murine typhus rickettsiae is of more than academic interest. Such knowledge is important both in the differential diagnosis of murine and epidemic typhus and in the testing of typhus vaccines. In serological diagnosis, we must know the significance of specific reactions and how to suppress undesirable cross reactions. A knowledge of the mechanisms and relative significance of type specific immunity and cross immunity is of obvious importance in relation to vaccine production and testing.

Our observations in Toronto* indicate a pattern of heat labile type-specific antigens and shared heat stable antigens (7). The main serological and immuno-

* The investigations briefly sumarized in this communication were carried out with the aid of grants form the National Research Council of Canada.

logical methods which we employed were as follows: (a) complement-fixation tests, (b) neutralization tests, (c) mouse vaccination.

The time at my disposal permits only a brief summary of the salient features and results of these studies. The preparations of epidemic and murine rickettsiae were obtained by Cox's method (8) in the yolk sac of embryonated eggs, and were purified by centrifugation and treatment with ethyl ether (9, 10). The more detailed studies were carried out with guinea pig convalescent sera, or sera obtained after inoculation of killed rickettsiae. In the complement-fixation and neutralization tests, unabsorbed samples of serum were compared with samples which had been subjected to absorption with the homologous or the heterologous type of rickettsiae. The absorption tests were carried out on a quantitative basis and care was taken to ensure that maximal absorption was obtained. The heat labile and heat stable antigens were differenciated by subjecting the absorbing and test antigens to various degrees of heat.

COMPLEMENT-FIXATION TEST

Convalescent typhus guineapig serum fixes complement with murine and epidemic rickettsiae or their soluble antigens, but a higher titre is obtained with the homologous type of antigen. The antibodies reacting with heterologous and homologous antigens are absorbed by homologous rickettsiae and are progressively removed as the absorbing dose is increased. Complete absorption of both antibodies may be obtained with a sufficient absorbing dose of homologous rickettsiae. Heterologous rickettsiae are unable to remove all antibodies from convalescent serum. They may lower the serum titre for homologous antigen to a greater or lesser extent but, beyond the critical level, increase of the absorbing dose does not result in further reduction of residual antibody. Type specific sera are readily obtained by absorbing epidemic convalescent serum with murine rickettsiae and *vice versa*. From such observations it may be concluded that murine and epidemic convalescent sera contain two distinct kinds of antibodies, (a) antibodies which correspond to and are absorbed by antigens common to both types of rickettsiae and (b) antibodies which correspond to specific unshared antigens. If homologous antigen is heated at 65° C it loses its capacity to fix complement with type specific serum, (i. e., serum from which the common antibody has been removed by absorption with the heterologous type). Such heated antigen retains its capacity to fix complement with unabsorbed sera contaning common antibody and heated rickettsiae will absorb this common antibody. Because of this difference of resistance to heat, the type specific antigens may be designated as heat labile antigens and the shared antigens as heat stable antigens.

NEUTRALIZATION TESTS

A modified Giroud test (11, 12), was employed for the demonstration of neutralizing antibodies. Preliminary investigation demonstrated that the neutralization of rickettsiae conforms to the percentage law over a wide range of concentrations when the rabbit skin test is used. The neutralization tests were designed in conformity with this phenomenon and a graphic method of calculating neutralizing activity of the serum from the size of the skin lesions samples was devised by Dr. D. W. Watson. It was found that convalescent sera not only neutralize the homologous type of rickettsiae but also neutralize the heterologous type to a variable but significant extent. Absorption analysis was undertaken with the following preparations of rickettsiae, (a) homologous type, (b) heated homologous type, (c) heterologous type, (d) heated heterologous type. Homologous rickettsiae remove all neutralizing antibodies, for homologous and heterologous types alike. Heterologous rickettsiae remove all antibodies for the heterologous type, but fail to remove specific antibodies for the homologous type. Homologous rickettsiae, which have been heated at 56° C, also remove all antibodies for the heterologous type, but fail to remove the type specific antibodies.

In brief, the results of the neutralization tests carried out with quantitatively absorbed sera reveal an antigenic pattern analogous to that indicated by the complement-fixation test, i. e., a common heat stable antigen, a heat labile specific epidemic antigen and a heat labile specific murine antigen. The neutralizing titre of an immune serum for the homologous type, when measured by the modified Giroud test, was found to be the arithmetic sum of the titres of the type specific and common antibodies.

Mouse Vaccination Tests

It had been found that a single dose of typhus vaccine will protect mice (13) against subsequent inoculation of an otherwise fatal dose of a toxic preparation (14) of rickettsie. Cross vaccination tests were undertaken with Breinl. Madrid and murine vaccines. These included tests with vaccines which had been heated at 56° C for 45 min. The protection conferred by the vaccine was found to be dependent on an antigen labile at 56° C. Doses of vaccine as small as 0.003 c. c. were found to produce a significant degree of immunity. In the experiments reported some irregular degree of cross protection with unheated heterologous vaccine was noted. The mice were vaccinated by the intraperitoneal route and inoculated with toxic material 14 days later by the same route. There are possible fallacies in such a procedure, arising from reactions in the peritoneal cavity, and the tests were repeated with intraperitoneal injection of vaccine and intravenous inoculation of the toxic preparation of rickettsiae. The heat lability of the im-

munizing antigen was confirmed and the greater degree of specificity of protection was obtained.

Discussion

Interpretation of the observations which I have briefly described may be summed up as follows. The epidemic and murine strains examined share, in common, a heat stable antigen. The antibodies corresponding to this stable antigen participate in complement-fixation and neutralize the capacity of living rickettsiae to produce dermal reactions in the rabbit. Each type, epidemic and murine respectively, is characterized by the presence of a heat labile type specific antigen. The corresponding antibodies fix complement and neutralize infective preparations of homologous rickettsiae. Although the shared heat stable antigen produces readily demonstrable neutralizing antibodies, active immunity in the mouse is primarily dependent on the labile type specific antigen. As Felix (15) suggested at an earlier date, there appears to be some analogy with the labile Vi and stable O antigens of *Bact. typhosum*. In the mouse, Vi immunity is of primary importance. Although O immunity is not effective against Vi infection it may reinforce Vi immunity. Further investigations are required to determine the extent to which neutralizing antibody produced by the shared stable antigen may supplement or reinforce type specific neutralizing antibody.

I am aware that this brief statement of our observations requires some qualification. We have been unable to obtain any evidence of the presence of murine type specific antigens in the Breinl or Madrid strains and conversely to obtain any evidence of epidemic type specific antigens in murine strains. I have presented what I believe to be the simple essentials, but must add that the work of others as well as our own indicates a considerable complexity of the heat stable antigens. There would appear to be at least two heat stable antigens, one specific for rickettsiae, the other related to the proteus antigen. The nature of the heat stable antigen has been questioned; Shepard (16) has suggested that this antigen is in reality a cocto-antigen. This matter requires further study. If the heat stable antigen is a modification of the heat labile one, this conversion must occur in the infected person or animal, otherwise antibodies reacting with the heat stable antigen would not be produced.

The most important point seems to be that killed vaccines do not produce any adequate protection against the heterologous type of typhus. There is at least one well known fact which must be considered in relation to this observation. This is the phenomenon of cross immunity of convalescent guineapigs. The discrepancy is usually explained in terms of mass of antigen, which is limited when vaccine is administered, thus precluding stimulation of specific antibody for the heterologous type. I would like to raise the question of whether we may not be

overlooking the possibility of another explanation for cross immunity between epidemic and murine rickettsiae following actual infection. A number of virus interference phenomena are known, e. g., the interference effect between Rift Valley and yellow fever. This interference phenomenon is readily demonstrated with many bacterial viruses, e. g., by specific typhoid Vi phages. Rickettsiae persist for a considerable period in the convalescent guineapig, and it is confusing the issue to argue from cross immunity tests conducted during this persistence of infective organisms in the animal. Before the final answer can be obtained, cross immunity tests will have to be conducted at considerable intervale of time following the initial infection and be supplemented by tests for persistence of rickettsiae. A true cross immunity between epidemic and murine typhus in the guineapig can be accepted only when adequate control tests fail to show any evidence of continued survival of rickettsiae in the animal.

Our failure to demonstrate any sharing of heat labile specific antigens by murine and epidemic rickettsiae requires one qualification. The preparation of murine and epidemic rickettsiae used in the investigation were strains which had been fully adapted to growth in the yolk sac by Cox's method. As Plotz, Wertman & Bennett (17) have reported, specific complement-fixing antigens can not be obtained from early serial yolk sac passages of *R. prowazeki,* but can be obtained after further passage. It would appear that adaptation of *R. prowazeki* to the columnar cells may be accompanied by a quantitative increase in the type specific antigen. If such a quantitative change does occur, the phenomenon is not only of interest but of considerable importance in vaccine production and in the interpretation of serological and immunological tests. It might be suggestd that adaptation of murine and epidemic rickettsiae to the yolk sac may be accompanied by loss of heterologous type specific antigen. Such an hypothesis might serve to reconcile conflicting views but is going to be difficult to test, because of certain technical difficulties and the impossibility of obtaining satisfactory mouse-toxic preparations of epidemic rickettsiae on initial yolk sac passage. It is doubtful whether the problem can be settled by the use of existing methods.

RESUMEN

El estudio de la composición antigénica de las dos variedades de rickettsia prowazeki, por medio de las pruebas de fijación de complemento, neutralización de virus e inmunización al ratón, usando sueros de cuyes inmunes a ellas, absorbidos o no por rickettsias homólogas o heterólogas y antígenos de estas dos variedades obtenidos por el método de Cox calentados o no a 56° por espacio de 45′, reveló que:

1. Hay un antígeno común termoestable en las dos variedades de rickettsias;

este complejo antigénico tiene cuando menos dos antígenos distintos, uno específico para las rickettsias y otro relacionado con la constitución antigénica del proteo X-19. Según Shepard es en realidad un cocto-antígeno. Los anticuerpos correspondientes participan en la reacción de fijación de complemento y en la neutralización del virus.

1. Hay un antígeno común termoestable en las dos variedades de rickettsias; Este antígeno es el responsable de la inmunidad activa que presenta el ratón después de ser vacunado. Los anticuerpos correspondientes fijan el complemento y neutralizan el virus homólogo.

Esta composición antigénica es muy parecida a la de la Bact. typhosum; en la cual la inmunidad específica es producida por Vi; y el antígeno O no protege contra la infección de Vi, pero si aumenta la inmunidad producida por Vi.

El fenómeno de inmunidad cruzada que se observa en los cuyes convalecientes de tifo que está en discrepancia con lo anterior se puede explicar por la supervivencia de las rickettsias por largo tiempo en los animales convalecientes. Y hasta que no haya una prueba adecuada para juzgar este fenómeno de supervivencia en su extensión y duración no es posible hablar de una verdadera inmunidad cruzada.

La ausencia de antígeno específico murino en las suspensiones de rickettsias clásicas y viceversa, obtenidas por el método de Cox, puede ser explicada por la adaptación de éstas a las células del saco vitelino lograda por el gran número de pases en éste. Esta adaptación traería un incremento en el antígeno específico homólogo o una pérdida del antígeno específico heterólogo. Fenómeno muy importante para la producción de vacunas y la interpretación de las pruebas serológicas e inmunológicas.

REFERENCES

1. Maxcy, K. F.: Pub. Health Rep. 1929, *44*: 1735.
2. Zinsser, H., and Castañeda, M. R.: J. Exper. Med., 1932, *56*: 455.
3. van Rooyen, C. E., and Bearcroft, W. G. C.: Edinburgh Med. J., 1943, *50*: 257.
4. van Rooyen, C. E., Darskin, D., Pollack, G. R., Bearcroft, W. G. C.: J. Egyptian Pub. Health Assn., 1944, *19*: 24.
5. Plotz, H., Wertman, K., and Bennett, B. L.: Report submitted to Surgeon General's Office 15 February 1944 from Division of Virus and Rickettsial Diseases, Army Medical School, Washington, D. C. (Withheld from publication for security reasons.)
6. See Zinsser, H.: in Virus and Rickettsial Diseases, Harvard University Press, 1941, pp. 881, 882 and 886 for a brief summary of the evidence available at that time.
7. Craigie, J., Clark, E. M., Watson, D. W., Malcomson, M. E.: Memorandum N° 7 (Proj. Med 8) Submitted to Ass. Comm. Med. Res., National Research Council of Canada, Sept. 1943. (Withheld from publication for security reasons.) To be published.
8. Cox, H. R.: Pub. Health Rep., 1938, *53*: 2241.
9. Craigie, J.: Memorandum (Proj. Med. 8) Submitted to the National Research Council of Canada, 9th Feb., 1942. (Whithheld from publication for security reasons.) Open publication Canad. J. Res., 1945, *E23*, 104.
10. Memoranda (Proj. Med. 8) Submitted to Ass. Comm. Med. Res., National Research Council of Canada, N° 3 (13 Nov. 1942) and N° 5 (May 1943), (witheld from publication for security reasons) To be published.
11. Giroud, P.: C. R. de la Soc. de biol., 1938, *127*, 397.

12. Giroud, P.: Bull. Soc. Path. Exot., 1938, 4, 17.
13. Craigie, J., and Clark, E. M.: Memorandum N° 4 (Proj. Med. 8) Submitted to Ass. Comm. Med. Res., National Research Council of Canada, Nov. 13, 1942.
14. Bengston, Ida A., Topping, N. H., and Henderson, R. G.: (Approved July 2, 1942. Scheduled for Public Health Reports July 31, 1942. Withheld from publication for security reasons). National Institute of Health Bulletin N° 183 (p. 25) Govt. Print. Off., Washington, 1945.
15. Felix, A.: Brit. Med. J., 1942, ii, 597.
16. Shepard, Charles C.: (Approved May 27, 1944. Scheduled for Public Health Reports June 9, 1944. Withheld from publication for security resons). National Institute of Health Bulletin N° 183 (p. 25) Govt. Print. Off., Washington, 1945.
17. Plotz, H., Wertman, K., and Bennett, B. L.: Report submitted to Surgeon General's Office from Division of Virus and Rickettsial Diseases, Army Medical School, Washington, D. C. Withheld from publication for security reasons).

ESTUDIOS SOBRE ALERGIA EN EL TIFO

M. Ruiz Castañeda y Roberto Silva Goytia
Laboratorio del Tifo. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales
MEXICO

Datos Generales

Como consecuencia de la preparación de suspensiones de rickettsias por métodos desarrollados por Zinsser y Castañeda (1931), este material, de relativa pureza y fuerte concentración, se prestó a ensayos tendientes a determinar la susceptibilidad cutánea en personas sospechosas de haber padecido tifo exantemático. Goodman (1935) empleó por primera vez este producto proporcionado por el Prof. Zinsser, observando reacciones cutáneas que desde entonces nos parecieron de interpretación difícil. En efecto, encontramos (1936) que personas normales presentaban zonas eritematosas de corta duración: pero que podían confundirse durante las primeras 24 a 48 horas con las reacciones presentadas por personas inmunes al tifo. Logramos diferenciar ambos tipos de reacciones calentando las suspensiones de rickettsias a 75° C durante 30 minutos. Las suspensiones calentadas perdían gran parte de su actividad en personas normales sin alterarse su propiedad de producir reacciones cutáneas en personas con pasado tifoso. Supusimos que las rickettsias contenían substancias termolábiles irritantes para personas normales lo que había que tener en cuenta para valorizar las respuestas alérgicas presentadas por los inmunes.

La hipótesis de la existencia de una substancia tóxica termolábil fué confirmada por Vargas-Curiel (1938) estudiando grupos relativamente numerosos de personas normales e inmunes. El antígeno empleado por este autor consistió en suspensiones de rickettsias murinas preparadas a partir de lavados peritoneales de ratas irradiadas con rayos X. Desde entonces hemos continuado trabajos en esta dirección, acumulando datos que revelan que las reacciones cutáneas descritas son de interpretación mucho más complicada de lo que suponíamos, siendo particularmente difícil la estandardización de antígenos destinados a muestreos con fines epidemiológicos.

En la presente exposición daremos a conocer las diversas fases de esta investigación, incluyendo estadísticas obtenidas en ensayos de muestreo, las que en parte

se realizaron con la cooperación del personal de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Antígenos

Los antígenos empleados por Goodman y Vargas-Curiel consistieron en suspensiones de rickettsias murinas preparadas según el método de Zinsser y Castañeda. Para los trabajos de Vargas-Curiel, los antígenos preparados en nuestro laboratorio fueron titulados en personas normales y en individuos que habían padecido tifo. Durante el proceso de preparación no intervino otro preservativo que la formalina al 0.2 % y solamente al diluirse para ser empleados se usó salina fenolada al 0.5 %. Cuando hubo necesidad de preparar vacunas a partir de material pulmonar, encontramos necesario recurrir a concentraciones de 1 % de fenol asociado a la formalina con objeto de favorecer la precipitación del material extraño y por consiguiente la purificación de las suspensiones de rickettsis. Al asociar el fenol notamos que esta substancia actuaba sobre las rickettsias provocando una desintegración que podía llegar a ser completa. Un estudio sobre la acción del fenol y que será presentado en detalle en otra ocasión nos permitió observar que la solución al 1 % empleada en la preparación de vacunas y antígenos actúa de diversa manera según que la solución se haga en salina isotónica o en agua destilada. La solución salina suministra productos que contienen en solución bastante material activo, pero la morfología de las rickettsias puede aún ser bien apreciada. En cambio, si se hace actuar el fenol en solución acuosa sobre el tejido pulmonar infectado, el material resultante contiene en solución una gran cantidad de material antigénico activo en tanto que las rickettsias desaparecen en su mayoría. Este fenómeno se aprecia con claridad si el tejido pulmonar infectado se divide en 2 partes triturando una de ellas en salina fenolada y la otra en agua fenolada. El producto de desintegración provocado por el agua fenolada puede purificarse parcialmente agregando NaCl a concentración final de 1 % a la suspensión acuosa previamente centrifugada, lo cual provoca una floculación de material proteico, quedando un líquido transparente rico en antígeno soluble.

Pudimos obtener material soluble de gran concentración triturando los pulmones en presencia de agua destilada y recogiendo las rickettsias concentradas por centrifugación en solución acuosa fenolada. Es de interés señalar que el agua destilada no parece alterar la morfología de las rickettsias al menos durante las pocas horas que dura el proceso de purificación. Se obtiene un material bastante rico en substancias solubles aun cuando no se logra provocar la disolución completa de todo el sedimiento a pesar de mantener el efecto del fenol por más de una semana. El líquido es sometido a centrifugación a alta velocidad, después de lo cual se agrega NaCl a concentración de 1 %, con lo que se logra retirar substan-

cias insolubles en salina fenolada. El sobrenadante contiene material antigénico de gran actividad y libre de buena parte de materias extrañas.

Impresionados no solamente por nuestras observaciones sobre la acción del fenol sobre las rickettsias, sino por informes de diversos autores en relación con la fácil desintegración de este germen puesta en evidencia principalmente por estudios sobre fijación de complemento, consideramos de interés mejorar nuestras vacunas preparando suspensiones menos expuestas a fenómenos líticos. Mediante métodos que serán objeto de otra nota logramos obtener suspensiones puras de rickettsias murinas y clásicas evitando el empleo del fenol. Estas suspensiones, libres de pigmento y otras impurezas, contienen rickettsias de mejor aspecto morfológico y que conservan muy bien sus propiedades antigénicas.

Los antígenos clásicos se obtienen fácilmente a partir de pulmones de ratones y tienen propiedades físicas semejantes a los murinos. La combinación de ambos tipos de rickettsias suministra antígenos bivalentes que pudieran ser ventajosos para exploraciones de tifo alérgico.

Acción de los antígenos

En la figura 1 se puede apreciar el efecto de la vacuna murina preparada por el método de Zinsser y Castañeda cuando se inyecta a personas normales e inmunes.

En el experimento de donde fué tomado este esquema se utilizó un antígeno de reciente elaboración el cual fué titulado probando diversas diluciones hasta conseguir una acción tóxica bien apreciable pero de duración comprendida entre 24 y 48 horas. Al calentar el producto según se ha indicado antes, perdió gran parte de su efecto tóxico, pero se conservó la propiedad de producir reacciones alérgicas. La detoxificación de la vacuna por el calor no es completa a menos de elevar mucho la temperatura, lo que ocasiona disminución en la intensidad de las reacciones alérgicas. Los resultados representados en la Fig. 1 son los que se observan con mayor frecuencia; pero con el mismo lote de vacuna se notan variaciones individuales en lo que se refiere a la sensibilidad a la acción tóxica. A este propósito es de interés señalar que cierto número de personas que no tienen antecedentes de haber padecido tifo, han presentado reacciones negativas tanto para el producto calentado como para el no calentando. Este tipo de respuesta se observa también en algunos niños. Si suponemos que las reacciones tóxicas se deben a falta de anticuerpos neutralizantes en personas normales y las reacciones alérgicas a un pasado tifoso, la ocurrencia de reacciones negativas para ambos antígenos queda sin una explicación satisfactoria.

Hemos señalado a rasgos generales que por envejecimiento, la vacuna murina pierde gradualmente su acción tóxica. La detoxificación espontánea es más rápida cuando se ha empleado fenol durante el proceso de preparación. El efecto tóxico

que se manifiesta es por lo común de menos de 48 horas de duración y las reacciones provocadas en personas inmunes pueden ser, bien zonas eritematosas de extensión variable con un nódulo en el sitio de la inyección o simplemente un nódulo de dimensiones restringidas a la extensión de la pápula producida al inyectar el alergeno. Una buena parte de los ensayos de exploración epidemiológica realizada en grupos conocidos fué hecha con material de este tipo el cual conserva inalterada su especificidad, en lo que se refiere a la producción de reacciones de tipo alérgico en personas inmunes al tifo, hasta dos años después de haberse preparado. Las diluciones empleadas provocan un mínimo de reacciones tóxicas.

La modificación recientemente implantada en nuestro laboratorio, en lo que se refiere a obtener rickettsias de mejor aspecto morfológico y con menor pérdida de material antigénico, nos ha revelado que durante 8 meses que llevan los lotes más antiguos la toxicidad se ha conservado sin notable alteración contrastando esto con lo que ocurre con las vacunas fenoladas. Las reacciones tóxicas con diluciones de estas vacunas llevadas al máximo que permita la producción de reacciones alérgicas, pueden durar hasta 48 horas y aún dar lugar a la formación de pequeños nódulos, con lo que aumentan las dificultades para diferenciarlas de las reacciones alérgicas. El calentamiento disminuye considerablemente la acción tóxica, pero hay que elevar la temperatura a 90° C. Nuestros estudios con material inactivado por el calor son hasta la fecha poco avanzados y requieren investigaciones de extensión suficiente para juzgar sobre su utilidad.

Hemos intentado neutralizar con suero inmune la toxicidad de las vacunas con resultados alentadores. Para esto se hizo un experimento preliminar, mezclando rickettsias murinas de fuerte acción tóxica con un exceso de suero de un individuo convaleciente de tifo clásico. A las 24 horas se retiró por centrifugación el suero excedente y se lavó el sedimento con salina formalinizada al 0.2 % dos veces. El material así tratado se resuspendió en mertiolato al 1:10,000 y previas pruebas de esterilidad se diluyó convenientemente para inyectar por vía intradérmica a un grupo de 44 personas de edades comprendidas entre 6 a 15 años. La lectura a las 48 horas reveló reacción cutánea muy débil solamente en 5 casos. Este grupo fué seleccionado por no haber encontrado antecedentes de infección tifosa anterior. Para evitar molestias innecesarias a estos niños se suprimió la inyección de rickettsias no neutralizadas, las que aplicadas en otros grupos dieron reacciones tóxicas de fuerte intensidad.

Animados por los resultados de este experimento procedimos a preparar mezclas de antígenos murino o clásico con sueros de cuyes inmunes a uno u otro tipo de virus. También se hicieron mezclas controles con suero normal de cuy. El suero excedente se retiró por cuidadoso lavado de las rickettsias mediante centrifugación y resuspensión en salina. La dificultad de conseguir grupos de personas con las menores probabilidades de haber sido anteriormente infectadas de tifo nos hizo

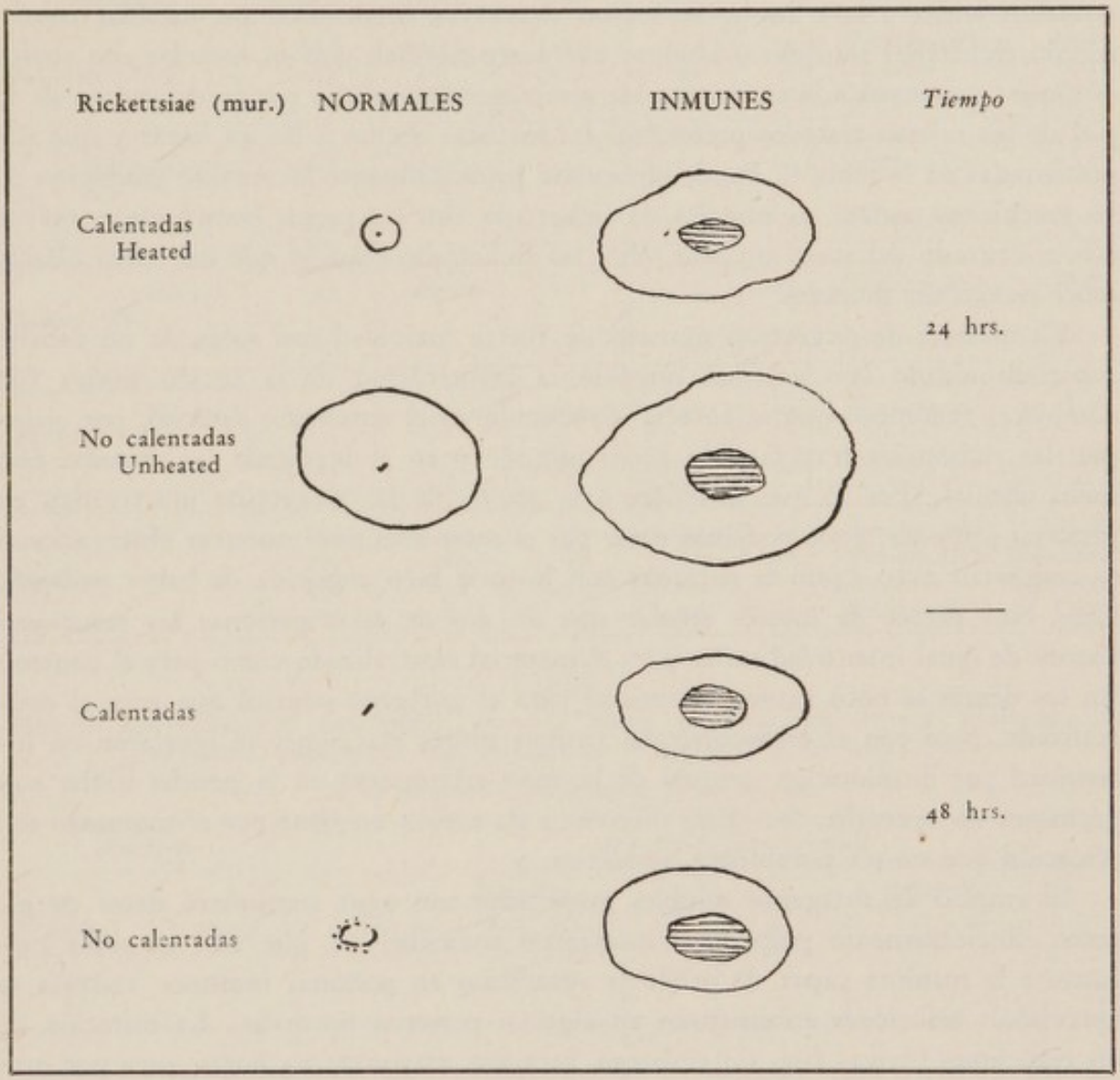


FIG. 1

Reacciones cutáneas producidas por suspensiones de rickettsias en personas normales e inmunes.

posponer la prueba intradérmica por más de 3 meses hasta que por cortesía del Dr. Alejo Z. Calvo del Centro Duque de Estrada del D. F. pudo llevarse a cabo en niños de 1 a 2 años y medio de edad. Se estudiaron los efectos de las rickettsias tratadas en diversas formas en 6 grupos de 17 a 21 niños cada uno. Las reacciones cutáneas leídas a laas 24 horas fueron de mayor intensidad con mezclas conteniendo rickettsias murinas o clásicas con suero normal, que en mezclas con sueros inmunes; pero teniendo en cuenta las reacciones exageradas por la delicadeza de la piel de los sujetos tratados preferimos las lecturas hechas a las 48 horas y que son presentadas en la tabla I. Puede observarse principalmente la notable inhibición de las reacciones tóxicas en mezclas de rickettsias con los sueros homólogos y mayor efecto cruzado del suero murino sobre las rickettsias clásicas que del suero clásico sobre rickettsias murinas.

En mezclas de rickettsias murinas de fuerte toxicidad con suero de un caballo superinmunizado con vacunas murinas la inactivación de la acción tóxica fué completa; fenómeno que se aprecia inyectando en el antebrazo derecho, por ejemplo, las rickettsias tratadas con suero inmune y en el izquierdo las tratadas con suero normal. Por lo que se refiere a la acción de las rickettsias inactivadas, en personas inmunes, poco podemos decir por el momento pues nuestras observaciones se concretan a 10 casos de personas con historia bien conocida de haber padecido tifo. Nos parece de interés señalar que en dos de estas personas las reacciones fueron de igual intensidad tanto para el material neutralizado como para el control. En los demás se notó mayor intensidad para el antígeno control que para el neutralizado, pero con el transcurso del tiempo ambas reacciones se igualaron en intensidad por disminución gradual de la zona eritematosa en la prueba hecha con gérmenes no neutralizados. Esta diferencia de acción no tiene por el momento explicación que no sea puramente hipotética.

El empleo de antígenos solubles preparados con agua suministró datos de interés. Recientemente preparados mostraron toxicidad tal que aún en dosis cercanas a la mínima capaz de producir reacciones en personas inmunes, todavía se apreciaban reacciones eritematosas en algunas personas normales. La duración de las reacciones tóxicas fué, sin embargo, rara vez mayor de 24 horas, pero por otra parte, en individuos inmunes se notó desaparición más rápida de las reacciones, que al inyectarse suspensiones completas de gérmenes. A pesar de que por lo común las reacciones en personas inmunes fueron de considerable extensión llegando en ocasiones a presentarse zonas francamente inflamatorias de más de 10 cm. de extensión, la toxicidad del producto lo hizo poco práctico para exploraciones en grupos desconocidos.

Practicando pruebas cutáneas con antígenos solubles a diversos períodos de tiempo transcurridos después de su preparación, notamos que ocurre una pérdida gradual de la acción tóxica sin que se note marcada disminución en lo que se

TABLA I

EXPLORACIÓN DE DIVERSOS GRUPOS DE INDIVIDUOS POR PRUEBAS INTRACUTÁNEAS EMPLEANDO ANTÍGENOS A BASE DE RICKETTSIAS ÍNTEGRAS O DE SUBSTANCIAS SOLUBLES

Standard Ph-F = Suspensión de rickettsias preparadas empleando salina fenolada-formalinizada.
Ph = Salina fenolada empleada en el proceso de preparación.

Antígeno		*Totales*	*Edades*	*Neg.*	*Posit.*	*%*	*Domicilio*	*Localidad*
Standard Ph-F		1652	20-58	1413	239	14.4	Penitenciaría	D. F.
		2204	7-15	2112	92	4.2	Escuelas	D. F.
		24	11-46	16	8	33.3	Hospital	D. F.
Ph.	No calent.	1498	adultos	1205	293	19.6	Manicomio	D. F.
	Calentada	1489	„	1284	205	13.7	Manicomio	D. F.
Sobren. Ph.	No cal.	147	adultos	111	36	24.4	Manicomio	D. F.
	cal.	147	„	122	25	17.0	Manicomio	D. F.
Ph-F	No cal.	1374	adultos	1179	195	14.2	Manicomio	D. F.
	cal.	1374	„	1139	235	17.1	Manicomio	D. F.
Soluble		886	18-60	685	201	22.6	Penitenciaría	D. F.
		109	20-60	98	11	10.0	Penitenciaría	Cuernavaca
		430	6-14	415	15	3.4	Escuelas	Cuernavaca
		200	18-60	148	52	26.0	Penitenciaría	Oaxaca

TABLA II

EFECTO NEUTRALIZANTE DEL SUERO INMUNE SOBRE LA REACCIÓN TÓXICA PRODUCIDA EN PERSONAS NORMALES POR INYECCIÓN INTRADÉRMICA DE RICKETTSIAS

M = murino; C = clásico; N = normal.

Antígeno		*Inyección Intradérmica*									
		Derecha					*Izquierda*				
Rick.	*Suero*	0	+	++	+++		0	+	++	+++	
M	M	16	3	0	0	19					
M	N						7	5	4	3	19
C	C	15	4	1	0	20					
C	N						9	5	5	1	20
M	C	9	3	4	4	20					
C	M						10	8	2	0	20
M	M	14	6	1	0	21					
M	C						6	10	5	0	21
C	C	9	4	4	0	17					
C	M						4	11	2	0	17
M	N	5	8	6	1	20					
C	N						7	4	8	1	20
						117					117

refiere a su acción como alergeno. Como en el caso de las suspensiones de rickettsias, la toxicidad de los antígenos solubles puede neutralizarse por los sueros inmunes.

No disponiendo de información suficiente para tratar ampliamente sobre preparados solubles, bástenos decir que las reacciones producidas en personas inmunes en el sitio de la inyección intradérmica, son por lo común de mayor extensión e intensidad que las observadas mediante el empleo de rickettsias completas. Las reacciones suelen tener aspecto de placas erisipelatosas en ocasiones con bordes levantados y con zonas francamente hemorrágicas en el lugar preciso de la inyección. A pesar de los inconvenientes señalados creemos que ese tipo de alergeno, preparado ya sea por el método del fenol o bien por trituración de rickettsias es digno de tomarse en consideración para estudios sobre alergia en el tifo.

Especificidad de las reacciones alérgicas:

De la descripción que hemos hecho de los diversos antígenos, empleados por vía intradérmica en personas normales o inmunes al tifo, resulta aparente que todo material conteniendo rickettsias o sus productos de desintegración puede provocar fenómenos alérgicos específicos que son considerablemente más frecuentes en personas inmunes al tifo que en grupos de individuos que no manifiestan antecedentes de haber padecido esta infección. Es evidente que la técnica de preparación y el envejecimiento del antígeno influyen fundamentalmente en las reacciones producidas. Por lo general, dosis fuertes provocan reacciones tanto en normales como en inmunes, pero al disminuir la cantidad de material inyectado se nota que con la disminución de las reacciones tóxicas hay también disminución de actividad en los alérgicos. Al estandardizarse un antígeno ocurre que la dosis obtenida como óptima, a pesar de ser fuertemente activa en algunos sujetos inmunes, puede resultar ineficaz para provocar reacciones alérgicas típicas en casos en los que por diagnóstico retrospectivo se sospecha que padecieron tifo. Sin embargo, excepcionalmente se encuentran personas en quienes la infección fué evidente y no presentan reactividad cutánea a los alergenos.

Ha sido sumamente difícil conseguir número de individuos que padecieron tifo para investigar la evolución de la reacción cutánea a diversos lapsos después de la enfermedad. Los enfermos del Hospital General son por lo común dados de alta 10 días después de la terminación del período febril. Hasta este momento las pruebas cutáneas han sido negativas o de escasa intensidad. De los casos que hemos logrado probar dentro de los primeros meses que siguen a la infección hemos llegado a tener la impresión general de que la reactividad cutánea se hace aparente a partir de los 45 días después de que se inicia la infección. Es más fácil conseguir datos sobre la persistencia de la reactividad cutánea y basados en un buen número de observaciones podemos considerar como una consecuencia muy probable después de padecer tifo que aquella se conserve indefinidamente.

A pesar de que en grupos relativamente numerosos hemos probado los diversos alergenos que se han descrito, nuestra experiencia ha sido mayor con un antígeno murino envejecido por más de 3 meses y utilizado continuamente por cerca de dos años. Este material fué preparado con salina fenolada al 1 % adicionada de formalina a concentración final de 1 %, conservando las suspensiones de rickettsias purificadas en formalina al 0.2 %. Parte de este material fué suministrado al Dr. Miguel Bustamante para trabajos que serán motivo de informe especial.

Nuestras observaciones en grupos de individuos con historia bien definida de haber padecido tifo se reducen a poco menos de 100 casos incluyendo médicos, estudiantes, enfermos y trabajadores de laboratorios de tifo. Estos casos son de gran interés pues revelan la constancia de la reactividad cutánea de duración francamente mayor que la reacción tóxica observada en sujetos normales. La reacción fué francamente negativa en 2 casos no cabiéndonos duda sobre la naturaleza de la infección, padecida algunos meses antes pues el estudio serológico se hizo en nuestro laboratorio.

En la C. de México no es posible seleccionar grupos controles dado que el tifo es endémico desde épocas coloniales, pero es de interés señalar los resultados de exploraciones practicadas en niños menores de 5 años de edad y en quienes las pruebas negativas dieron porcentajes mayores de 95 % particularmente si se les compara con los resultados obtenidos en adultos, quienes por ejemplo, en la C. de Oaxaca arrojaron cifras de 26 % positivos.

La selección de grupos por cuidadoso interrogatorio, por el género de vida y por provenir de lugares donde el tifo es poco frecuente y las estadísticas de contraste dan idea de que una reacción alérgica negativa con un antígeno bien titulado puede tomarse como guía del grado de susceptibilidad de grupos desconocidos a pesar de encontrar personas que reaccionan en forma negativa y que informan que padecieron tifo en épocas más o menos remotas. Dado que estos casos son poco frecuentes, el valor de la prueba negativa conserva su validez.

Las pruebas positivas son de interpretación más difícil. Esto es principalmente debido a que son frecuentes los casos de reacciones francamente positivas sin que sea posible relacionarlos con un pasado tifoso. Sin embargo, no puede asegurarse que toda infección tifosa sea necesariamente acompañada de sintomatología aparente o típica, y son ejemplos indudables los casos de tifo infantil o los casos ambulatorios tan frecuentemente confundidos con diversas infecciones. La posibilidad de que el tifo sea completamente inaparente no puede menospreciarse. Así pues, a pesar de los argumentos que puedan esgrimirse en contra de la significación de la prueba alérgica positiva, las razones aducidas justifican en nuestro concepto que deben considerarse como índice de inmunidad de grupos desconocidos y que su empleo como prueba de muestreo puede llegar a ser de utilidad práctica.

En la tabla II presentamos los resultados de algunos muestreos hechos en di-

versos grupos. Advertimos que no fué nuestra intención obtener datos con fines epidemiológicos, sino recoger impresiones generales del efecto del antígeno en grupos numerosos. No hubo pues, posibilidad ni tiempo disponibles para cotejar la prueba alérgica con la historia del individuo y en ocasiones se varió considerablemente el tipo de alergeno y la dosis inyectada.

En la tabla II se observan resultados de interés. Los grupos disponibles no pueden considerarse como representativos de la C. de México ya que en gran parte fueron conglomerados formados por individuos de diversas partes de la República. Los grupos muestreados en las prisiones son sin duda constituídos por individuos que por su posición social y económica se pueden considerar como los más expuestos a adquirir infección tifosa. En cambio, los grupos formados por niños dan porcentajes que están de acuerdo con la circunstancia de que en su mayoría nacieron después de 1935, fecha en que comenzó la declinación de la época epidémica más reciente.

El pequeño grupo de 24 personas estuvo relacionado con nuestro laboratorio y comprende médicos y personal técnico entre quienes hubo casos accidentales de tifo o estuvieron expuestos al virus, así como la servidumbre, menos expuesta a infectarse y 2 niños hijos de una sirviente y que viven en el recinto hospitalario.

En la tabla se presentan grupos numerosos del Manicomio General del D. F., en quienes se emplearon suspensiones de rickettsias preparadas con fenol, así como el sobrenadante de una vacuna fenolada. Este último material revela que había en solución una fuerte proporción de substancia activa resultante de la lisis provocada por el fenol. Se hicieron pruebas con los mismos alergenos calentados a 75° C durante 30 minutos con objeto de poner a prueba la conveniencia o inutilidad de la inactivación de la acción tóxica.

Los porcentajes de reactores fueron mayores en los grupos tratados con antígenos fenolados no sometidos a calentamiento, pero tratándose del antígeno standard el resultado fué inverso. No consideramos de significación estas diferencias, ya que pruebas simultáneas con antígenos calentados y no calentados han dado prácticamente los mismos resultados, y solamente deben considerarse las diferencias anotadas como diferencias de grupo o debidas a factores personales en el manejo y lectura de la prueba.

En el caso del antígeno preparado con el sobrenadante de la vacuna fenolada, lasa diferencias son notables debido a fuerte toxicidad lo que corroboró un estudio comparativo del producto calentado y no calentado inyectando al mismo sujeto.

Los estudios hechos con alergenos solubles fueron muy interesantes y concuerdan con la expectativa epidemiológica de la incidencia del tifo en las zonas y grupos estudiados.

A pesar de que estas pruebas adolescieron de muchos defectos tanto por la diversidad de antígenos empleados como por factores personales, al inyectar como al

leer las reacciones, pudimos darnos cuenta de que los porcentajes de reactores son bastante significativos particularmente de los obtenidos empleando antígenos standardizados.

Para mayor ilustración de la posible significación de la prueba alérgica presentamos la tabla III en la que los individuos son clasificados por edades. El incremento de los porcentajes con el aumento de edad a partir de cero para niños de 1 a 3 años está de acuerdo con la observación usual en el movimiento epidemiológico del tifo.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Diversos preparados conteniendo rickettsias o sus productos de desintegración pueden ser empleados para provocar reacciones cutáneas de tipo alérgico en individuos que hayan padecido tifo. Las pruebas son negativas en convalecientes y comienzan a hacerse positivas a partir de mes y medio del principio de la infección.

Los porcentajes de positividad son mayores llegando a cifras cercanas a 90 % en personas inmunes siendo, en cambio, de cero por ciento en individuos que no han sido expuestos al virus. En grupos desconocidos los porcentajes de reactores varían de acuerdo con la expectativa epidemiológica en esos grupos. Los alergenos empleados hasta la fecha son todavía imperfectos y es de desearse que se perfeccionen. El material detoxificado de preferencia por acción de sueros inmunes parece ser prometedor. Es posible que mediante el empleo de alergenos adecuados la prueba cutánea llegue a ser el método de elección para muestreos epidemiológicos.

Las suspensiones de rickettsias murinas provocan reacciones alérgicas tanto en inmunes al tifo murino como al clásico, siendo de interés, sin embargo, que en algunos casos las pruebas comparativas hechas con antígenos murino y clásico revelaron mayor sensibilidad para uno u otro tipo de gérmenes. Por último, experimentos de neutralización con sueros de cuy mostraron mejor efecto antitóxico en mezclas homólogas que en mezclas heterólogas. En vista de estas diferencias puede justificarse la recomendación de emplear antígenos bivalentes para la prueba cutánea.

SUMMARY

Various antigens containing either rickettsia bodies or soluble rickettsial substances were used for the investigation of allergic cutanous reactions in normal and immune individuals. Most of these antigens produced good skin test but there was also a toxic effect responsible of confusion, since it gave also eritrogenetic reactions. The toxicity was observed in normal individuals and could be removed by heating the antigens or by neutralization with typhus immune serum. The detoxified antigens produced skin tests practically in 100 % of the individuals with well defined history of a past typhus infection. The skin test was negative during the infection and usually throughout convalescence becoming positive

about 45 days after the beginning of the disease. Persons with a history of typhus acquired 30 years before still showed a positive skin test. On the other hand, the highest percentage of negative tests was found in children, being nearly 0 % in persons with no history or possibility of an exposure to the infection. In unknown groups the percentages were those expected according to the epidemiologic conditions of each group. There seems to be no important differences, except in few instances, in regard to the use of murine or classic antigens for the intradermal test. The test because of its simplicity and specificity is recommended by the authors for epidemiological studies in typhus fever.

REFERENCIAS

1. Zinsser, H. y Castañeda, M. Ruiz, Active Immunization againts typhus fever with formalinized virus, Jour. Exp. Medicine, Vol. 53:325.
2. Goodman, C. y Brodie M., Skin test indicating a previous typhus infection. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. Vol. 32, pp. 1332.
3. Castañeda, M. Ruiz, Studies on the mechanism of immunity in typhus fever. II Allergic and toxic reactions produced with Rickettsia prowazeki. Jour. Exp. Medicine, Vol. 64:701.
4. Vargas-Curiel J., Pruebas intracutáneas para determinar la susceptibilidad al tifo exantemático. Tesis. Escuela Médico-Militar.

ESTUDIO DE CAMPO SOBRE LA ALERGIA EN EL TIFO

MIGUEL E. BUSTAMANTE
Laboratorio de Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales

MEXICO

En epidemiología son muy útiles los recursos biológicos que sirven para dar a conocer la condición inmunológica de un grupo dado de individuos, frente a una enfermedad. Se conocen bien los métodos de determinación de susceptibilidad que se siguen, por ejemplo: en la difteria en grupo de pre-escolares y escolares; los de reacciones de aglutinación empleados para buscar la existencia de la brucelosis; las pruebas de protección para establecer la distribución geográfica de la fiebre amarilla; las reacciones de alergia que ayudan en las exploraciones epidemiológicas de la lucha antituberculosa.

Razonando de modo semejante, parece que tendría gran importancia práctica contar con un medio diagnóstico tan accesible como son las reacciones de la piel, a la aplicación intradérmica de un producto, que pudiera servir para determinar quienes habían tenido infección tifosa anterior y que proporcionara un método epidemiológico para limitar las zonas endémicas, obtener la distribución por edades, sexo, nivel económico, ocupación, de los casos anteriores del tifo y recoger esa información con tal exactitud, que permitiera establecer la proporción de inmunes en la población general del lugar explorado.

Tuvimos oportunidad de iniciar un estudio basado en esos puntos, porque el doctor Ruiz Castañeda puso bondadosamente en nuestras manos, en febrero de 1943, un *alergeno del tifo* (descrito por su autor en el artículo que acaba de presentar), y nos expresó que obtenía reacciones dérmicas bien definidas con dicho producto. Como el mismo doctor Ruiz Castañeda nos suministró las cantidades de su alergeno que le solicitamos, efectuamos este estudio con la mira de ver la posibilidad de contar con un recurso diagnóstico de inmunidad adquirida por haber tenido tifo y, tal vez , por haber recibido vacuna antitifo.

Material y Métodos. Empleamos el alergeno de Ruiz Castañeda de dos lotes del laboratorio del tifo a su cargo. Para hacer las inyecciones intradérmicas segui-

mos la técnica usual para la reacción de Schick, con agujas del número 27 y jeringas con escalas dobles en décimos de centímetro cúbico y en mínimos, e inyectamos intradérmicamente un décimo de centímetro cúbico. La región seleccionada fué la cara anterior del antebrazo derecho y la piel se limpió previamente a la inyección con alcohol. Las lecturas se hicieron las primeras veces a las 24 horas y a las 48 horas. Posteriormente sólo se leyeron a las 48 horas, para tener bien definida la reacción retardada, característica de la respuesta de la verdadera alergia, en la cual hay lesión clara de los tejidos.

El trabajo comprendió dos series al buscar gradualmente la manera de controlar los resultados, ya que no teníamos ninguna base para juzgar nuestras lecturas como positivas, o combinadas, o de pseudoreacción; ni tampoco teníamos base para fijar el tiempo mejor para hacer la lectura.

Primera Serie. Empezamos por tomar las listas de los enfermos de tifo, comprobado por la clínica y el laboratorio, que nos facilitó la Oficina Técnica de Profilaxis de las Enfermedades Transmisibles a cargo del doctor Alfonso Angelini, a quien agradecemos su ayuda, y procedimos a localizar e inyectar a cada persona. El grupo inicial fué de 120 personas, de las cuales sólo 35 entraron al estudio; las 85 restantes no se incluyeron porque cambiaron de domicilio, porque no se encontraron a las 24 ó 48 horas o porque rehusaron su cooperación.

Los resultados se anotaron en el cuadro 1, en el que se ve también la forma en que se separaron los tipos de respuesta que clasificamos en la lectura final a las 48 horas en la siguiente forma:

Eritema. Cuando la piel presentaba enrojecimiento en una área definida mayor de 4 milímetros en su porción angosta y de 5 a 6 milímetros en su porción más larga cuando era de forma ovalada.

Nódulo. Cuando la reacción de enrojecimiento era mínima, pero se advertía claramente una zona levantada, dura, más o menos dolorosa, de contornos bien definidos y por lo menos de 2 milímetros de diámetro.

Eritema y nódulo. Cuando, además de la zona enrojecida, bien separada en su aspecto congestivo de la piel adyacente y de las dimensiones aceptadas para el eritema, había un nódulo de posición aproximadamente central.

Después de practicadas las reacciones en convalecientes de tifo, obtuvimos solamente 14.3 por ciento de respuestas negativas y 85.7 por ciento de respuestas positivas con eritema, nódulo, y con eritema y nódulo, en los porcientos respectivos de 22.8, 14.3 y 48.6. Estudiamos estos fenómenos reaccionales para cada grupo de edad y los porcientos de las respuestas positivas fueron:

100 por ciento en el grupo de 0 a 4 años,
90 por ciento en el grupo de 5 a 9 años,
75 por ciento en el grupo de 10 a 14 años,
100 por ciento en el grupo de 15 a 19 años,

75 por ciento en el grupo de 20 a 29 años y
60 por ciento en el grupo de 30 o más años.

Mientras hacíamos este trabajo, en el que efectuamos lecturas hasta una semana después de la inyección intradérmica, que no incluimos cuando no fueron leídas a los 5 minutos, y a las 24 y 48 horas, tuvimos conocimiento de que el doctor Ruiz Castañeda y el doctor Silva Goytia, del Laboratorio del Tifo, que tienen mayor facilidad de observar enfermos y convalecientes de tifo, tanto en el Hospital General como en otras instituciones, efectuaban estudios de alergeno en esos grupos. Por lo tanto, decidimos tomar el aspecto de exploración epidemiológica en diversos grupos con el fin de seleccionar las reacciones positivas y posteriormente, como apenas hemos empezado a hacerlo, solicitar del doctor Gerardo Varela la práctica de reacciones de fijación del complemento en los individuos que nosotros hubiéramos dado como de reacción postiva al alergeno.

Creímos que en esta forma se podría adelantar en el estudio de campo de la alergia al alergeno del doctor Ruiz Castañeda, ya que nuestro trabajo partiría de lo desconocido a lo conocido.

Segunda serie. Estudiamos con este criterio 249 niños del Internado Nacional; 837 jóvenes externos de la Escuela "Hidalgo"; 117 adultos semi-internos del Pentatlón Universitario, y 226 niños semi-externos de las Guarderías Infantiles. Los cuatro grupos en conjunto arrojan un total de 1,429 personas: 661 del sexo masculino y 768 del femenino. (Cuadro 2.)

El material y métodos seguidos en las reacciones con las 1,429 personas de esta segunda serie fueron idénticos a los de la primera y obtuvimos solamente 58.8 por ciento de respuestas negativas y el 41.2 por ciento de respuestas positivas.

Las respuestas positivas por grupos de edades iguales a los considerados en los convalecientes fueron:

32.3 por ciento en el grupo de 0 a 4 años,
28.3 por ciento en el grupo de 5 a 9 años,
45.5 por ciento en el grupo de 10 a 14 años,
54.3 por ciento en el grupo de 15 a 19 años,
36.5 por ciento en el grupo de 20 a 29 años, y
50.0 por ciento en el grupo de 30 o más años.

Es de notar que las personas estudiadas en su mayoría pertenecen a los grupos sociales y las regiones en que es más frecuente el tifo y también que varias ocasiones los que tuvieron reacciones positivas declararon estar seguros de haber tenido ese padecimiento.

Comparando los por cientos de reacciones positivas en un grupo de convalecientes de tifo y un grupo de población con representantes de diversas edades encontramos; que la diferencia entre 85.7 y 41.2 es significativa 44.5 ± 4.1, la que da 10.8 o sea de uno en más de 65,000 millones.

Cuadro 1.—REACCION AL ALERGENO.—PERSONAS QUE TUVIERON TIFO, VISITADAS EN SU DOMICILIO

REACCION AL ALERGENO	*EDAD Y SEXO*												M	F	*TOTAL*	
	0 a 4		*5 a 9*		*10 a 14*		*15 a 19*		*20 a 29*		*30 y más*				*Núm.*	*%*
	m	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*				
Eritema	2	1		2	1			2					3	5	8	22.8
Nódulo	2		1	1								1	3	2	5	14.3
Eritema y Nódulo	1	1	4	1	1	1	1	2	1	2	1	1	9	8	17	48.6
Negativas			1		1				1		1	1	4	1	5	14.3
Subtotal	5	2	6	4	3	1	1	4	2	2	2	3	19	16		
TOTAL	7		10		4		5		4		5				35	100.0
Por ciento de POSITIVOS	100		90		75		100		75		60					85.7

Cuadro 2.—REACCION AL ALERGENO.—GUARDERIAS INFANTILES, ESCUELA "HIDALGO", HOSPICIO Y PENTATHLON UNIVERSITARIO

REACCION AL ALERGENO	*EDAD Y SEXO*												M	F	*TOTAL*	
	0 a 4		*5 a 9*		*10 a 14*		*15 a 19*		*20 a 29*		*30 y más*				*Núm.*	*%*
	m	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*	*m*	*f*				
Eritema					53	44	20	3	6			1	79	48	127	8.9
Nódulo			32	33	51	121	29	1	16	1	1	1	129	157	286	20.0
Eritema y Nódulo	20	20	12	10	60	25	28	1					120	56	176	12.3
Negativas	53	31	84	136	109	315	49	20	36	4	2	1	333	507	840	58.8
Subtotal	73	51	128	179	273	505	126	25	58	5	3	3	661	768		
TOTAL	124		307		778		151		63		6				1,429	100.0
Por ciento de POSITIVOS	32.3		28.3		45.5		54.3		36.5		50.0					41.2

	Convalecientes de tifo	*Personas no convalecientes*	*Diferencias*
Personas estudiadas	35	1,429	1,394
Reacciones positivas	30	589	559
Porcientos de positivos	85.7	41.2	44.5 ± 4.1

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se empleó un alergeno del tifo, preparado por el doctor Ruiz Castañeda en el Laboratorio del Tifo a su cargo, para practicar inyecciones intradérmicas de 0.1 c.c. a dos grupos de personas: 35 que habían tenido tifo recientemente y 1,429 de la población general de la ciudad de México.

Las lecturas del resultado de la inyección se hicieron a las 48 horas y se calificaron en: eritema, nódulo y eritema y nódulo para considerarlas como positivas.

Resultaron 85.7 por ciento de reacciones positivas en los individuos que habían estado enfermos poco antes y 41.2 por ciento de positivas en la población general perteneciente a los grupos sociales en que hay mayor número de casos. La diferencia estadística de 44.5 ± 4.1 es significativa.

La pequeñez del número de personas del primer grupo reduce la importancia práctica del dato y creemos que para conocer el valor diagnóstico y la utilidad epidemiológica del alergeno, deberá completarse el estudio, aumentando el grupo de los convalecientes y comparando los resultados con los del otro grupo, por la práctica de la reacción del complemento con antígeno murino y epidémico en cada caso de intradermorreacción positiva en individuos de la población general de las zonas con tifo u otras rickettsiasis.

SUMMARY AND CONCLUSION

A *typhus alergene* prepared by doctor Ruiz Castañeda in his Laboratory was used for intradermal reactions injecting 0.1 c.c. to persons of two different groups: 35 who had typhus fever recently and 1,429 who belonged to the general population of Mexico City.

Reactions to the intradermal injections were read 48 hours later and in order to call the reaction positive, were clasified as: eritema, nódule, and both eritema and nódule.

The results were 85.7 por cent of positive reactions in persons recently cured and 41.2 por cent positive reactions amongst the group of the general population studied, corresponding to the social levels ordinarily presenting large number of cases of typhus fever. The significant statistical difference of 44.5 ± 4.1 was found between the two groups.

The smallnes of the sample taken from the first group affects the practical importance of the resulting number and we feel that in order to evaluate the

diagnostic and epidemiological usefulness of the alergene the study should be completed, increasing the number of convalescents and controling the results by doing complement fixation tests with murine and epidemic typhus in each one of the cases with positive intradermal test, observed in persons choosen at random from the general population of a region with endemic typhus or other rickettsial diseases.

REFERENCIAS

Castañeda, M. Ruiz. 1936. "Studies on the mechanism of inmmunity in typhus fever. I *Rickettsia prowazeki* in the different stages of the typhus lesion". L. exp. Med. 64,5:689-699.

Castañeda, M. Ruiz. 1936. "Studies on the mechanism of immunity in typhus fever. II Allergic and toxic reactions produced with *Rickettsia prowazeki*". J. exp. Med. 64,5:701-715.

Clavero, G. y F. P. Gallardo. 1942. "La prueba intradérmica de Giroud en la infección tifo-exantemática. Nuestra experiencia personal. Técnicas y posibilidades de su aplicación". Publicaciones de la Rev. de San. e Hig. Púb., Madrid.

Giroud, P. 1938. "Essai de mise en evidence des anticorps du typhus exanthématique por un test cutane". Compt. Rend. Soc. Biol. 127,5:397-399.

ESTUDIOS SOBRE TIFO EXANTEMATICO

EXPLORACION DE GRUPOS HUMANOS POR REACCION DE FIJACION DE COMPLEMENTO Y POR PRUEBA ALERGICA

ROBERTO SILVA GOYTIA

Laboratorio de Tifo. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales

MEXICO

PRIMERA PARTE

EXPLORACIÓN POR REACCIÓN DE FIJACIÓN DE COMPLEMENTO

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos una tabla que muestra la forma en que actúan los antígenos pulmonares frente a sueros de cuyes inmunes sangrados 10 días después de la desaparición de la fiebre.

TABLA I

Dilución	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320		
Suero clásico	4 +	4 +	4 +	4 +	2 +	0	Antígeno	clásico
	0	0	0	0	0	0	,,	murino
	0	0	0	0	0	0	,,	clásico
Suero murino	4 +	4 +	4 +	4 +	4 +	0	,,	murino
Suero normal	0	0	0	0	0	0	,,	clásico
	0	0	0	0	0	0	,,	murino

Como controles se emplearon sueros de animales normales y de niños de 3 a 10 años de edad, sin antecedentees de haber padecido tifo exantemático.

Se obtuvieron sueros de los siguientes Estados de la República: Coahuila, Tamaulipas, Oaxaca, Edo. de México, Veracruz, Aguascalientes, Michoacán, Jalisco, Tabasco y Distrito Federal, con un total de 19,941. Estos sueros correspondieron a dos grupos de personas: uno compuesto de 6,286 enfermos de ambos sexos del Hospital General, no afectados de tifo exantemático con edad que varía entre 18

y 60 años y el otro de 13,655 individuos del sexo masculino, entre 20 y 35 años de edad.*

Además se obtuvieron 94 sueros de personas en las que por varias razones se sospechó un pasado tifoso.

TABLA II

	Sueros estudiados	Sueros positivos	Clásico	Tipo antigénico Murino	Indiferenciado
	14,331	1,216 (8.4 %)	606	502	108
	5,610	575 (10.2 %)	297	251	27
Total	19,941	1,791 (8.9 %)	903 (4.5 %)	753 (3.7 %)	135 (0.6 %)

En todos los casos, se hizo una prueba de selección con dilución del suero al 1/10 con antígenos clásico y murino. En los sueros que resultaron positivos, de un grupo de 14,331, se repitieron las pruebas de Fijación de complemento con diluciones del 1/10 hasta el 1/320. En vista de que la mayoría de los sueros positivos (95 %), fijaron el complemento con uno u otro antígeno, en diluciones rara vez superiores al 1/20, en los 5,610 estudiados posteriormente, la prueba se dejó en su fase preliminar.

Resultados

De los 14,331 sueros hubo 1,216, con reacción positiva dando un porcentaje de 8.4 y en los 5,610 se obtuvieron 575 reacciones positivas con un porcentaje de 10.2. El total de 19,941 sueros estudiados, dió 1,791 reacciones positivas, es decir un porcentaje de 8.9.

TABLA III

Localidad	Número	Antecedentes	Positivos	%	Tipo Clásico	Murino	Indiferenciado
Coahuila	10	Pasado Tifoso	4	40		4	
Tamaulipas	59	,, ,,	18	30	4	11	3
Oaxaca	25	,, ,,	5	20	3	2	
Edo. de México	59	Braceros	5	8.4		4	1
Veracruz	279	,,	18	6.4	6	7	5
Aguascalientes	2,229	,,	788	12.4	412	350	26
Oaxaca	6,321	,,	195	8.7	110	74	11
Michoacán	1,647	,,	166	10.	93	50	23
Jalisco	1,355	,,	142	10.4	80	42	20
Tabasco	1,765	,,	53	3.	10	42	1
Distrito Federal	6,286	Hospitalizados no tifosos	424	6.7	192	184	48
TOTAL	19,941		1,791	8.9	903	753	135

* Este segundo grupo fué proporcionado por el Dr. Alfredo Ugarte, del Laboratorio del Centro de Adiestramiento para el Control de las Enfermedades Venéreas.

Distribuyendo las 1,791 reacciones positivas según su tipo antigénico observamos que 903 fueron del tipo clásico y 753 de tipo murino. Suprimiendo 27 reacciones, en las que no hubo oportunidad de buscar la diferenciación a título mayor de 1/10, quedan 108 sueros en los cuales no hubo diferencia en el título de fijación para ambos antígenos.

En la Tabla III hacemos una clasificación de los sueros estudiados por Estados de la República.

SEGUNDA PARTE

Estudio Comparativo de la Reacción de Fijación de Complemento con la Prueba Alérgica

Material y Métodos

Se utilizó como alergeno, una suspensión estandardizada de Rickettsias murinas detoxificadas por envejecimiento. Esta suspensión provocó reacciones cutáneas típicas con duración de 3 días a más de una semana, en un grupo de 25 personas que tuvieron tifo exantemático y no provocó ninguna reacción en un grupo de 50 personas entre las cuales se encontraban niños de 1 a 2 años de edad y adultos de 20 a 30 años sin antecedentes tifosos.

También se hicieron pruebas simultáneas con antígenos clásico y murino de reciente preparación.

Con el primer antígeno se practicaron 993 pruebas simultáneas con la reacción de fijación de complemento y 178 con el segundo. Estos casos no están incluídos en el grupo de 19,941 al que nos hemos referido anteriormente.

El grupo de 993 pruebas simultáneas puede dividirse de acuerdo con la Tabla IV según la forma de interpretar los resultados.

Resultados

Primer grupo. En 177 personas con reacción de fijación de complemento positiva, a uno u otro antígeno, hubo 100 que dieron reacción alérgica positiva. El interrogatorio reveló que solamente 41 de los 177 suministraron antecedentes de tifo. Concordaron ambas pruebas con la historia clínica en 27 casos, en 73 solamente las dos, en 14 la fijación de complemento con la historia y en 63 únicamente la fijación de complemento fué positiva.

Segundo grupo. En 378 individuos con fijación de complemento negativa, 75 dieron prueba alérgica positiva y 20 antecedentes de tifo. Solamente en 13 casos, coincidieron la prueba alérgica con la historia clínica.

Tercer grupo. De 100 individuos con prueba alérgica positiva 25 fijaron el complemento y 20 suministraron antecedentes de haber padecido tifo. Solamente en 7 casos, concordaron las dos pruebas con los antecedentes, en 18 de las dos

pruebas, en 13 la prueba alérgica con los antecedentes y en 62 únicamente la intradermoreacción fué positiva.

Cuarto grupo. De 338 personas con prueba alérgica negativa, 35 fijaron el complemento y 8 suministraron antecedentes de tifo. Concordaron la fijación de complemento con la historia en un solo caso.

Por último, se revisaron numerosas historias clínicas de individuos internados en el Hospital General, logrando formar un grupo de 89 personas con antecedentes de tifo. Se les practicaron las pruebas que estamos comparando obteniéndose los siguientes resultados: 60 con prueba alérgica positiva y 49 con fijación de complemento positiva. Concordaron los antecedentes con las pruebas en 34 casos, en 26 con la prueba alérgica y en 15 con la fijación de complemento. Solamente 14 personas, fueron negativas a las dos pruebas. A pesar de que es poco seguro un diagnóstico de tifo exantemático retrospectivo en personas del tipo estudiado, no deja de tener interés la mayor concordancia, entre la positividad de una u otra prueba con la historia clínica.

Con el segundo antígeno fué explorado un grupo de reclusas de la Penitenciaría del D. F., inyectando simultáneamente los antígenos murino y clásico uno en cada antebrazo dos días después de haber sido sangradas, para practicar la reacción de fijación de complemento. Los resultados obtenidos fueron: 45 personas con prueba alérgica positiva, dando un porcentaje de 25, y 25 personas con fijación de complemento positiva dando un porcentaje de 13. En 15 casos concordaron las pruebas, en 30 solamente la prueba alérgica fué positiva y 9 tuvieron únicamente la reacción de fijación de complemento positiva. Es interesante hacer notar que en el grupo alérgico positivo, se observó a tres personas cuya reacción fué más intensa con el antígeno clásico.

Conclusiones

En grupos de personas que manifestaron antecedentes de tifo hubo notable concordancia entre los resultados de las pruebas de intradermoreacción y fijación de complemento, mostrando, la primera, mayor sensibilidad.

En grupos de personas tomados al azar, la diferencia entre las pruebas citadas es bastante aparente.

La prueba alérgica suministra mayor número de casos positivos y tiene mayor concordancia con el pasado tifoso del individuo.

TABLA IV

Fijación de complemento Positiva	Prueba alérgica Positiva	Antecedentes de Tifo
177	100 (56.5 %)	41 (23.7 %)
27	27	27
73	73	0
14	0	14
63	0	0
Fijación de complemento Negativa	**Prueba alérgica Positiva**	**Antecedentes de Tifo**
378	75 (19.8 %)	20 (5.2 %)
13	13	13
62	62	0
7	0	7
296	0	0
Prueba alérgica positiva	*Fijación de complemento positiva*	*Antecedentes de tifo*
100	25 (25 %)	20 (20 %)
7	7	7
18	18	0
13	0	13
62	0	0
Prueba alérgica negativa	*Fijación de complemento positiva*	*Antecedentes de tifo*
338	35 (10.3 %)	8 (2.8 %)
1	1	1
34	34	0
7	0	7
296	0	0

TABLA V

Antecedentes de tifo	*Prueba alérgica positiva*	*Fijación de complemento positiva*
89	60 (67.5 %)	49 (55.1 %)
34	34	34
26	26	0
15	0	15
14	0	0

TABLA VI

Individuos	*Prueba alérgica positiva*	*Fijación de complemento positiva*
178	45 (25 %)	24 (13 %)
	15	15
	30	0
	0	9

SUMMARY

The author uses for the complement fixation test murine and classic antigens according to Castañeda's lung method. These antigens show complete differenciation when tested with guinea pig inmune serum starting with a $^1/_{10}$ dilution of the sera. With these antigens he performed the differential test in a group of 19.941 persons from which 6.286 were patients from the General Hospital of Mexico City suffering from various diseases not including typhus fever. The remaining persons were normal adults from various zones of the Republic. He found 8.9 % positive tests from which 4.5 % were of the classic type, 3.7 % were murine and 0.6 reacted equally to both antigens.

Then he presents a comparative study of the complement fixation and the allergic test. For the latter he uses a suspension of murine rickttsiae. Performs simultaneous test in 993 individuals including a group of 83 cases that had a definite history of past typhus infection. According to his results both tests were close to equal percentages of positivity in those individuals having a past typhus infection, but there was considerable discrepancy in the percentages when the groups of persons not showing a definite positive or negative past typhus infection. However the allergic test was more on accordance with the information given by the individuals tested.

REFERENCIAS

1. Ruiz Castañeda M. 1936. "Studies in the mecanism of inmunity in Typhus Fever". IV. "Complement fixation in Typhus fever". Jour. of Inmunol. 31:285-288.
2. Plotz Harry. 1943. "Complement fixation in Rickettsiae diesase". Science. 97:20-21.
3. Silva Goytia R. 1944. "Fijación de complemento con sueros de enfermos de tifo exantemático". Rev. del Inst. de Sal. y Enf. Trop. Tomo V. Núm. 4. Dic.
4. Ruiz Castañeda M. 1936. "Studies on the mecanism of immunity in Typhus fever". II. "Alergic and toxic reactions produced by Rickettsia prowazeki".
5. Vargas Curiel J. 1938. "Pruebas intracutáneas para determinar la susceptibilidad al tifo exantemático". Tesis. Escuela Médico-Militar.

NUEVAS REACCIONES SEROLOGICAS PARA EL DIAGNOSTICO RAPIDO DEL TIFO EXANTEMATICO

ALBERTO P. LEÓN

Laboratorio de Bacteriología e Inmunología. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales

MEXICO

I. En el presente artículo nos proponemos describir dos nuevas reacciones serológicas para el diagnóstico del tifo exantemático que son objeto de investigación en nuestro laboratorio. La primera es una reacción de aglutinación del *Proteus* OX–19 similar a la reacción estandar de Kahn para el diagnóstico de la sífilis, la que designaremos con el nombre de "Weil-Felix tipo Kahn". La segunda es una reacción de fijación del complemento en la que empleamos anticuerpos específicos conocidos para descubrir la existencia de los antígenos correspondientes en el suero sanguíneo de los enfermos de tifo exantemático y en vista de que en ella se invierten los términos conocido y desconocido de la reacción antígeno anticuerpo, en relación con las técnicas clásicas de fijación del complemento empleadas hasta el presente, la designaremos con el nombre de "Reacción de Fijación del Complemento Inversa".

A. REACCION DE WEIL-FELIX TIPO KAHN

Los médicos y los investigadores necesitan con frecuencia de las reacciones de Weil-Felix, de Widal y de Huddleson para confirmar el diagnóstico de casos de enfermedades infecciosas febriles agudas que clínicamente pudieron ser tifo, fiebre tifoidea o fiebre ondulante, y, además, requieren de las reacciones serológicas para el diagnóstico de la sífilis a fin de excluir o confirmar la coexistencia de la sífilis con aquellas enfermedades febriles. Las técnicas empleadas para estas reacciones son enteramente diferentes y distintos los tiempos requeridos para obtener los resultados. Ello nos hizo pensar en la conveniencia de buscar una técnica estandar única, con la que, empleando el mismo material y siguiendo exactamente los mismos tiempos, pudieran practicarse todas las reacciones serológicas referidas, sim-

plificando con ello el trabajo y obteniendo los resultados con rapidez y sin detrimento de su exactitud y valor diagnóstico.

Basados en el principio de que la velocidad de la reacción antígeno-anticuerpo depende de la concentración de las substancias que reaccionan, de acuerdo con la ley de acción de masas, manteniendo otras condiciones óptimas para la reacción, pensamos que, empleando suero y antígeno concentrados, podríamos acelerar suficientemente la reacción para emplear la técnica estandar de Kahn para el diagnóstico de la sífilis en las reacciones de aglutinación de Weil-Felix, Widal y Huddleson. Por ahora nos limitaremos a describir la aplicación de esta técnica a la reacción de Weil-Felix y los resultados obtenidos con ella por nosotros.

I. Material y Métodos

a) Equipo. El equipo empleado, tubos de ensayo, pipetas, gradillas, aparato de agitación, es exactamente el mismo que se usa para la reacción estandar de Kahn.

b) Reactivos. Antígeno. El antígeno consiste en una suspensión muy concentrada de Proteus OX–19 en suero fisiológico, solución salina al 8.5 por mil, y cuya concentración se determina por ensayos previos frente a sueros conocidos, cuyo título de aglutinación se ha determinado por la reacción lenta en tubo. Para prepararlo empleamos solamente cepas lisas de *Proteus* OX–19. El germen se cultiva en gelosa simple a 37° C. durante 18 horas. El cultivo se recoge con solución isotónica de cloruro de sodio, se filtra por gasa para quitar las partículas de gelosa, se centrifuga a 3,000 r.p.m. durante 20 minutos y el sedimento se resuspende en un pequeño volumen de solución de cloruro de sodio al 8.5 por mil formolada al 0.2 %. La suspensión se deja en la estufa a 37° C. de un día para otro para su esterilización y así estéril, está lista para su titulación. Debe procurarse que la suspensión original del antígeno contenga no menos de 60,000 millones de bacterias por c.c. a fin de evitar el tener que volver a centrifugar en caso de que haya estado más diluída de lo necesario. Para titular el antígeno se preparan varias diluciones en la siguiente forma:

Antígeno	*Suero fisiológico*
1 c.c.	1 c.c.
1 c.c.	1.5 c.c.
1 c.c.	2.0 c.c.
1 c.c.	2.5 c.c.
1 c.c.	3.0 c.c.

Con cada una de las diluciones se practican reacciones de aglutinación frente a sueros negativo, positivo débil 1:20 a 1:40, positivo al 1:320 y fuerte positivo al 1:1280 o más, conforme a la técnica que a continuación se describe.

Se considera como la dilución apropiada para la reacción aquella que no aglutine con el suero negativo, aglutine débilmente (+) con los sueros positivos al 1:20 y 1:40; dé aglutinación casi total (+++) con el suero positivo al 1:320 y aglutinación intensa y total (++++) con el suero positivo al 1:1280 o más alto.

2) Suero. El suero es empleado sin inactivar; pero si ha sido inactivado para practicar la reacción de Kahn o Wassermann, puede usarse, puesto que el calentamiento a 56° C. por media hora no modifica el título de aglutinación.

3) Solución salina fisiológica. Consiste en solución de cloruro de sodio químicamente puro al 8.5 por mil en agua destilada. No necesita ser estéril, pero no debe estar contaminada.

c) Procedimiento. Se sigue la técnica de Kahn estandar (Kahn, 1928) con una sola modificación, consistente en poner 0.1 c.c. de suero del enfermo en vez de 0.15 c.c. que se emplea en aquella técnica. La lectura se hace inmediatamente después de agregarse la solución salina a los tubos, o a más tardar diez minutos después.

d) Lectura, interpretación y reporte de los resultados. 1) Lectura. En general se siguen las recomendaciones que se hacen para la lectura de la reacción de Kahn, con las siguientes excepciones: a) los tubos deben permanecer en la gradilla cuando se hace la lectura, b) no debe aumentarse la imagen de la suspensión ni por el uso de lentes ni del espejo cóncavo.

2) Interpretación. La aglutinación en cada uno de los tres tubos de la reacción se lee independientemente. En cada tubo cuando la aglutinación es total, con grumos grandes suspendidos en un líquido totalmente claro, se lee como cuatro cruces (++++). Aglutinaciones proporcionalmente más débiles se leen como tres, dos y una cruz (+++, ++, +). Los sueros fuertemente positivos muestran una aglutinación total en los tres tubos; pero debido a la diferente proporción de antígeno y suero empleadas en cada tubo, se observan diferencias en el tamaño de los grumos, siendo generalmente más fuertes los del primer tubo. Los sueros que no son fuertemente positivos no muestran aglutinación total en los tres tubos, con estos sueros se observa la aglutinación más marcada en el tercer tubo, que es el que tiene la más pequeña cantidad de antígeno y con ella reaccionan mejor pequeñas cantidades de anticuerpos. Nunca hemos encontrado el tipo de reacción en el cual la aglutinación fuera marcada en el primer tubo y débil o negativa en el segundo o tercer tubos, como suele ocurrir con la reacción de Kahn cuando los sueros son muy ricos en anticuerpos. Por lo tanto, nunca hemos tenido necesidad de practicar reacciones suplementarias para interpretar los resultados.

3) Reporte de los resultados. El resultado final de la aglutinación de cada suero se reporta como *positivo, dudoso* o *negativo.*

Se considera positivo un suero cuando la lectura de la aglutinación da un to-

tal de ocho a doce cruces en los tres tubos, o sea un promedio de tres a cuatro cruces.

Se considera dudoso un suero cuando la lectura de la aglutinación da un total de dos a siete cruces en los tres tubos, o sea un promedio de una a dos cruces.

Se considera negativo un suero cuando la lectura de la aglutinación da un total de menos de dos cruces en los tres tubos, o sea un promedio menor a una cruz.

Se estudiaron los sueros de 33 casos de tifo exantemático, diagnosticados clínicamente por nosotros o en el pabellón de infecciosos del Hospital General, y cuyo diagnóstico se confirmó por la reacción de Weil-Felix lenta en tubo. Los sueros de 18 casos de fiebre tifoidea cuyo diagnóstico fué confirmado por el Widal, el hemocultivo y el coprocultivo. Además, se estudiaron 828 sueros enviados para reacciones serológicas de sífilis al Laboratorio Central del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La reacción de Weil-Felix lenta en tubo, cuya técnica y antígeno empleado en ella han sido descritos en otra parte (León y Apodaca, 1943), se practicó en todos los sueros estudiados simultáneamente con la reacción de Weil-Felix tipo Kahn, a fin de poder comparar los resultados.

II. Resultados

Los resultados se tabulan en los cuadros de correlación I, II y III.

Cuadro I.—CORRELACION ENTRE LOS RESULTADOS DE LA REACCION DE WEIL-FELIX, TIPO KAHN, Y LA REACCION DE WEIL-FELIX LENTA, EN 33 SUEROS DE ENFERMOS DE TIFO EXANTEMATICO.

Títulos de la reacción de Weil-Felix lenta	*Resultados de la reacción tipo Kahn*			
	Negativa	*Dudosa*	*Postitiva*	*Total*
Negativa				0
1:20				0
1:40				0
1:80				0
1:160		3	1	4
1:320			3	3
1:640			1	1
1:1280			11	11
1:2560			7	7
1:5120			4	4
1:10240			3	3
Total		3	30	33

Cuadro II.—CORRELACION ENTRE LOS RESULTADOS DE LA REACCION DE WEIL-FELIX, TIPO KAHN, Y LA REACCION DE WEIL-FELIX LENTA, EN 18 SUEROS DE ENFERMOS DE FIEBRE TIFOIDEA

Títulos de la reacción de Weil-Felix lenta	*Resultados de la reacción tipo Kahn*			
	Negativa	*Dudosa*	*Postitiva*	*Total*
Negativa	3	2	0	5
1:20	1	2	0	3
1:40	1	5	0	6
1:80	2	1	0	3
1:160	0	1	0	1
1:320	0	0	0	0
Total	7	11	0	18

Cuadro III.—CORRELACION ENTRE LOS RESULTADOS DE LA REACCION DE WEIL-FELIX, TIPO KAHN, Y LA REACCION DE WEIL-FELIX LENTA, EN 828 SUEROS DE PERSONAS SIN DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD FEBRIL

Títulos de la reacción de Weil-Felix lenta	*Resultados de la reacción tipo Kahn*			
	Negativa	*Dudosa*	*Postitiva*	*Total*
Negativa	172	26	0	198
1:20	113	146	0	259
1:40	46	149	0	195
1:80	18	119	3	140
1:160	2	26	6	34
1:320	0	0	1	1
1:640	0	0	1	1
Total	351	466	11	828

En el cuadro I se observa que de los 33 sueros de enfermos de tifo, 30 dieron una reacción de Weil-Felix tipo Kahn *positiva* y 3 la dieron *dudosa*, estos tres sueros dieron la reacción de Weil-Felix lenta positiva al 1:160, los demás la dieron positiva de 1:320 a 1:10,240, con excepción de uno de los positivos en la reacción tipo Kahn, que fué positiva al 1:160 en la reacción lenta.

En el cuadro II se observa que de 18 sueros de enfermos de fiebre tifoidea, 7 dieron la reacción de Weil-Felix tipo Kahn negativa, 11 la dieron dudosa y ninguno la dió positiva. De estos mismos sueros 5 dieron la reacción de Weil-Felix lenta negativa, 13 la dieron positiva entre 1:20 y 1:160, y ninguno dió la reacción positiva a un título mayor a 1:160.

En el cuadro III se observa que de los 828 sueros de personas sin diagnóstico de enfermedad febril aguda y sólo recibidos para reacciones serológicas de la sífilis, 351 dieron la reacción de Weil-Felix tipo Kahn negativa, 466 la dieron dudo-

sa y 11 positiva. De estos sueros 198 dieron la reacción de Weil-Felix lenta negativa, 628 la dieron positiva entre 1:20 y 1:160 y dos entre 1:320 y 1:640. Los once que dieron la reacción tipo Kahn positiva dieron la reacción lenta positiva entre 1:80 y 1:640.

III. Discusión

En un artículo anterior (León y Apodaca, 1943) hemos referido que las aglutininas para los *Proteus* OX-19 son tan frecuentes en las personas normales de México y ocurren a títulos tales, hasta 1:160 generalmente, que la reacción de Weil-Felix solamente tiene valor diagnóstico para el tifo exantemático, si es positiva a títulos de 1:320 o más. En el presente trabajo hemos visto que en 33 casos de tifo exantemático estudiados, la reacción de Weil-Felix fué positiva en 29 a títulos superiores a 1:320 y que en todos ellos la reacción rápida tipo Kahn fué positiva; que en los cuatro casos de tifo en los que la reacción de Weil-Felix lenta fué positiva a títulos débiles, de 1:160, la reacción rápida tipo Kahn fué dudosa en tres y positiva en uno. Observamos también que en los 18 casos de fiebre tifoidea estudiados la reacción de Weil-Felix lenta fué negativa o positiva débil, a títulos inferiores a 1:160 que no tienen valor diagnóstico por ocurrir en personas normales, y que la reacción rápida tipo Kahn fué negativa o dudosa. Por último, observamos que en 828 sueros de personas sin diagnóstico de enfermedad febril aguda, en las que por lo tanto con bastantes probabilidades se podía excluir el tifo, la reacción de Weil-Felix lenta fué negativa o positiva débil a títulos inferiores a 1:160 con excepción de dos casos, y, la reacción rápida tipo Kahn fué negativa o dudosa con excepción de once casos. Por lo tanto creo que es bastante claro que la reacción de Weil-Felix rápida tipo Kahn es comparable con la reacción de Weil-Felix lenta en la siguiente forma: la reacción rápida tipo Kahn positiva corresponde a la reacción lenta positiva a títulos de 1:320 o mayores; la reacción rápida tipo Kahn dudosa corresponde con la lenta positiva a títulos inferiores a 1:160 que no tiene valor diagnóstico y la reacción tipo Kahn negativa corresponde a la reacción de Weil-Felix lenta negativa o positiva débil hasta títulos de 1:80 o menos.

Las ventajas de practicar la reacción de Weil-Felix con una técnica rápida similar a la standard de Kahn para el diagnóstico de la sífilis, saltan a la vista: por la rapidez con que se verifica la reacción y se obtienen los resultados; por la simplicidad de la técnica y sobre todo por la posibilidad de estandarizar los procedimientos y emplear los mismos materiales para todas las reacciones serológicas que se necesitan con frecuencia practicar con los sueros de enfermos febriles. Su ventaja será mayor cuando tengan que practicarse grandes números de reacciones, pues un técnico puede hacer de 50 a 100 en una hora.

IV. Conclusiones

1ª La reacción de aglutinación de Weil-Felix puede practicarse conforme a la técnica stándard de Kahn para el diagnóstico de la sífilis, empleando como antígeno una suspensión de *Proteus* OX–19 preparada y estandardizada conforme a la técnica aquí descrita.

2ª Los resultados de la reacción de Weil-Felix tipo Kahn son comparables con los de la reacción de Weil-Felix lenta.

Resumen

La técnica de Kahn standard para el diagnóstico de la sífilis ha sido aplicada en la reacción de Weil-Felix, usando como antígeno una suspensión de *Proteus* OX-19 preparada y estandardizada conforme a una técnica aquí descrita. A esta se ha dado el nombre de "Reacción de Weil-Felix tipo Kahn" y se ha practicado simultáneamente con la reacción de Weil-Felix lenta en 33 sueros de enfermos de tifo, 18 sueros de enfermos de fiebre tifoida y 828 sueros de personas con padecimientos no febriles. Los resultados obtenidos son estrictamente comparables. Son señaladas las ventajas que presenta esta técnica, por su rapidez y sencillez, así como porque tiende a estandarizar los procedimientos y material empleado en las distintas reacciones serológicas que con frecuencia se deben practicar con los sueros de enfermos febriles.

Summary

The procedure of the Kahn standard test for the diagnosis of syphilis has been applied to the Weil-Felix agglutination test for the diagnosis of typhus fever. A suspension of *Proteus* OX-19 has been used as antigen, prepared and standardized according with a technic herein described. The name of "Weil-Felix Kahn type reaction" has been given to it. This reaction has been done together with Weil-Felix slow test with the sera of 33 cases of typhus fever, 18 cases of typhus fever and 828 cases of non febrile diseases. The results obtained with both reactions are strictly comparable. The advantages of this rapid Weil-Felix Kahn type reaction have been emphasized.

REFERENCIAS

Kahn, R. L. 1928. "The Kahn test". Baltimore, Maryland, William and Wilkins, Co.

León, A. P. y F. Apodaca. 1943. "Aglutininas para los Proteus OX-19 y OX-K en el suero de personas normales y enfermos de tifo exantemático de México. Su valor diagnóstico e importancia epidemiológica." Rev. Inst. Salub. y Enf. Trop. IV-2:95-126.

B. REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO INVERSA

En 1942 publicamos un artículo en el que referimos que en la orina de los enfermos de tifo exantemático se eliminaba una substancia específica que reaccionaba con sueros antitifo, revelándose la reacción antígeno anticuerpo ya sea en la forma de precipitación o de fijación, y que esta reacción era específica, y positiva desde el principio de la enfermedad, antes que la reacción de Weil-Felix fuera positiva, hasta principios de la convalecencia. Por primera vez se empleaba en una reacción serológica un suero conocido conteniendo los anticuerpos específicos para descubrir la presencia del antígeno correspondiente en algún flúido humano para el diagnóstico del tifo exantemático. En 1944 se publicaba un artículo con los trabajos de Smorodintsev y Drobyshevskaya, quienes por medio de la reacción de fijación del complemento demostraron la presencia de un antígeno específico en el suero sanguíneo de los enfermos de tifo, usando como anticuerpos conocidos el suero de convalecientes de tifo. Estos investigadores rusos pudieron así diagnosticar el tifo exantemático desde el primer día de la enfermedad. Nosotros hemos continuado estas investigaciones empleando la reacción de fijación del complemento que llamamos inversa por emplear en ella un anticuerpo específico conocido en vez del antígeno, para demostrar la presencia de este último en el suero sanguíneo de los enfermos de tifo, u otros flúidos, y hemos obtenido resultados positivos en una elevada proporción de los casos. Aún cuando estas investigaciones aún no han sido terminadas y el número de casos estudiados por nosotros es aún pequeño, nos apresuramos a hacer esta comunicación por la importancia y significación que creemos el hecho tiene, no sólo para el diagnóstico del tifo exantemático sino para la investigación serológica en general.

I. Material y Métodos

Suero del enfermo. La sangre es obtenida en ayunas y el suero es inactivado a 56° C durante 30 minutos un poco antes de verificarse la reacción.

Anticuerpo. Empleamos dos clases de anticuerpos, el anti-*Proteus* OX-19 y el anti-*Rickettsia prowazeki*. Con cada uno de ellos y para cada suero verificamos la reacción separadamente. El suero anti-Proteus OX-19 fué preparado en conejos inyectándolos con el antígeno preparado por León (1945) para la reacción de fijación del complemento al Pr. OX-19. Las inyecciones se hicieron por vía intravenosa, cada cinco días, en dosis progresivamente crecientes de 0.1 c. c. a 0.6 c. c. Los conejos fueron sangrados cinco días después de la última dosis.

El suero anti-*Rickettsia prowazeki* fué preparado también en conejos inyectándolos con suspensiones en solución salina formolada al 0.2 % de *Rickettsia prowazeki* var. *mooseri* obtenidas de cultivos en el pulmón de ratón blanco según la técnica de Ruiz Castañeda (1944). Las suspensiones tenían una opacidad igual

al número dos de la escala de McFarland. Las inyecciones se hicieron por vía intravenosa, cada cinco días, en dosis de 1 c. c. y repetida 10 veces. Los conejos fueron sangrados cinco días después de la última dosis.

Estos anti-sueros fueron titulados para su contenido en anticuerpos y capacidad de fijación del complemento siguiendo la técnica de Boerner y Lukens (1937) según el principio descrito por Hooker (1927) para la titulación del antígeno empleado en la reacción de Wassermann Kolmer, con la diferencia de que las diluciones del suero positivo de enfermo son de 1:3, 1:6, 1:12, 1:24, 1:48, y las diluciones de los sueros anti-Rickettsia y anti-Proteus son 1:20, 1:30, 1:40, 1:80, 1:100. La dosis de anticuerpo que se emplea en la prueba de fijación del complemento, es la cantidad mayor que da fijación total en presencia de la cantidad menor de suero de enfermo de tifo. Esta dosis ha oscilado entre diluciones de 1:20 a 1:40 y ha sido siempre una dilución mayor a la dosis anticomplementaria, que también se titula conforme a la técnica de Kolmer (1938) y que ha sido siempre inferior a una dilución al 1:10. Los sueros son inactivados a 56° C media hora, antes de hacer las titulaciones. La titulación de actividad hemolítica no es necesaria.

Complemento. Mezclas de sueros de varios cobayos han sido empleadas como complemento. En la reacción usamos dos unidades completas en un c. c. El complemento es titulado en presencia de la cantidad de anticuerpo que se usa en la reacción. La titulación se verifica conforme al procedimiento de Kolmer (loc. cit.).

Hemolisina. Suero de conejo anti-glóbulos rojos de carnero es empleado como amboceptor hemolítico. En la reacción se han usado dos unidades hemolíticas en 0.5 c. c.

Glóbulos rojos. Empleamos en la reacción ½ c. c. de una suspensión de glóbulos rojos de carnero en solución isotónica de cloruro de sodio.

Técnica de la reacción. Empleamos una técnica similar a la cuantitativa de Kolmer, con las siguientes diferencias: se usaron 10 tubos en vez de seis para cada suero y las diluciones finales de éste van de 1:20 a 1:5120 duplicándolas; el último tubo se usa como testigo de actividad anticomplementaria del suero, con una dilución al 1:20; en vez de antígeno usamos anticuerpo. Los demás tiempos son exactamente iguales.

Con cada reacción se pusieron los siguientes tubos testigos: 1) de sistema hemolítico, 2) de actividad anticomplementaria del anticuerpo, 3) suero positivo, 4) suero negativo y 5) suspensión de glóbulos rojos.

La lectura se hizo después de incubar a 37° C en baño maría 10 minutos más del tiempo necesario para que los testigos 1, 2 y 4 fueran totalmente hemolizados, o dejando después en la refrigeradora hasta el día siguiente.

Consideramos positivo un suero cuando hay al menos un 50 % de glóbulos

rojos sin hemolizar y el testigo correspondiente de actividad anticomplementaria está totalmente hemolizado, y el título que damos a la reacción es el correspondiente a la dilución máxima del suero en que hubo esa inhibición de la hemolisis.

Se hizo la reacción de fijación del complemento inversa en el suero de 26 casos de tifo exantemático cuyo diagnóstico se confirmó por la reacción de Weil-Felix, repitiéndola con posterioridad en los casos en que por haberse sangrado durante los primeros días de la enfermedad fué negativa. También se hizo la reacción con el suero de 13 casos de fiebre tifoidea cuyo diagnóstico se confirmó por el laboratorio.

II. Resultados

Los resultados se tabulan en el siguiente cuadro, junto con los reportados en la publicación de Smorodintsev y Drobyshevskaya. Como los obtenidos con el suero anti-rickettsia no establecemos diferencias en la tabulación.

RESULTADO DE LA "REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO INVERSA" EN EL SUERO DE 26 CASOS DE TIFO EXANTEMATICO Y 13 DE FIEBRE TIFOIDEA, COMPARADOS CON LOS CASOS REPORTADOS POR SMORODINTSEV Y DROBYSHEVSKAYA

SUEROS	DIAS DE ENFERMEDAD				TOTAL
	antes del 5º día	del 5º al 10º día	después del 10º día	Convalecientes	
Estudiados por nosotros: De casos de tifo	2	7	13	4	26
Positivos	2	7	4	0	
Título promedio	1:3000	1:900	1:300	—	
Casos de tifoidea	—	—	—	—	13
Positivos	—	—	—	—	0
Casos reportados por Smorodintsev: de tifo	31	183	36	—	250
Positivos	24	89	0	—	113
Casos de tifoidea	—	—	—	—	57
Positivos	—	—	—	—	0

En el cuadro anterior observamos que la proporción de casos de tifo exantemático que dieron la reacción de fijación del complemento inversa positiva, es mayor mientras más al principio de la enfermedad se practica, antes del quinto día de la enfermedad la reacción fué positiva en la mayoría de los casos, incluyendo los nuestros y los de Smorodintsev; entre el 5º y el 10º día de la enfermedad la reacción fué positiva todavía en una elevada proporción; después del 10º día casi todos fueron negativos y en la convalecencia los cuatro casos estudiados fueron negativos. El título de la reacción también es mayor al principio de la enfermedad y va disminuyendo a medida que progresa. En todos los casos de fiebre tifoidea, en los reportados por Smorodintsev y en los nuestros, la reacción fué negativa.

Los anteriores datos permiten inferir que en el suero sanguíneo de los enfermos de tifo existe una substancia antigénica cuya concentración y frecuencia es mayor al principio y va disminuyendo y desapareciendo a medida que avanza la enfermedad. La reacción de fijación del complemento, por medio de la cual se puede descubrir la presencia de esta substancia, es por lo tanto, positiva con mayor frecuencia los primeros días del tifo, precisamente cuando la reacción de Weil-Felix es aún negativa y cuando es más difícil establecer el diagnóstico clínico, por lo que es entonces cuando presenta su mayor utilidad.

La importancia que esta nueva adquisición serológica tiene es fácil de comprender, no sólo por su utilidad para el diagnóstico temprano del tifo exantemático, sino también porque el principio que involucra se puede generalizar y empleando los antisueros adecuados utilizarse en el diagnóstico y aún en el estudio de la etiología de muchas otras enfermedades infecciosas.

Resumen

El nombre de "Reacción de fijación del complemento inversa" se ha dado a una reacción en la que se usa un anticuerpo conocido en vez de antígeno para fijar el complemento. Con el suero de 26 casos de tifo y 13 de fiebre tifoidea se ha empleado esta reacción usando como anticuerpo específico un suero anti-*Rickettsia prowazeki* var. *mooseri* y un suero anti-*Proteus* OX-19. La reacción fué positiva en 13 de los casos de tifo y en 0 de los casos de fiebre tifoidea. La reacción fué más frecuente y más intensamente positiva los primeros días de la enfermedad que los últimos y fué negativa en la convalecencia. Los resultados con ambos sueros fueron exactamente comparables. Estos resultados prueban la existencia de una substancia antigénica específica en el suero de los enfermos y están de acuerdo con nuestros hallazgos anteriores demostrando la presencia de esta substancia en la orina de los enfermos de tifo. Confirman los trabajos de Smorodintsev y Drobyshevskaya. La reacción es sensible particularmente al principio de la enfermedad y es específica.

Summary

The name of reverse complement fixation test has been given to a reaction in which a known antibody is used instead of antigen to fixe the complement. This reaction has been done with the sera of 26 cases of typhus fever and 13 cases of typhoid fever using as specifique antibody an anti-*rickettsia prowazeki* var. *mooseri* and an anti-Proteus OX-19. The reaction was more frequently positive and stronger in the first days of the disease than during the last days and was negative in convalescent cases. The results with both anti-sera were strictly comparable. This results point to the presence in the blood sera of typhus cases of an antigenic specific substance, and are in accordance with our previous findings of this subs-

tance in the urine of typhus cases. By this, also the reports of Smorodintsev and Drobyshevskaya are confirmed. The reaction seams to be very sensible, particularly at the begining of the disease and highly specific.

REFERENCIAS

Boerner, F. y M. Lukens. Citado por Kolmer y Boerner. 1938.

Hooker, S. B. 1927. "The optimal dose of antigen for the Wassermann test". Jour. Immunology. *XIV*: 129-135.

Kolmer, J. A. y Boerner, F. 1938. "Approved Laboratory Technic." D. Appleton-Century Co. New York-London, pp. 627-628.

León, A. P. 1945. "Fijación del Complemento por el suero de enfermos de tifo exantemático al Proteus OX-19." Rev. Inst. Salub. y Enfs. Trop. *VI* — 1:15-30.

Ruiz Castañeda, M. 1944. "Preparación de vacuna anti-tifo bi-valente." Rev. Inst. Salub. y Enf. Trop. *V* — 1:1-9.

LA REACCION DE FIJACION DEL COMPLEMENTO EN EL TIFO EXANTEMATICO

Oscar Avendaño y Raúl Palacios
Instituto Bacteriológico de Chile
CHILE

Podemos considerar a Ruiz Castañeda (1) como el primero que demostró la existencia de anticuerpos fijadores de complemento específicos en el suero de individuos enfermos (tifo murino y enfermedad de Brill) y en sueros de cobayos infectados experimentalmente con virus murino y epidémico.

En 1941, Bengtson (2) (3) comprueba estos trabajos de Ruiz Castañeda y posteriormente, demuestra que a base de estos anticuerpos se puede hacer una diferenciación neta entre el tipo endémico y la fiebre de las Montañas Rocallosas (4).

En 1942, iniciamos un estudio sobre fijación del complemento en el tifo exantemático. Las conclusiones (no publicadas) a que se llegó fueron las siguientes:

1. En el suero de los enfermos, los anticuerpos fijadores de complemento aparecen más precozmente que las aglutininas para el Proteus X-19.

2. El antígeno que interviene en la reacción es una substancia soluble, precipitable por sulfato de amonio en semi-saturación y termo-estable (resiste una hora a la ebullición).

Topping y Shear (6), en 1942, aunque no publicado hasta 1945, demostraron que el antígeno que interviene en la fijación del complemento es soluble.

Hasta 1943, los trabajos publicados se referían a reacciones serológicas comunes a todo el grupo tífico y no establecían diferenciación entre las variedades murina e histórica.

En dicho año, Plotz (7) publica sus investigaciones que le han permitido hacer una diferenciación serológica, por fijación del complemento, entre las dos variedades del grupo tífico. La técnica de preparación de antígenos que eliminaban las reacciones cruzadas no fué dada en esa publicación.

Poco después, Craigie y colaboradores (8) hacen un estudio antigénico de las cepas tíficas. Sus conclusiones son las siguientes: Existe un antígeno soluble y

termo-estable común a todo el grupo y responsable de las reacciones cruzadas. Por otra parte, cada variedad de virus posee un antígeno específico soluble. No indican estos autores una aplicación de este método al estudio de los sueros humanos.

Gear, De Meillon y Davis (9), en un trabajo aparecido en 1944, señalan que un diagnóstico serológico de tifo epidémico puede hacerse sobre la base de la diferencia de títulos que muestran los sueros de enfermos frente a suspensiones de rickettsias de los dos tipos.

Bengtson (10), en el presente año, publica los resultados de las investigaciones posteriores a las ya mencionadas y de las cuales se concluye que es posible, usando suspensiones de rickettsias como antígenos, diferenciar serológicamente las dos variedades de tifo.

Ruiz Castañeda (11), en 1945, obtiene resultados muy satisfactorios con el uso de los antígenos de Plotz.

Plotz, (12) recientemente, confirma sus primeros resultados y da la base teórica de la preparación de sus antígenos. El método consiste en la eliminación del antígeno común soluble por lavados repetidos de los cuerpos de las rickettsias. Los antígenos que permanecen después de los lavados son los específicos para cada variedad de virus.

Por nuestra parte, hemos realizado investigaciones serológicas en sueros humanos, de cobayos y de ratas. Los antígenos que usamos son suspensiones de rickettsias de los dos tipos similares a las empleadas por Bengtson (13).

Se examinaron 65 sueros de enfermos de las dos variedades de tifo. En 26 sueros no fué posible establecer ninguna diferencia de títulos frente a los dos antígenos. En los 39 sueros restantes se obtuvo una diferencia significativa a favor de uno u otro antígeno. Sólo en pocos casos, correspondientes a infecciones de laboratorio con un tipo conocido de virus, fué posible establecer la correspondencia entre el título más alto y la variedad del agente patógeno.

Se observó que los sueros extraídos de individuos que habían tenido una infección tífica por lo menos un año antes, daban una diferenciación muy neta, es decir, la diferencia de títulos era muy marcada y aún en determinados casos, el suero fijó el complemento frente a un solo antígeno.

La misma situación se observó en sueros conservados durante nueve años en el laboratorio.

Interpretamos estos hechos en el sentido de la poca estabilidad del anticuerpo común dentro y fuera del organismo. Esta interpretación nos explicaría la diferenciación más marcada obtenida por otros investigadores (10) usando antígenos semejantes a los nuestros. En efecto, los sueros empleados en las experiencias publicadas fueron en su mayoría sueros de casos antiguos.

Para interpretar las reacciones cruzadas obtenidas por nosotros, probamos los sueros frente a un antígeno preparado por calentamiento a temperatura de ebu-

llición y centrifugación de una suspensión de material virulento murino o epidémico y que consideramos contener exclusivamente el antígeno soluble termo-estable.

Los títulos obtenidos correspondían por consiguiente, al anticuerpo común y fueron comparados con los títulos para el antígeno heterólogo, que, teóricamente, debían corresponder al mismo anticuerpo.

Se puede comprobar que todos los sueros investigados poseían anticuerpo común, pero no pudo establecerse una relación fija entre los títulos para este antígeno, obtenido con el preparado calentado, y con aquellos obtenidos con la suspensión de rickettsia heteróloga.

De todas maneras, la presencia de anticuerpos comunes en los sueros investigados, explicaba suficientemente las reacciones cruzadas.

No pudo comprobarse una sensibilidad diferente en el comportamiento de los anticuerpos comunes humanos frente al antígeno común calentado o no calentado.

En 50 sueros de cobayos inoculados con las dos variedades de rickettsia y probados frente a los antígenos murino y epidémico se obtuvieron los siguientes resultados.

El título para el antígeno correspondiente al virus infectante fué siempre más alto que el título para el antígeno heterólogo. Las diferencias anotadas fueron más marcadas que aquellas que se obtuvieron en los sueros humanos.

El comportamiento del anticuerpo común de cobayo frente al antígeno calentado fué exactamente igual al observado con el antígeno heterólogo. En efecto, los títulos obtenidos en los dos casos fueron sensiblemente los mismos y, a este respecto, el suero de cobayo se muestra más regular que el suero humano.

En 50 sueros de ratas, inoculados con virus murino, ensayos de la misma clase dieron los resultados siguientes: El título murino fué marcadamente superior al título epidémico heterólogo, conduciéndose a este respecto como el suero de cobayo. En cambio, el comportamiento del anticuerpo común de rata fué muy característico.

El título obtenido con la suspensión de la rickettsia heteróloga no calentada fué enteramente diferente del presentado con el antígeno común calentado. En el primer caso se observaron títulos relativamente altos, aunque muy inferiores al título del anticuerpo específico. En el otro, los títulos eran bajos o no existían.

En el examen de sueros obtenidos en diferentes plazos después de la inoculación, se observó que este fenómeno se hacía más marcado cuanto más tiempo había transcurrido.

Conclusiones:

1. El empleo de suspensiones de rickettsias preparadas según la técnica en uso en la obtención de vacunas (14), no se muestra satisfactorio, en el análisis de los sueros humanos;

2. En cobayos y ratas, estas suspensiones dan una diferenciación suficiente para las necesidades prácticas.

3. El antígeno común, calentado a 100° pierde en gran parte su capacidad de fijar complemento frente al anticuerpo correspondiente de rata; y

4. El anticuerpo común parece ser menos estable dentro y fuera del organismo que los anticuerpos específicos.

Summary

1. The suspensions of rickettsiae (classic and murine) obtained by means of the usual techniques for the preparation of vaccines do not give satisfactory results when used in the complement fixation reaction with sera of persons immune to exanthematic typhus.

2. In the presence of sera of rats and guinea pigs immune to one or the other variety of typhus, they give a sufficient differentiation for practical use.

3. The common antigen heated to 100° C loses a great part of its capacity of fixing the complement of the serum of immune rats.

4. The common antibody appears to be less stable inside and outside the organism than the specific antibody.

REFERENCIAS

1. Ruiz Castañeda, M. J., Immunol. 1936, 31:285.
2. Bengtson, I. A., Pub. Health Rep. 1941, 56:649.
3. ———, Pub. Health Rep. 1941, 1123.
4. ———, Am. J. Pub. Health. 1942, 32:48.
5. Topping, N. H. y Shear, M. J., National Inst. of Health Bull., 183, 13, 1945.
6. Plotz, H., Science. 1943, 97:20.
7. Craigie, J. Clark, E. M. Malcomson, M. E. y Watson, D. National Rev. Council Canada, Memo 7, 1943.
8. Gear, J., De Meillon, B. y Davis, D. H. S., South African Med. J. 1944, 18:144. (Tomado de Trop. Dis. Bull. 1944, 41:739.
9. Bengtson, I. A., Am. J. Pub. Health, 1945, 35:701.
10. Ruiz Castañeda, M. J., Immunol. 1945, 50:179.
11. Plotz, H. y Wertman, K. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1945, 59:248.
12. Bengtson, I. A., Comunicación personal.
13. Topping, N. H., National Inst. Health Bull, Nº 183: 30, 1945.

THE PROPHYLAXIS OF TYPHUS FEVER[1]

NORMAN H. TOPPING
Senior Surgeon, United States Public Health Service
UNITED STATES

The prophylaxis of typhus fever has been the ultimate aim of much research since the first isolations of the causative agent. From the first attempts to produce immunity by the inoculation of suspensions of formalinized animal tissues through to the present day the procedures have been designed for the prevention of typhus fever in human populations. As there was no effective vaccine available those charged with the responsibility for the prevention of outbreaks turned to the destruction of the vector as a means of control. This dual approach to the problem has been most fortunate for today it appears that we have more than one string to our bow for the prevention of epidemic louse-borne typhus fever in human populations.

I shall limit my discussion of prophylaxis primarily to epidemic typhus and to vaccine prepared by ether extraction of yolk sacs infected with a single strain of epidemic virus. This is a self-imposed limitation since only upon that subject do I feel qualified to speak. However, the question of the prophylaxis of epidemic typhus could hardly be discussed today without consideration of the insecticide DDT (dichlorodiphenyl-trichloro-ethane). Others will probably discuss in considerable detail the methods and results obtained with DDT and therefore I shall confine my remarks to prophylaxis by vaccination.

Epidemic typhus vaccine can be prepared easily from the yolk sacs of infected eggs (1). The method lends itself readily to quantity production of a high potency product that can be produced economically. Research during the past several years indicates that any single strain of epidemic-typhus virus that is well adapted to growth in the yolk sacs of fertile hen's eggs is satisfactory for vaccine production. No difference in antigenicity was demonstrable in a study (2) of the Breinl strain, a Madrid strain, and a Colombian strain of epidemic virus. These three strains varied widely geographically as well as in point of time since isolation.

[1] From Division of Infectious Diseases, National Institute of Health, Bethesda, Maryland.

The same studies indicated that very little if any protection was afforded to an epidemic strain when the vaccine was prepared form a strain of murine typhus. The vaccines used in these studies were prepared by the ether extraction method described in the literature (3) (4). This procedure has many advantages over other production methods previously described. One of its main advantages seems to be the release of a soluble substance (5) that is highly effective antigen (5) (6) both *in vivo* and *in vitro*. Vaccine so prepared has been found to be stable, and only recently the expiration date on United States products was raised from twelve to eighteen months.

At the beginning of the war and of extensive epidemic typhus vaccine production in the United States, the potency testing was rather unsatisfactory. It consisted of the immunization of a suitable number of guinea pigs and their subsequent challenge with guinea pig-passage virus. This required the recording of daily temperatures of the guinea pigs for long periods. Fluctuations in temperature were at times difficult to interpret and at best the test was not quantitative. The alternative at that time was the use of complement fixation tests upon the serums of vaccinated animals. Early in the work it was realized that the complement fixation test was not a true test for protection. In general the groups of vaccinated guinea pigs with the highest average complement fixation titers resisted challenge better than the groups with lower reactions. The variation in individual animals at times was striking, for a guinea pig with high titer fixation might develop the typical febrile reaction of typhus fever upon challenge while the one with low titer might be resistant. Later work show that antigen heated to 60° C for 4 minutes still has the ability to produce complement-fixing antibody in the serum of vaccinated guinea pigs but these animals are without resistance to infection (6).

In 1941, Gildemeister and Haagen showed that a "toxin" was present in heavy living suspensions of murine typhus. In 1942 we extended these observations to include *Rickettsia prowazeki* (7) and developed and standardized an intravenous neutralization test in white mice (8). We have been able to show that the toxic substance responsible for the rapid death of white mice is intimately associated with the bodies of viable rickettsiae. Ether, phenol, alcohol, ultra violet radiation, and other chemical and physical means of destroying infectivity completely destroys all vestige of toxicity. We have termed this a toxic substance since it does not conform to the accepted definition of either an endo or an exo toxin, and the very rapid deaths (2 to 6 hours) apparently rule out infection. Serums from either convalescents or those receiving vaccine have the power to neutralize this toxic substance in relatively high dilutions for prolonged periods of time. The results of the neutralization test can be correlated with the results obtained with the direct challenge of guinea pigs (6). This neutralization test has become the standard by which potencies of vaccine are judged in the United States; guinea

pigs are vaccinated and the serums titrated for protective antibody. The techniques of the test is described in the literature (9).

We have studied the measurable response in human beings to stimulation with antigen prepared from *R. prowazeki* (10). The vaccine used was ether extracted yolk sacs infected with the Breinl strain of epidemic typhus. The antibody response to antigenic stimulation was measured by three methods: complement fixation, neutralization in mice of the toxic substance and, in many instances, agglutination with Proteus OX 19. The studies were carried out in a group of 320 males between the ages of 20–40 years, all residents of an institution in Washington, D. C. The studies can be divided into two phases: (A) The appearance and gradual loss of measurable antibody following primary vaccination, and (B) The marked elevation and slow decline in antibody following a "booster" dose of vaccine.

Following the primary vaccination with two doses at weekly intervals, there was a significant rise in complement-fixing and neutralizing antibody. The persons tested showed a more consistent rise in neutralizing antibody following the antigenic stimulation and this rise in titer persisted longer than was the case for complement fixation. However, there was a decrease in neutralizing titer with a lapse in time, so that by the end of 5 months the titers were quite low, and by 9 months only 8 of 118 individuals, or 7 percent, retained titers of 1:16 or higher.

Nine months after the primary vaccination a "booster" dose of antigen was administered. At the time of the booster dose none of the serum fixed complement in the presence of specific antigen at a dilution of 1:4. Two weeks after the booster dose 112, 97 percent, of 115 serums tested showed some complement fixing antibody. Seventy-four of these specimens, or 64 percent, had and end titer of 1:64 or better. After 9 months, only 16, 15 percent, of 102 specimens still retained the ability to fix complement in the presence of specific antigen.

Two weeks after the booster dose of antigen not one of 114 specimens failed to neutralize 2 M. L. D. of Breinl toxic substance at a serum dilution of 1:4 or better. In 95, 83 percent, of these 114 specimens, neutralizing antibody was demonstrated in dilutions of 1:64 or higher. After 9 months, 99, 96 percent of 103 specimens, still neutralized the standard amount of toxic substance at a serum dilution of 1:4, and in 72 specimens, 70 percent, neutralization was demonstrated at 1:16 or higher.

In the course of these studies it was observed that there was a failure to stimulate agglutinins for Proteus OX 19 in the vaccinated, even though there was a definite increase of complement-fixing and neutralizing antibody. In many instances these latter two titers were in the range seen in serums of recent convalescents from clinical typhus fever, yet their Weil-Felix titers were below the significant level.

These vaccination studies which continued for almost two years in quite sizable groups of individuals, demonstrated several interesting points. The most important of these from a practical standpoint is the fact that a booster dose of vaccine seems necessary to produce high titer antibody that will persist for a considerable time. Further, it appears that the spacing of the injections may be as important as the quality and the quantity of the antigen.

In other studies (unpublished) it appeared that a single dose of vaccine, although not as efficient as two doses, caused a significant rise in demonstrable antibody, both neutralizing and complement fixing. Clinical observations made by members of the United States of America Typhus Comission have indicated a considerable reduction in the severity of the disease even in those having received only one dose of vaccine. Among several very mild cases that developed among vaccinated laboratory personnel, one was in an individual who had received only a single dose of vaccine (11). The disease was about as mild as in the case of some of the others who had received several more injections of vaccine.

Since louse-borne typhus fever so often occurs in backward populations, often more or less inaccessible, and frequently at considerable distances from the control centers, a vaccination schedule is proposed for discussion. The available evidence seems to indicate that primary vaccination is rather inefficient in the stimulation of antibody and that a booster dose is necessary for high-titer antibody that will persist. The evidence from the Naples outbreak of typhus fever indicates that D D T is quite efficient in controlling an epidemic when used in the dusting of the contacts of the acute cases only.

Therefore, the proposal for the prophylaxis of louse-borne typhus fever in an endemic area combines the use of these two effective agents. A primary vaccination of the population with either one or two doses of vaccine could be accomplished during the middle of the interepidemic period. Shortly before the expected rise in incidence a single booster dose of vaccine could then be administered. Available evidence indicates that a single dose for the primary vaccination followed by a single booster dose will produce considerable immunity for some time. Future vaccinations of the population could then be done strictly upon a seasonal basis at the beginning of each subsequent epidemic period. Such a vaccination program would insure a relatively high degree of immunity in the general population during the period when it is most necessary. Since cases of typhus occurring in vaccinated individuals have been mild, and since Mooser has indicated that the amount of functioning virus and the number of infected lice is proportional to the severity of the illness, it might well be that such a vaccination program might interrupt the epidemiological chain of louse —man— louse and thus control epidemics even though not entirely preventing the disease. In order to insure the maximum interruption in the epidemiological chain however, it is proposed that

D D T be used for the dusting (and thereby delousing) of the contacts of any and all diagnosed cases of typhus fever.

It can be shown that such a prophylactic program for louse-borne typhus is possible with limited personnel and with considerable economy. Theoretically at least, such a program would seem to offer the maximum in protection to large populations with the minimum expenditure of time and money. It would effectively correlate into a single program our two most potent agents for the prophylaxis of louse-borne typhus fever —D D T and epidemic typhus vaccine.

RESUMEN

La profilaxis del tifo ha sido objetivo final de muchas investigaciones desde los primeros hallazgos del agente causal. En la actualidad disponemos de dos agentes poderosos para ello, la vacuna contra el tifo epidémico y el D D T.

La vacuna de tipo epidémico más estable y que da un mejor resultado es la obtenida de los sacos vitelinos de huevos infectados con virus clásico, por medio de la extracción con éter.

La manera más correcta de medir la inmunidad producida, ya sea por una infección tifosa o por vacunación, es la neutralización por el suero de convaleciente o individuo vacunado, de una substancia tóxica perteneciente a las rickettsias que mata al ratón de 2 a 6 horas después de su inyección.

Con estos elementos procedimos a hacer el siguiente experimento. Se aplicaron dos dosis de vacuna con intervalo de una semana a 320 individuos. Nueve meses después se les dió una dosis más. Después de la vacunación primaria los individuos vacunados presentaron anticuerpos neutralizantes, los cuales fueron disminuyendo hasta desaparecer al cabo de nueve meses en la mayor parte de ellos. Después de la dosis reactivante estos anticuerpos presentaron una marcada elevación, superior a la anterior y su declinación fué muy lenta.

De acuerdo con los resultados anteriores se propone el siguiente plan: vacunación primaria de la población con una o dos dosis de vacuna aplicada en período interepidémico y una dosis reactivante al principio de cada período epidémico. Así se aseguraría un alto grado de inmunidad en la población durante el tiempo que más se necesita. Si a este plan agregamos el uso del D D T en su aplicación a los contactos y el despiojamiento de enfermos y contactos, tendremos un método profiláctico contra el tifo epidémico que ofrece, cuando menos teóricamente, el máximo de protección con un gasto mínimo de tiempo y dinero.

REFERENCES

1. Cox, H. R. and Bell, F. John. Epidemic and endemic typhus: Protective value or guinea pigs of vaccines prepared from infected tissues of the de-

veloping chick embryo. Public Health Reports. *55:* 110 (Jan. 19) 1940.

2. Topping, Norman H., Bengtson, Ida A., and Henderson, Richard G. Epidemic typhus fever: A study of the antigenicity of various strains of typhus virus.
[Approved Sept. 7, 1943. Scheduled in Public Health Reports Sept. 24, 1943. Withheld from publication for security reasons.]
National Institute of Health Bull. Nº 183, Govt. Print. Off., Washington 1945.

3. Craigie, James. Application and control of ethyl-ether-water interface effects to the separation of rickettsiae from yolk-sac suspensions.
[Submitted Feb. 9, 1942. Withheld from publication for security reasons.]
Ganad. J. Res., E, *23:* 104-114 (June) 1945

4. Topping, Norman H., Bengtson, Ida A., and Shear, M. J. Studies of typhus fever vaccines.
[Approved Mar. 19, 1942. Scheduled in Public Health Reports. March 27, 1942. Withheld from publication for security reasons.]
National Institute of Health Bull. Nº 183, Govt. Print. Off., Washington, 1945.

5. Topping, Norman H., and Shear, M. J. Studies of antigens in infected yolk sacs.
[Approved March 19, 1942. Scheduled in Public Health Reports March 27, 1942. Withheld from publication for security reasons.]
Public Health Reports. *59:* 1671 (Dec. 29), 1944.

6. Shepard, Charles C. Typhus fever: Antigens of the rickettsiae of typhus fever and the changes produced by neat.
[Approved May 27, 1944. Scheduled in Public Health Reports June 9, 1944. Withheld from publication for security reasons.]
National Institute of Health Bull. Nº 183, Govt. Print. Off., Washington, 1945.

7. Bengtson, Ida A., Topping, Norman H., and Henderson, Richard G. Epidemic typhus: Demonstration of a substance lethal for mice in the yolk sac of eggs infected with *Rickettsia prowazeki.*
[Approved July 2, 1942. Scheduled in Public Health Reports July 31, 1942. Withheld from publication for security reasons.]
National Institute of Health Bull. Nº 183. Govt. Print. Off., Washington, 1945.

8. Henderson, Richard G., and Topping, Norman H. Epidemic typhus fever: Neutralization of the toxic substance.
[Approved Feb. 25, 1943. Scheduled in Public Health Reports March 19, 1943. Withheld from publication for security reasons.]
National Institute of Health Bull. Nº 183. Govt. Print. Off., Washington, 1945.

9. Henderson, Richard G. Notes on the mouse test with typhus vaccine.
[Approved Aug. 1, 1942, processed for restricted circulation Aug. 10, 1942.]
National Institute of Health Bull. Nº 183. Govt. Print. Off., Washington, 1945.

10. Topping, Norman H., Henderson, Richard G., and Bengtson, Ida A. Epidemic typhus fever: Studies of epidemic typhus vaccine.
[Approved Jan. 25, 1944. Scheduled for Public Health Reports Feb. 18, 1944. Withheld from publication for security reasons.]
National Institute of Health Bull. Nº 183. Govt. Print. Off., Washington, 1945.

11. Topping, Norman. Typhus fever. A note on the severity of the disease among unvaccinated and vaccinated laboratory personnel at the National Institute of Health. Am. J. Trop. Med. *24:* 56 (March) 1944.

VACCINATION AGAINST TYPHUS FEVER

HERALD R. COX
from the Division of Virus and Rickettsial Research Lederle Laboratories, Inc., Pearl River, New York

UNITED STATES

Two general lines of investigation have been followed in the attempt to produce active immunity against typhus fever. In one approach, followed by the French investigators in particular, the method has been to vaccinate humans with living murine or endemic typhus rickettsial preparations and thus protect the vaccinated individuals against the more severe and fatal epidemic or louse-borne type of disease. The second approach has been to use killed rickettsial preparations in the attempt to induce suitable immunity.

LIVING VACCINES

At the present time two groups of investigators advocate the use of living vaccines prepared from murine typhus strains. The first of these groups, headed by Blanc (1) mixes the infected material with sterile ox-bile for attenuation, while the second group, headed by Laigret (2) preserve the rickettsial preparations in sterile egg yolk and then mix them with olive oil just before inoculation.

At first Blanc used the tunica tissue of guinea pigs infected with murine typhus as the source of the rickettsial suspension. More recently, however, Blanc and Baltazard (3) have employed the excreta of typhus infected fleas as a source of virus. The excreta, when dried in vacuo, remain infective for approximately 2 years. The dried excreta are suspended in sterile ox-bile shortly before use to attenuate or modify the virulence of the subsequent infection.

Laigret (4, 5, 6) used the brain tissue of guinea pigs infected with murine typhus as the source of virus for his living vaccines. Such material was found to retain its virulence for at least 95 days when dried in egg yolk and kept at low temperatures. The dried brain tissue —egg yolk preparation is suspended in olive oil just prior to use as a vaccine. More recently Laigret and Durand (7) have

substituted murine typhus mouse brain tissue for guinea pig brain in the preparation of vaccine.

The reaction following the use of these living vaccines in North Africa have been reported as being mild among the natives and more severe in Europeans. In all probability these living vaccines produce an immunity to epidemic or louse-borne typhus, but it has been the opinion of many investigators that the reactions are too severe, particularly in Europeans, to justify the use of living vaccines for immunizing American or European populations against typhus.

Killed Vaccines

One of the early attempts to prepare a killed rickettsial vaccine was made by Da Rocha-Lima (8) who used a phenolized suspension of human body lice for the vaccination of guinea pigs. In this work he used naturally infected lice, which made the method an impractical one as far as production was concerned. In 1920, Weigl (9) described his ingenious technique for inoculating lice per rectum with suspensions of rickettsiae. Breinl (10) used this method of inoculation and by using the guts of infected lice, suspended in 0.5 per cent phenolized saline, successfully vaccinated guinea pigs. The technique of this method was further improved and has been used fairly extensively for the production of vaccine for human use. Those who used Weigl's vaccine in Poland, North Africa and China reported that the vaccine had a favorable effect in modifying the course of epidemic typhus (11). Cases have been reported in which individuals vaccinated with Weigl's vaccine subsequently developed typhus, but these cases were usually mild, or modified, so that on the whole it is the general opinion of observers that Weigl's vaccine produces an immunity sufficient to control epidemics but probably neither an absolute nor a permanent immunity. The chief objection to Weigl's vaccine is the fact that the method of preparation is too tedious and cumbersome for production purposes so that it would be extremely difficult to manufacture by mass production methods.

In 1932, Dyer (12) reported the preparation of a murine typhus vaccine using whole fleas that had been infected by feeding on typhus-infected rats. This type of vaccine has the same inherent objections as Weigl's in that it would be difficult to prepare in sizeable quantities.

Steps toward solving the problem of obtaining sufficient quantities of rickettsiae to produce killed vaccines on a large scale were made by Zinsser and Castañeda (13) who produced abundant rickettsiae from x-rayed rats, by Castañeda (14) who reported the development of a rickettsial pneumonia and the production of enormous numbers of rickettsiae in the lungs of rats and mice inoculated intranasally with a strain of murine typhus, and by Durand and Giroud (15) who used the method of Castañeda for preparing epidemic louse-borne rickettsial

vaccine from mouse lungs. This latter method of manufacturing vaccine from infected lung tisssue is apparently satisfactory for large scale production, but in the United States at least it has not been found to be as practical and satisfactory as that developed by the author, namely, using the yolk sac membrane of developing chick embryos as a medium for cultivating rickettsiae of various types (16, 17, 18).

It is the intention of the author to present at this time: First a general summary of the information that has come to his attention in using yolk sac vaccine in protecting laboratory workers and other personnel against epidemic or louse-borne typhus; Second, a description of the method that has been evolved in his laboratory for producing an improved type of vaccine by large scale methods; and, Third, a preliminary report concerning certain studies on murine typhus in one phase of which the author is engaged in cooperative work with Drs. S. W. Bohls and J. V. Irons of the Texas State Board of Health.

Protective Properties of Epidemic Typhus Yolk Sac Vaccine

A. In Laboratory Workers

The observation was soon made in several different laboratories that yolk sac vaccine was of definite value in protecting laboratory personnel from the severe and often fatal form of epidemic or louse-borne typhus fever. It was found that repeated vaccinations, with the early type of vaccine that was then available, did not prevent infection among laboratory personnel, but the disease was greatly modified so that practically all post-vaccination cases were mild in nature. Thus, Gold and Fitzpatrick (19) reported 2 cases among laboratory personnel who were engaged in the production of epidemic typhus, yolk-sac vaccine. Both cases showed atypical, mild typhus fever. One patient had a febrile period lasting from 8 to 10 days while the second showed only 4 days of fever. A strain of epidemic typhus was established in guinea pigs from a blood sample taken from one of the patients on the fifth day of fever. Attempts to isolate a strain of virus from the second patient were unsuccessful.

Van den Ende and colleagues (20) reported on murine typhus infections in 12 laboratory workers that were engaged in research on typhus fever. All the cases had had at least one course of injections of killed rickettsial vaccine prepared from either infected ratlungs or from the yolk-sac of chick embryos. None of the cases had a severe illness, although 3 of the patients were 45 years old or older. The disease was moderately severe in 3 cases, and mild in the others. All attempts to isolate strains of typhus from the blood of the patients failed.

Topping (21) has reported on the severity of typhus fever infections that occurred among non-vaccinated and vaccinated laboratory personnel at the National

Institute of Health over a period of 14 to 15 years. He has listed 14 cases of which 7 were non-vaccinated and 7 were vaccinated. Each of the 2 groups consisted of 6 males and one female and the age distribution in each group was quite comparable. In the unvaccinated group, fevers were uniformly high and all persisted for over 2 weeks with the average being 17.1 days. All the unvaccinated cases showed a definite maculo-papular rash, all were confined to bed for about 3 weeks (average 22.5 days), and their convalescensce before returning to work was quite prolonged. The vaccinated group had relatively short febrile illnesses, an average of 6.8 days as compared to 17.1 days for the unvaccinated group. Their confinement to bed was but slightly longer (average 7.1 days) than the duration of fever. Only 2 cases showed a prolonged convalescent period (18 and 26 days respectively) and in 3 of the 7 cases the patients returned to full duty in one week after onset. Serological studies revealed a marked rise in complement-fixing antibody in each case coincident with the illness. The peak titer was reached shortly after defervescence of fever and then gradually fell. It was further observed that the Weil-Felix titers in none of the vaccinated patients reached the levels commonly seen in the non-vaccinated individuals. Three of the 7 vaccinated casees failed to show a significant Weil-Felix titer. Attempts to isolate strains of typhus from the vaccinated cases failed.

In addition to the above reports I would like to mention that the Lederle Laboratories, where the author is now located, have been actively engaged in the production of typhus vaccine for the United States armed forces for the past 4 years, and during this time only 2 cases of typhus have occurred among the laboratory personnel engaged in the work. Both of these cases occurred in the summer of 1941 before the author joined the Lederle staff. Unfortunately, the information available on these cases is rather incomplete, but apparently both cases (both white females about 25 years old) were quite mild, strains of typhus were not isolated from their blood and the diagnosis of typhus fever was made chiefly because of the fact that they were actively engaged in laboratory work with typhus infected eggs at the time their illness occurred. It should be noted that at Lederle approximately 25 people have been actively engaged in typhus vaccine production for the past 4 years and during this time at least 4½ million eggs have been used for the production of 45,000 liters of vaccine. Thus, the chances of acquiring laboratory infections have been enormous when it is realized that for long periods of time as many as 8,000 to 12,000 eggs were being inoculated and harvested daily for the production of vaccine. Due to the heavy volume of work was necessary to rely chiefly on vaccination to safeguard the workers. Such a record I believe is quite impressive and certainly affords additional evidence that the yolk sac vaccine affords a high degree of protection to vaccinated individuals. Indeed, up to the present time the author has not heard of a single fatal case of proven typhus fever

in a laboratory worker that has been adequately vaccinated with yolk-sac vaccine.

In addition to the information available from post-vaccination laboratory infections, there is a certain amount of data available on the effect of yolk-sac vaccine in humans who were subsequently challenged with living, virulent material. In Russia results were obtained which indicated that human volunteers who were vaccinated with 3 doses of yolk-sac vaccine were completely protected against death from typhus following challenge, by the subcutaneous route, with a virulent suspension of infected guinea pig brain. However, larger quantities of vaccine were required to reduce the morbidity. The vaccinated showed a definitely less severe clinical picture than did non-vaccinated persons (21).

Ding (22) of Germany, in a very inhuman experiment, has reported the effect in humans of various types of vaccines, including the yolk-sac type. His report is of great interest although it leaves out much desired information, such as the number of persons involved, the way the vaccines were prepared and the manner in which the people were challenged for immunity. Groups of persons were inoculated with one or other of 6 vaccines: (1) Weigl's louse gut vaccine; (2) yolk sac vaccine (Cox) made at the Robert Koch Institute, Berlin; (3) and (4) weaker preparations of yolk sac vaccine made at Marburg and containing murine as well as epidemic rickettsiae; (5) Giroud's rabbit lung vaccine made at Paris; and (6) Combiescu's dog lung vaccine made in Rumania. The incidence and severity of typhus in the 6 inoculated and in 2 control groups are recorded. Age and other factors were comparable in the various groups. Vaccinations had been carried out in the inoculated groups, 6 to 8 weeks previously. The weaker yolk sac vaccines from Marburg and the Rumanian dog lung vaccine were not as effective as the others, but there was no significant difference between the results obtained with the louse-gut, stronger yolk-sac and rabbit-lung vaccines. No deaths occurred in any of the vaccinated groups except those that received the weaker yolk-sac vaccines prepared at Marburg. The two control groups showed fatality rates of 20 per cent and 33 per cent. The incidence of the disease was apparently unaffected by vaccination, but the severity was much reduced as judged by height and duration of fever, duration and extent of rash, severity of circulatory and nervous symptoms, loss of weight, and incidence of complications.

B. *Natural Infections in the Field*

Members of the United States of America Typhus Commission such as General Bayne-Jones and General Fox are much better informed than the author about the results obtained in the armed forces with yolk-sac typhus vaccine, but other members of the Typhus Commission have reported that no proved fatal cases have occured after the recommended vaccination (23).

Just recently the author has had the opportunity to learn from certain members

of the Typhus Commission of the results obtained in 61 cases of naturally occurring epidemic typhus fever in patients who had received one or more injections of yolk-sac vaccine prior to their onset of illness (24). These cases occurred at the Cairo Fever Hospital in Egypt. The results may be summarized by stating that before the vaccination program was undertaken, typhus fever among the employees of the hospital was characteristically severe. Those employees who remained unvaccinated and contracted typhus were also severely stricken. The contrast between the non-vaccinated patients and those who were vaccinated, with 2 or more doses of 1 ml. each of yolk sac vaccine, 21 days or more prior to the onset of illness, was very marked. The authors conclude, "that 2 or more doses of yolk-sac vaccine (1 ml. each) given 3 weeks or more prior to the onset of typhus fever reduces the mortality as well as the severity of naturally acquired typhus fever as it occurs under the conditions which prevail during epidemics." They recomend that vaccination be included in epidemic control programs.

Present Method of Preparation of Yolk Sac Typhus Vaccine

Following the original publications of the author (16, 17, 18, 25) concerning the preparation of rickettsial vaccines from the membranes of fertile hen's eggs, numerous workers entered the field and as the result of their work other methods were developed for the production of potent vaccines from infected yolk-sac tissues. Notable among those making contributions to improve the vaccine preparations are Craigie and Topping. Following the work of Clark, Rasmussen and White (26) who reported the use of ether in the separation of poliomyelitis virus from extraneous material, Craigie (27) applied the use of ether to the partial purification of rickettsiae. Pursuing along these lines Topping (28) demonstrated a "soluble" antigenic material in the infected yolk sac suspensions that were being discarded in the original technics as described by Cox (17) and Craigie (27). Taking advantage of the findings reported by the above named investigators, the author together with Kurotchkin developed the method that the Lederle Laboratories have used with consistently good results since December 1942. This method has not been published, but since it differs in various details from those that have been described (27, 29) and has proven to yield exceptionally good results on a mass production scale it is briefly presented here (30):

1) The infected yolk sac membranes from freshly harvested eggs are homogenized in a Warin-blendor to a 40 per cent suspension in sterile saline solution. The suspension is allowed to stand in the cold room at 4° C. overnight (approximately 18 hours).

2) The suspension is diluted with 3 volumes of sterile saline to give a 10 per cent yolk sac concentration.

3) The yolk sac suspension is distributed in 4 liter aspirator bottles and to each volume of yolk sac suspension is added ½ volume of U. S. P. di-ethyl ether.

4) The mixtures are vigorously shaken to give a uniform emulsion and then placed in CO_2 ice chests to freeze at —70° C. for 24 hours.

5) The aspirator bottles are taken from the Co_2 ice chests and placed at room temperature to thaw.

6) The clear aqueous phase is drawn off and placed under vacuum to remove the ether from the solution.

7) Formalin and phenyl-mercuric-borate are then added to give a final concentration of 1:1000 and 1:12,500 respectively. The resulting material after potency and sterility testing, constitutes the vaccine.

The freezing process has served a two-fold purpose: First, it has reduced the amount of ether required per volume of vaccine from 1½ volumes to a half volume and, Second, it has consistently yielded a vaccine remarkably free of precipitable material that ordinarily would settle out on long standing. Furthermore, this process is probably of great value in preserving the physical properties of the rickettsial proteins since McFarlane (31) has shown that there is no evidence that the physical characteristics of the serum proteins are affected by such treatment.* Recently Popjak and McCarthy (32) have reported that lipid analysis of serums extracted by this method, showed that practically all of the colesterol, approximately two-thirds of the phospholipids and two-thirds of the neutral fats were removed.

That the method is a highly practical one for mass production is proven by the fact that at the peak of production in the author's laboratory, a group of 25 people (consisting of one trained bacteriologist, one technically trained assistant, 3 skilled assistants and 20 semi-skilled laboratory workers) routinely inoculated, harvested and completely processed 10,000 to 12,000 eggs a day, 6 days a week for periods up to 10 months in time. As previously mentioned this laboratory during the past 4 years has handled more than 4½ million eggs and produced approximately 45,000 liters of tyhus vaccine.

Studies with Murine Typhus Vaccine

In view of the apparent success achieved in developing satisfactory methods for immunizing against louse-borne typhus and due to the fact that murine typhus is becoming increasingly prevalent in the United States it was deemed worthwhile to undertake a field study to determine if a vaccine might prove of value in combatting this disease. Accordingly in cooperation with Drs. S. W. Bohls and J. V. Irons of the Texas State Board of Health, such a study was initiated in November

* This method was developed independently by us and only recently was the author aware of McFarlane's work.

of 1944. The original plan was for the author's laboratory to manufacture and supply murine typhus vaccine and for the Texas state health department to supervise the vaccination and follow-up epidemiological work. It was fully realized beforehand that such a study would require much time and labor especially in carefully followed up epidemiological studies —since the number of endemic cases are relatively few and their occurence sporadic.

The Texas study was gotten off to a fairly good start so that already we have obtained some preliminary information that promises to be of value.

In addition to the vaccination program, the Texas study has been greatly expanded to include many other phases of the murine typhus problem, such as —rat extermination through poisoning and trapping, the rat-proofing of buildings, and the use of DDT insecticide— so that a great deal of valuable information should be learned from the study provided the work is carefully followed through for the necessary period of time. Doctor S. W. Bohls, Director of Laboratories, State Board of Health, Austin, Texas is in charge of the program and it is hoped that he will find it possible to present his program of study.

Lavaca county, which for the past few years has had one of the highest rates of typhus of any county in Texas, was selected as the area to be studied. This county, which has a population of approximately 15,000, had 115 cases of typhus in 1941, 46 cases in 1942, 99 in 1943, and 137 in 1944, giving a total of 397 cases for the past 4 years.

It was proposed to vaccinate the people of Hallettsville, which is the county seat of Lavaca County, as well as the area immediately adjacent to the town in the county precinct N° I. The estimated population of the entire district is 3,100, being distributed as 1,600 urban population and 1,500 rural. It was recommended that each person with a negative history of typhus be given 3 injections of vaccine of 1 ml. each at 6-7 day intervals, while those with positive histories of typhus take only a single injection of vaccine. Vaccinations were started on February 27, 1945 and completed on March 21, 1945, at which time it was found that of 2,187 people registered to be vaccinated, 1,894 completed the full series of 3 doses, 63 received 2 injections and 149 took only 1 injection.

Serological studies consisting of complement-fixation tests with murine typhus antigen and Weil-Felix agglutination tests with Proteus OX19 antigen were carried out on a number of blood specimens so selected that cases representing both typhus "positives" and typhus "negatives" were included. The blood samples were taken just prior to the first inoculation and at approximately 21 days following the last injection of vaccine. Duplicate tests were carried out on each blood sample in the Texas State Board of Health laboratories and in the author's laboratory. It is important to note that up to the present no discrepant results have been obtained in the 2 laboratories. The data obtained with 41 paired serum samples from the

Table I.—Typhus Studies in Hallettsville, Texas - First Group

Complement Fixation and Weil-Felix Tests with Paired Serum Samples from Individuals Vaccinated with Murine Typhus Vaccine
The Serum Samples Taken Immediately Before and Three Weeks After Vaccination

					Complement Fixation Test Typhus Antigen – *R. Mooseri* Serum Dilution										Agglutination Test Proteus OX19 Serum Dilution					
N°	History of Typhus	Number of 1 ml. doses of vaccine	Date	Serum Sample	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	40	80	160	320	640	1280
1	No	3		B. V.*	1	0	0	0	0						1	1	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	3–4	1	0	0			3	2	2	1	0	
2	Yes	1	1930	B. V.	4	4	4	3	1	0	0	0			2	1	tr	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	4	4	4	1			2	1	tr	0	0	
3	No	3		B. V.	1	1	0	0	0	0					N. E. S.**					
				A. V.	4	4	4	4	1	0					3	2	2	1	0	
4	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					1	tr	0	0	0	
				A. V.	4	4	3–4	1	0	0					3	1	1	0	0	
5	No	3		B. V.	1	1	0	0	0	0					1	tr	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	1	0					1	0	0	0	0	
6	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					tr	0	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	3	1					2	1	tr	0	0	
7	No	3		B. V.	1	1	0	0	0	0					1	tr	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	3–4	0	0					2	1	0	0	0	
8	Yes	3	1937	B. V.	4	4	4	2	1	0					1	tr	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	4	4	3–4	0	0		2	2	1	0	0	
9	No	3		B. V.	1	1	0	0	0	0					2	1	tr	0	0	
				A. V.	4	4	4	3–4	0	0					2	1	0	0	0	
10	No	3		B. V.	2	1	1	0	0	0					0	0	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	3	1	0					tr	0	0	0	0	
11	No	3	Vacc.	B. V.	2	1	0	0	0	0					1	tr	0	0	0	
			1943	A. V.	4	4	3–4	2	0	0					1	tr	0	0	0	
12	Yes	1	1943	B. V.	2	1	0	0	0	0					3	2	2	1	0	0
				A. V.	4	4	2	1	0	0					4	3	3	1	0	0
13	Yes	3	Not	B. V.	4	4	4	1	0	0					0	0	0	0	0	0
			Stated	A. V.	4	4	4	4	4	2	1	0	0		0	0	0	0	0	0
14	No	3		B. V.	2	1	0	0	0	0					1	tr	0	0	0	0
				A. V.	4	4	4	4	2	0					3	3	2	1	0	0

TABLE I. — *(Continued)*

N°	History of Typhus	Number of 1 ml. doses of vaccine	Date	Serum Sample	Complement Fixation Test Typhus Antigen – *R. Mooseri* Serum Dilution 2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	Agglutination Test Proteus OX19 Serum Dilution 40	80	160	320	640	1280
15	Yes	1	1944	B. V.	4	4	4	4	4	4	4	2	0		3	1	tr	0	0	0
				A. V.	4	4	4	4	4	4	4	3	0		3	2	1	tr	0	0
16	Doubtful	3		B. V.	0	0	0	0	0						3	1	tr	0	0	0
				A. V.	4	4	4	4	2	1	0	0			3	1	1	0	0	0
17	No	3		B. V.	2	1	1	0	0	0	0	0			tr	0	0	0	0	0
				A. V.	4	4	3	2	1	0	0	0			3	2	tr	0	0	0
18	Yes	1	1944	B. V.	4	4	4	4	4	4	4	2	0	0	4	3	2	1	0	0
				A. V.	4	4	4	4	4	4	4	4	3–4	1	N. E. S.					
19	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					1	tr	0	0	0	0
				A. V.	4	4	4	3	1	0					2	1	tr	0	0	0
20	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					tr	0	0	0	0	0
				A. V.	4	3	2	1	0	0					1	tr	0	0	0	0
21	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					2	1	0	0	0	0
				A. V.	4	4	4	2	1	0					2	2	1	0	0	0
22	No	3		B. V.	2	1	0	0	0	0					0	0	0	0	0	0
				A. V.	4	4	4	4	4	4	4	4	2	0	2	1	0	0	0	0
23	Yes	1	1944	B. V.	2	1	1	0	0	0					2	1	1	0	0	0
	Vacc.		1942	A. V.	4	4	4	4	3–4	2	0				3	1	1	0	0	0
24	No	3		B. V.	2	1	0	0	0	0	0				1	1	0	0	0	0
				A. V.	4	4	4	4	4	2	0				2	1	0	0	0	0
25	Yes	1	1944	B. V.	4	3	1	0	0	0	0				3	1	1	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	2	0	0				3	2	1	0	0	
26	Yes	Not Stated	1936	B. V.	4	4	1	0	0	0	0				1	1	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	4	4	4	4	3	1	3	1	tr	0	0	
27	No	3		B. V.	2	1	0	0	0	0					1	0	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	4	2	0	0			0	0	0	0	0	
28	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					1	0	0	0	0	
				A. V.	1	3–4	2	1	0	0					2	1	1	0	0	
29	Yes	1	1941	B. V.	4	4	2	0	0	0					3	1	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	4	3	0	0			2	1	0	0	0	
30	No	3		B. V.	2	1	0	0	0	0					N. E. S.					
				A. V.	4	4	4	2	1	0					3	2	1	1	0	

TABLE I. — *(Continued)*

N°	History of Typhus	Number of 1 ml. doses of vaccine	Date	Serum Sample	Complement Fixation Test Typhus Antigen – *R. Mooseri* Serum Dilution 2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	Agglutination Test Proteus OX19 Serum Dilution 40	80	160	320	640	1280
31	No	3		B. V.	A. C.***										N. E. S.					
				A. V.	4	4	4	4	4	2	0	0			1	tr	0	0	0	
32	Yes	Not Stated	Not Stated	B. V.	2	1	0	0	0	0					1	0	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	1	0	0					3	2	1	tr	0	
33	Doubtful	1		B. V.	1	1	0	0	0	0					2	1	tr	0	0	
				A. V.	4	4	4	2	0	0					3	2	1	1	0	
34	Yes	3	Not Stated	B. V.	4	4	2	1	0	0					N. E. S.					
				A. V.	4	4	4	4	4	4	3–4	0	0		1	tr	0	0		
35	Yes	2	Not Stated	B. V.	4	4	4	3	1	0	0				3	2	1	tr	0	
				A. V.	4	4	4	4	4	4	2	0	0		4	2	1	tr	0	
36	No	3		B. V.	1	0	0	0	0	0					1	1	tr	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	2	0					1	1	tr	0	0	
37	No	1		B. V.	1	1	0	0	0	0					3	2	1	tr	0	
				A. V.	4	4	4	4	3–4	1	0				3	2	2	1	0	
38	No	2		B. V.	1	0	0	0	0	0	0				2	1	tr	0	0	
				A. V.	4	4	4	2	0	0	0				4	3	1	0	0	
39	No	3		B. V.	1	1	0	0	0	0	0	0			1	0	0	0	0	
				A. V.	4	4	4	4	2	1	0				2	1	0	0	0	
40	Yes	3	1939	B. V.	4	2	1	1	0	0	0									
				A. V.	4	4	4	4	4	4	4	2	0	0	1	1	tr	0	0	
41	Yes	1	1943	B. V.	4	4	4	1	0	0	0									
				A. V.	4	4	4	4	4	3	1	0								

* B. V. Before Vaccination.
A. V. After Vaccination.

** N. E. S. Not enough serum to make test.

*** A. C. Anti-complementary.

These serums were tested against Rocky Mountain spotted fever and American Q antigens. N° 23 was found positive for Rocky Mountain spotted fever.

Numbers 12 and 32 were negative against both antigens.

TABLE II.—TYPHUS STUDIES IN HALLETTSVILLE, TEXAS - FIRST GROUP

Summary of Complement Fixation and Weil-Felix Tests with Paired Serum Samples from Individuals Vaccinated with Murine Typhus Vaccine

			End Points Obtained in Complement Fixation tests with Murine Typhus Antigen											*Total Number Positive*	*End Points Obtained in Weil-Felix, Proteus OX19 Tests*			*Total Number Positive*
			*A. C.**	*0*	*2*	*4*	*8*	*16*	*32*	*64*	*128*	*256*	*512*		*40*	*80*	*160 or higher*	*160 or higher*
Number with negative histories of typhus (24 cases)	Before Vacc.	N°	1	23										0	1	0	0	0
	After Vacc.	,,				2	6	9	6			1		24	6	2	0	0
Number with doubtful histories of typhus (2 cases)	Before Vacc.	,,		2										0	1	0	0	0
	After Vacc.	,,					1	1						2	2	0	0	0
Number with claimed histories of typhus (15 cases)**	Before Vacc.	,,		3	1	4	3	2			2			12	5	1	0	0
	After Vacc.	,,				1	1	1	2	2	5	1	2	15	6	0	1 = 1:160	1

* A. C. — Anti-complementary.

** Three of the 15 serums tested yielded negative results in the presence of murine typhus antigen. These 3 were tested against Rocy Mountain spotted fever and American Q fever antigens. One was found positive for Rocky Mountain spotted fever.

same individuals, taken before and after vaccination, are shown in the following slides.

The results, summarized in slide 4, are as follows: Twenty-four cases showed no previous history of typhus infection. The negative histories were supported by the serological findings made on the blood specimens taken prior to vaccination. None of the serums showed a positive complement-fixation or Weil-Felix titer (1:160 or higher). After vaccination all 24 cases showed positive complement-fixing titers, two being positive in 1:4 dilution, six 1:8, nine 1:16, six 1:32, and one 1:256. No appreciable rise occured in the Weil-Felix titers.

Two cases reported doubtful histories of typhus. Blood samples taken before immunization gave negative complement-fixation and Weil-Felix titers. After vaccination both showed positive complement-fixing titers, one being 1:8 and one 1:16. The Weil-Felix titers remained negative.

Fifteen cases claimed histories of typhus. Complement-fixation tests on the blood samples taken prior to vaccination indicated that 12 had had typhus while 3 had not. The Weil-Felix titers were all negative. After vaccination all 15 cases showed positive complement-fixing titers, one being positive in 1:4 dilution, one 1:8, one 1:16, two 1:32, two 1:64, five 1:128, one 1:256 and two 1:512. The generally higher titers prevailing in this group probably was due to the fact that most of them had had previous experience with typhus antigen and this finding may eventually prove to be of help in making a laboratory diagnosis of a past infection.

On particular interest are the three cases (No's. 12, 23 and 32) whose blood samples, taken prior to vaccination, failed to show the presence of typhus antibodies although these individuals claimed histories of typhus. These three were tested against Rocky Mountain spotted fever and American Q fever antigens and No. 23 was found to be positive for Rocky Mountain spotted fever. It is perhaps significant to note that these individuals after receiving a single injection of 1 ml. of vaccine each, showed the following relatively low murine typhus antibody titers: No. 2 = 1:4, No. 23 = 1:32 and No. 32 = 1:8.

As stated previously, these studies are in their preliminary phase and much should be learned as they progress.

In conclusion, from results obtained within the past few months, we feel confident that we can make typhus vaccines more potent than ever before. It is hoped that future researches will show us how to control typhus fever and the other rickettsial infections far better than we now know.

RESUMEN

Se ha intentado producir inmunidad activa contra el tifo exantemático por medio de vacunas vivas atenuadas y por medio de vacunas muertas. Las vacunas de

virus murino de virulencia atenuada producen inmunidad contra el tifo clásico, pero las reacciones demasiado graves que produce no justifican, a juicio de muchos investigadores, su uso en poblaciones europeas o americanas. Las vacunas de virus muerto producen inmunidad suficiente para proteger al hombre contra la muerte por esta enfermedad, y modifican favorablemente el curso del padecimiento en los casos de infección entre los individuos vacunados.

Lo anterior está ampliamente corroborado para nuestra vacuna obtenida de sacos vitelinos de huevos infectados con virus epidémico, por observaciones efectuadas en nuestros laboratorios, por informes de la Comisión Norteamericana del Tifo y por el inhumano experimento de Ding, en Alemania.

Las modificaciones al método original de preparación de nuestra vacuna han venido a mejorarla y hacer adoptar una técnica de preparación que aprovecha todo el material antigénico. Este método, usado en la casa Lederle desde 1942 para la preparación de la vacuna, es el que emplea el U. S. P. dietil eter para la purificación del material y está descrito en la literatura.

Ultimamente se está llevando a efecto en Texas un experimento de vacunación con antígeno murino preparado según nuestros métodos. Los resultados obtenidos en los meses recién transcurridos hacen que se tenga esperanza de poder fabricar vacunas contra el tifo aún más potentes.

REFERENCES

1. Blanc, G., et al.: Bull. Acad. Med., 1933, *110*, 274.
2. Laigret, J., and Durand, R.: Arch., Inst. Past. de Tunis, 1936, *25*, 82.
3. Blanc, G., and Baltazard, M., Bull. Acad. Med. 1937, *118*, 116. Compt. rend. Acad. Sci. 1938, *207*, 547. Ibid. 1939, *209*, 419.
4. Nicolle, C., and Laigret, J., Compt. rend. Acad. Sci. 1935, *201*, 372.
5. Laigret, J., et al., Bull. office Internat. d'Hyg. Publique, 1938, *30*, 308.
6. Laigret, J., and Durand, R., Compt. rend. Acad. Sci., 1939, *208*, 673.
7. Laigret, J. and Durand, R., Bull. Acad. Med., 1939, *122*, 84. Bull. Soc. Path. Exot., 1939, *32*, 735.
8. Da Rocha Lima, H., Munch. Med. Woch., 1918, *65*, 1454.
9. Weigl, R., Beitr. z. Klin. d. Infektionskr. Wurzb. 1920, *8*, 353. Mediz. Klinik, 1924, *20*, 1046.
10. Breinl, F., Jour. Inf. Dis. 1924, *34*, 1.
11. Biraud, Y. Bull. Health Organization, League of Nations, 1942-43, *10*, 1.
12. Dyer, R. E., et al, Publ. Health Reports. 1932, *47*, 1329.
13. Zinsser, H. and Castañeda, M. R., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1932, *29*, 840.
14. Castañeda, M. R., Amer. Jour. Path. 1939, *15*, 467.
15. Durand, P., and Giroud. P., Compt. rend. Acad. Sci. 1940, *210*, 493.
16. Cox, H. R., U. S. Publ. Health Rep. 1938, *53*, 2241.
17. Cox, H. R., and Bell, E. J., U. S. Publ. Health Rep. 1940, *55*, 110.
18. Cox, H. R., Science. 1941, *94*, 399.
19. Gold, H., and Fitzpatrick, F., Jour. Amer. Med. Assoc., 19442, *119*, 1415.
20. Van den Ende, M., Stuart-Harris, C. H., Harries, E. H. R., Steigman, A. J., and Cruickshank, R., Lancet. 1943, *1*, 328.
21. Personal communication from Dr. J. C. Snyder.
22. Ding, E., Zeit, f. Hyg. und Infektkr. 1943, *124*, 67. Lancet 1943, *2*, 770, Dec. 18.
23. Yeomans, A., Snyder, J. C., and Gilliam, A. G., Jour. Amer. Med. Assoc. 1945, *129*, 19.
24. Ecke, R. S., Gilliam, A. G., Snyder, J. C., Yeomans, A., Zarafonetis, C. J., and Murray, E. S., Paper in Press.

25. Cox, H. R., Publ. Health Rep. 1939, *54*, 1070.
26. Clark, P. F., Rasmussen, A. F. Jr., and White, W. C., Jour. Bact. 1941, *42*, 63.
27. Craigie, J., Confidential Memorandum N° 3, War Project Med. 8, Connaught Laboratories, Nov. 13, 1942.
28. Topping, N. H., Nat'l. Inst. Health Bull. N° 183, 1945, p. 13.
29. Topping, N. H., Nat'l. Inst. Health Bull. N° 183, 1945, p. 30.
30. Kurotchkin, T., Tesar, W. C., Aiston, S., and Cox, H. R. To be published.
31. McFarlane, A. S., Nature 1942, *149*, 439 (April 18, 1942).
32. Popjak, G., and McCarthy, E. F., Biochem. Jour., 1943, *37*, 702.

VACUNACION ANTITIFO Y VACUNAS PULMONARES

M. Ruiz Castañeda

Laboratorio del Tifo. Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales

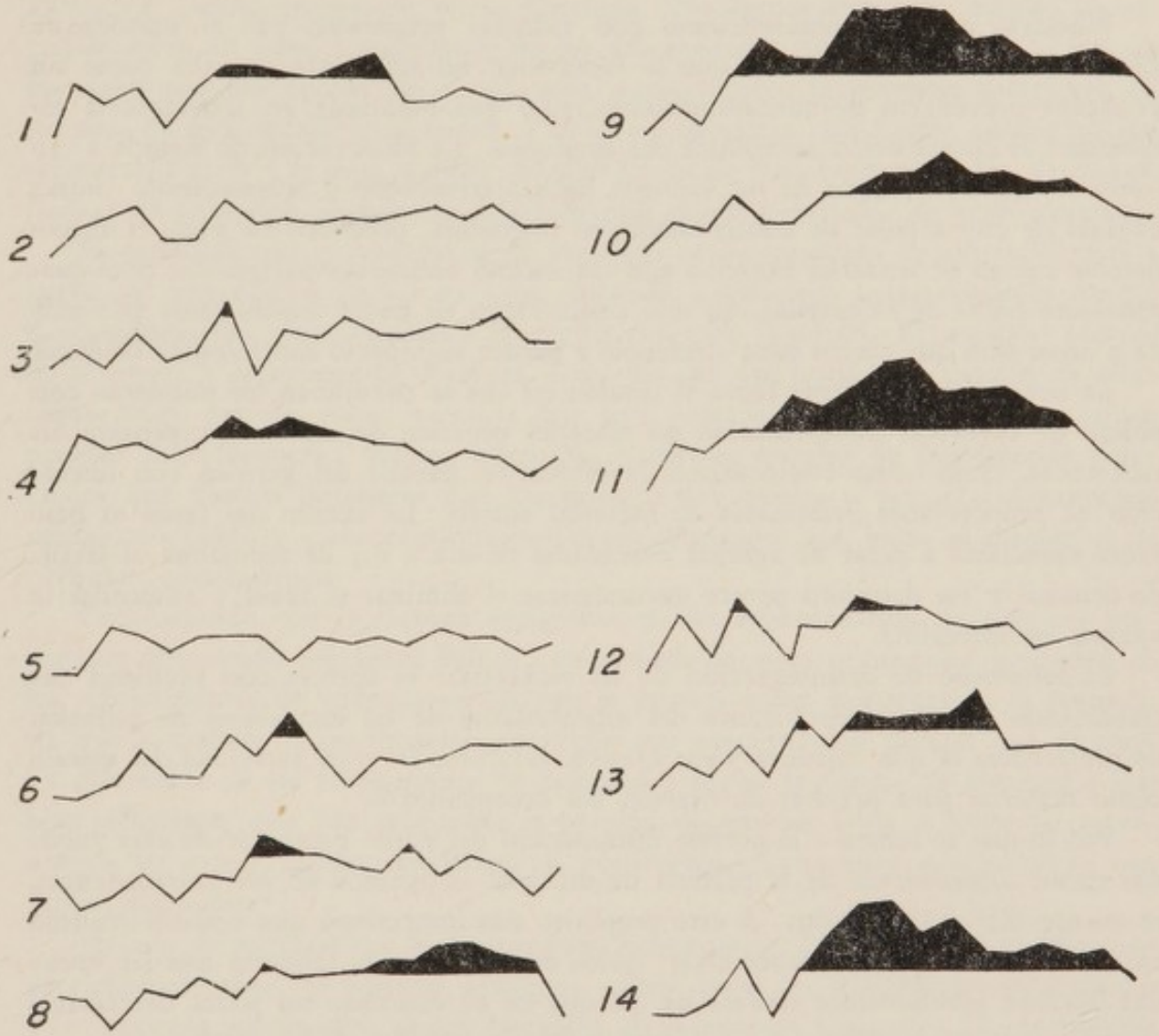
MEXICO

Los primeros experimentos de vacunación contra el tifo hechos por Da Rocha Lima en 1916, quien empleó piojos infectados, tuvieron aplicación práctica con Weigl (1931), quien logró obtener vacunas bastante efectivas aprovechando su método de inoculación intrarrectal mediante pipetas capilares. En México, Mooser (1928) había logrado observar concentraciones notables de virus tifoso en la túnica vaginal de cuyes, lo que fué considerado por Zinsser como un posible medio de obtener productos utilizables para vacunas. Este autor, con Batchelder (1930), dió principio a experimentos que tuvo que suspender temporalmente por haberse infectado accidentalmente, pero que reanudó con nuestra cooperación. En 1931 fueron publicados los primeros experimentos que demostraron que vacunas preparadas, a partir de virus de Mooser, tienen poder protector muy satisfactorio contra la cepa homóloga, pero limitado a un 30 % al probarse contra el tifo clásico. La separación por diferencias, tanto en manifestaciones clínicas como inmunológicas, según se observaron en los animales de laboratorio, trajo como consecuencia relegar un tanto el valor práctico de las vacunas murinas, siendo la tendencia de los investigadores la búsqueda de procedimientos prácticos para cultivar rickettesias de tipo clásico. Sin embargo, de 1932 a 1938 logramos producir vacunas suficientemente ricas en gérmenes por cultivo en el peritoneo de ratas, lo que permitió elevar el porcentaje de protección heteróloga al 100 %. Con vacunas de esta potencia, Veintemillas demostró que la protección contra el tifo clásico de Bolivia era completa, no sólo en animales de laboratorio, sino en personas a quienes inoculó con ese virus después de administrarles 3 a 4 dosis de vacuna (1). Este mismo autor había demostrado, confirmando experimentos de Sánchez Casco (2) que la vacuna protegía satisfactoriamente contra dosis seguramente infectantes de tifo murino (3).

Diversos experimentos hechos con vacuna murina, incluyendo los de Finlayson y Grobler (4), mostraron que la deficiencia antigénica de este material era

solamente cuantitativa y podía subsanarse aumentando convenientemente las dosis empleadas. Como por aquel entonces la preparación de vacunas clásicas se restringía a los métodos de Weigl y al cultivo de rickettsias en tejidos, según método perfeccionado por Zinsser y colaboradores (5) consideramos necesario impulsar y mejorar los procedimientos de obtención de vacunas murinas, lo que nos condujo a cultivarlas con éxito en el pulmón de diversos animales de laboratorio. Para entonces, Cox (6) había perfeccionado el cultivo de virus clásico en el huevo embrionado, lo que dió por resultado un método bastante efectivo para obtener vacunas monovalentes clásicas en cantidades ilimitadas. Nuestros intentos para obtener vacunas clásicas por el método pulmonar dieron resultados un tanto desalentadores, pues solamente en ratones podía cosecharse material suficientemente rico para obtener rickettsias en suspensiones de pureza comparable a las vacunas murinas. El cultivo del virus clásico en conejos u otros animales dejaba mucho que desear en lo que se refiere a la obtención de material susceptible de concentración y purificación, a pesar de contener bastante poder antigénico para compararse favorablemente con vacunas obtenidas de huevo, según revelaron trabajos de Giraud (7). Estudios comparativos entre vacunas murinas y clásicas en cuyes nos han revelado que mientras el antígeno murino proporciona un alto grado de protección cruzada, el clásico es muy poco activo contra el virus orquítico. Además, es digno de tomarse en consideración que el tifo murino ha ocurrido en forma epidémica gracias a la transmisión por piojos, siendo susceptible de alcanzar alto grado de mortalidad (8). Por éstas, entre otras razones, decidimos prepara vacunas bivalentes (9) empleando en ellas una cantidad suficiente de rickettsias clásicas y una mayor proporción de murinas, con lo que se aprovecha la protección cruzada de éstas sin restar a la mezcla final su utilidad contra el tifo de tipo murino. Siendo el método preconizado por Cox el que mejores posibilidades podría presentar para obtener suficiente material clásico para nuestras vacunas, hicimos esfuerzos para desarrollarlo en nuestro laboratorio, pero el resultado fué un fracaso constante debido, no solamente a dificultades para obtener huevos libres de infectantes naturales, sino al costo prohibitivo de ese material en nuestro mercado. La importación de huevos fértiles de Estados Unidos hubiera sido una solución, pero la guerra, no sólo dificultó, sino que favoreció la exportación de los disponibles en México. En vista de estos resultados decidimos utilizar de la mejor manera posible el material preparado en pulmones de ratones. La técnica de preparación de la vacuna clásica en ratones presenta como dificultad principal la falta de un inóculo suficientemente rico en rickettsias, por lo que hay que recurrir a diversos medios de enriquecimiento. Durand y Sparrow (10) emplearon con éxito piojos infectados, en tanto que nosotros teníamos resultados variables con túnica de cuyes irradiados con rayos X e inoculados con una cepa clásica mexicana y nuestros cultivos en huevo de virus Breinl no nos permitían obtener

cepas pulmonares satisfactorias. Recurrimos al cultivo de rickettsias siguiendo el método de Zinsser, en forma descrita en detalle en otro lugar (11). Las cepas pulmonares así obtenidas se pueden conservar por bastante tiempo pasándolas de ratón a ratón adicionando sulfatiazol (12) para evitar contaminaciones por cocos Gram positivos.



1, 2, 3 y 4, Vacuna Murina en aceite; 5, 6, 7 y 8, Clásica-aceite; 9 y 10, Vacuna Murina en salina; 12 y 13, Clásica-salina; 11 y 14, No Vacunados.
Experimento de vacunación empleando rickettsias murinas y clásicas suspendidas en aceite mineral. Se emplearon cantidades de antígeno insuficientes cuando se inyectaron en suspensión salina. Se inocularon los cuyes con virus clásico.

La producción de rickettsias clásicas es de menor cuantía que la que rinde la infección con virus murino, pero gracias al perfeccionamiento en la técnica de purificación sobre la que trataremos más adelante pueden obtenerse con rapidez y facilidad suspensiones de gran pureza. Por supuesto que es factible obtener rickettsias de animales mayores como cuyes, conejos y borregos y si se quiere también

en pequeños asnos. No hemos intentado emplear rutinariamente tan grandes cantidades de tejido, dadas las limitaciones de nuestro equipo.

INFLUENCIA DE LA TECNICA DE PURIFICACION SOBRE LA CONSTITUCION ANTIGENICA DE LA VACUNA

Nuestras primeras observaciones con vacunas preparadas por el método de Zinsser y Castañeda revelaron que la formalina, no solamente actuaba como un excelente preventivo de contaminaciones, sino que mantenía en satisfactoria estabilidad la constitución antigénica del producto. La observación de Kempt (13) sobre el deterioro rápido de las vacunas hechas triturando y suspendiendo túnica vaginal de cuy a pesar de conservársele en formalina, obedecía sin duda al considerable exceso de material proteico con un ínfimo contenido antigénico, pues suspensiones puras de rickettsias, no sólo conservaron su poder inmunizante por más de 2 años, sino que tienen poca tendencia a perder su aspecto morfológico original.

La necesidad de agregar fenol al líquido en que se trituraban los pulmones con objeto de favorecer la floculación de material proteico dejando en suspensión las rickettsias, trajo como consecuencia la disolución parcial del germen con liberación de proporciones indefinidas de material activo. La acción del fenol es bastante apreciable a pesar de agregar cantidades de 0.2 a 0.5 de formalina al líquido original y ese deterioro parece no detenerse al eliminar el fenol y suspender la vacuna en formalina.

El fenómeno de desintegración de las rickettsias se aprecia con facilidad determinando el valor inmunizante del sobrenadante de las emulsiones de pulmón, de preferencia el que contiene virus clásico, así como la gran actividad del mismo como material para pruebas de fijación del complemento.

Por lo que se refiere a la posible disminución del poder protector de esas vacunas como consecuencia de la pérdida de material antigénico en los sobrenadantes, es asunto difícil de aclarar. A este propósito nos impresionó una opinión emitida en cierta ocasión por el doctor Dyer, quien dudaba de si se requería que las vacunas llevaran precisamente rickettsias, ya que en su concepto no podía descartarse el valor inmunizante del material antigénico desprovisto de morfología.

Estudios detallados de la acción del fenol sobre las rickettsias nos mostraron la posibilidad de obtener material de diverso grado de disgregación, lo que podía apreciarse por estudios comparativos del sobrenadante durante las diversas fases de la preparación de la vacuna empleando como vehículo salina conteniendo fenol, formalina o ambos. En pruebas preliminares observamos que el agua sola no tenía intervención en la destrucción de las rickettsias, al menos en lo que se refiere a la morfología y durante el corto tiempo requerido para la preparación. En cambio, el agua fenolada al 1 % tenía como efecto la destrucción prácticamente total de la morfología del germen. La disgregación ocurre con bastante rapidez

cuando el pulmón conteniendo rickettsias se homogeiniza en agua fenolada, pero no es tan impresionante si las rickettsias son purificadas previamente con agua destilada. Contrasta el hecho de que la solución salina isotónica fenolada al 1 % no altera la constitución de las rickettsias con la intensidad con que ocurre con el agua fenolada. Las rickettsias pueden concentrarse, purificarse y aun conservarse por mucho tiempo en salina fenolada. No hemos avanzado mucho en estudios sobre el valor inmunizante de los sobrenadante que resultan de la lisis de las rickettsias por acción del fenol, pero trabajos sobre la potencia antigénica en pruebas de fijación del complemento revelan que existe una fuerte concentración de material activo, el cual, a pesar del alto título de reacciones cruzadas, dentro de límites de titulación permite la diferenciación dando resultados de gran contraste.

Hemos indicado la posibilidad de provocar la disgregación de las rickettsias a partir de suspensiones hechas en agua destilada, purificadas hasta donde es posible y posteriormente sometiéndolas a la acción del agua fenolada. El material obtenido se presta a experimentos diversos, entre los que son notables la acción de diluciones muy grandes sobre personas que han padecido tifo, cuando se practican pruebas intradérmicas. Hemos intentado hacer un estudio de las diversas fracciones que pueden obtenerse por tratamiento por ácidos o por fraccionamiento mediante alcohol y otros precipitantes como resultados que hasta el momento no permiten conclusiones.

Contrastando con la riqueza antigénica de los sobrenadantes de vacunas preparadas con ayuda del fenol hemos comprobado la poca o ninguna actividad de los sobrenadantes de vacunas en las que se emplea como preservativo la formalina sola o cuando la purificación se ayuda por precipitación parcial con alcohol. La diferencia de las suspensiones de rickettsias según la forma de obtenerlas nos hizo reflexionar una vez más sobre la opinión del doctor Dyer y sobre la conveniencia de evitar fenómenos líticos si persistimos en vacunar precisamente con rickettsias puras.

Método de purificación de las vacunas pulmonares. El método de purificación de rickettsias, que, en nuestro concepto, cubre todas las deficiencias encontradas a las vacunas pulmonares, puede resumirse de la manera siguiente: La inoculación de ratas y ratones con virus murino y clásico, respectivamente, así como la recolección y examen de los pulmones infectados se practica de manera ya descrita (14). La corta duración de la infección, que es de setenta y dos horas para la murina y de cuarenta y ocho para la clásica, no da tiempo para que se verifiquen fenómenos de autolisis de las rickettsias, ya que la ruptura de las celdillas infectadas coincide con la fase de agravación y es seguida de intensa congestión pulmonar y deficiencia respiratoria. Tan pronto como sea posible hay que homogeinizar los pulmones empleando como líquido de emulsión, solución salina conteniendo formalina al 0.5 %. El formol conserva las rickettsias en buenas con

diciones morfológicas evitando la desintegración antigénica. Se centrifuga la emulsión a baja velocidad teniendo cuidado de someter el sedimento a lavados con salina formalinizada hasta separar la mayor cantidad posible de rickettsias. Una vez eliminadas las partículas gruesas, se somete el líquido a centrifugación durante una hora empleando la cabeza angular de la centrífuga. El sedimento conteniendo gran cantidad de impurezas se emulsiona en salina formalinizada valiéndose del homogeinizador, y el material así obtenido se somete a cuidadoso cambio de pH tratando de alcanzar el punto isoeléctrico adecuado para provocar la precipitación del material proteico contaminante. Por lo común el pH de 5.6 obtenido mediante la adición del HCl normal, basta para ese objeto. El punto isoeléctrico de las rickettsias es cercano a pH 5.2, por lo que conviene tener cuidado cuando se centrifuga para acelerar la precipitación de las impurezas, imprimir poca velocidad a la centrífuga y vigilar el momento adecuado para suspender la centrifugación. El sobrenadante conteniendo la mayoría de las rickettsias es observado al microscopio con objeto de comprobar la pureza alcanzada por esta maniobra. Como el sedimento arrastra una buena proporción de rickettsias se somete a lavados empleando salina formalinizada y sin preocuparse más del pH de la mezcla. Hay que neutralizar los sobrenadantes tan pronto sea posible. En caso de que aún haya impurezas, se somete el sobrenadante final a centrifugación a baja velocidad hasta eliminar las partículas gruesas. Conseguido el grado de purificación que se desee se somete la suspensión a alta velocidad recogiendo el sedimento en salina formalinizada al 0.2 % procurando homogeinizar las rickettsias mediante ayuda de un mortero y polvo de vidrio. Por centrifugación fraccionada es posible eliminar los últimos restos de impurezas sólidas quedando la suspensión final en concentración bastante elevada y de pureza prácticamente perfecta.

Las ventajas del método descrito sobre el anteriormente empleado son las siguientes: eliminación completa de pigmentos sanguíneos que permanecen en el líquido donde se hace la trituración de los pulmones, mayor rapidez en el proceso de purificación, pues es común que el mismo día quede totalmente elaborado un lote de mediana cantidad de ratas y ratones, los contaminantes bacterianos de dimensiones mayores que las rickettsias son arrastrados con el material proteico durante el proceso de precipitación por acidificación, las vacunas pueden quedar listas para pruebas de protección durante la primera semana de su elaboración y por último, los diversos sobrenadantes que resultan en el proceso de elaboración se manifiestan inactivos o de actividad insignificantes de acuerdo con la fijación del complemento, lo que indica poca o ninguna alteración antigénica durante el proceso de la preparación.

El aspecto microscópico de las suspensiones concentradas de rickettsias es igual al de suspensiones de bacterias ordinarias y al microscopio se observa perfecta morfología celular.

PROPIEDADES ANTIGENICAS DE LAS VACUNAS PREPARADAS SIN AYUDA DEL FENOL

Pruebas de fijación del complemento. Las rickettsias murinas y clásicas preparadas de acuerdo con la técnica descrita se pueden conservar sin que sufran la menor alteración durante un tiempo que ha sido de doce meses para los lotes más viejos disponibles, conservados en alcohol diluído al 25 %. Pruebas de fijación del complemento practicadas mensualmente por Silva revelan que las suspensiones conservan perfectamente, no sólo su sensibilidad, sino su selectividad. Al centrifugar los antígenos y hacer pruebas comparativas de fijación del complemento con el sobrenadante y el sedimento, se observa que el sobrenadante no manifiesta aumento en su poder antigénico, el que ha sido limitado a la pequeña cantidad de material activo no eliminado completamente por centrifugación. Hay que advertir que mientras el sedimento resuspendido al volumen primitivo fija el complemento al 1:80, el sobrenadante tiene que emplarse sin diluir para mostrar acción fijadora.

Pruebas hechas con suspensiones de rickettsias preservadas en formalina revelan que no es necesario agregar alcohol para impedir el deterioro, al menos durante cinco meses, que ha sido el tiempo máximo de observación.

Pruebas de toxicidad. Hemos indicado en otras ocasiones que las rickettsias recientemente preparadas tienen la propiedad de provocar en personas no inmunes al tifo y en animales normales de laboratorio, fenómenos de irritación cutánea de la misma naturaleza que las reacciones debidas a toxinas microbianas. También hemos hecho notar que el método de preparación influye mucho sobre la intensidad y persistencia de las propiedades tóxicas. En las vacunas fenoladas se manifiesta, en tiempo relativamente corto, una notable disminución de esa toxicidad. En cambio, en las vacunas preparadas sin la ayuda del fenol tienen como característica principal una gran actividad para provocar reacciones cutáneas eritematosas en personas normales a pesar de emplearse fuertemente diluídas y después de tiempo mucho mayor después de la preparación, sin que se pueda por el momento predecir el límite de esa duración, dado que no disponemos de lotes suficientemente envejecidos para llegar a notar cambios aparentes.

Se consideró que la conservación de la toxicidad puede tomarse como una indicación de que las rickettsias han conservado integridad morfológica y antigénica superior a la alcanzada en vacunas preparadas anteriormente, pero había que determinar si la maniobra de acidificación por ligera que parezca pudiera alterar las cualidades inmunizantes del producto. Para esto se han practicado pruebas de protección en cuyes con diversas diluciones de la suspensión original de rickettsias clásicas, observando que el poder protector supera al de vacunas preparadas anteriormente. Asimismo, cuyes vacunados con dos dosis de vacuna murina a dilución

estandar protegieron completamente al animal, tanto contra el virus murino como contra el clásico. Estos datos revelan que si no puede por el momento demostrarse que estas vacunas sean superiores a las previamente preparadas sí puede asegurarse que no son inferiores demostrando con esto que el nuevo tratamiento que sufren las rickettsias no deteriora su constitución antigénica.

Para uso humano hemos continuado la práctica de preparar vacunas bivalentes conteniendo tres a cuatro partes de rickettsias murinas y dos o una de rickettsias clásicas.

Perfeccionamiento y simplificación de la vacunación. Es evidente, no sólo por pruebas en animales de laboratorio, sino por experiencia clínica, que las vacunas hechas a base de rickettsias, ya sean éstas monovalentes, determinan una protección más o menos efectiva contra la infección tifosa. Por opiniones autorizadas se llega a la impresión general de que la inyección de tres dosis de las vacunas usuales suministra suficiente grado de resistencia para que la infección tifosa sea de menor intensidad evitándose las terminaciones fatales. Son ejemplos de este hecho los casos registrados en los laboratorios donde se maneja virus tifoso, algunos de los cuales han sido referidos por Topping (15) y por nuestros colaboradores (16).

Varios ejemplos del contraste entre vacunados y no vacunados en la misma familia podríamos citar, entre ellos dos médicos, padre e hijo, aquél de setenta y cinco, vacunado, y éste de treinta años, no vacunado, ambos se infectaron en una zona epidémica del norte de la República. El contraste entre la benignidad de la infección en el anciano padre y la gravísima infección del hijo fué muy significativo. Los numerosos casos de personas vacunadas y expuestas al virus en nuestro laboratorio nos ha servido de guía para juzgar sobre el valor profiláctico de nuestras vacunas. Algunos vacunados se manifiestan totalmente protegidos, otros presentan infecciones que han variado de intensidad, siendo más benignos los casos presentados por individuos que se vacunan con productos de mayor potencia. Los casos descritos por Silva y Kopioska (16) fueron ilustrativos: uno de ellos, vacunado exclusivamente con vacuna monovalente murina, adquirió tifo clásico, pero cuya sintomatología se redujo a fiebre vespertina durante ocho días. En este caso había la circunstancia de que el paciente padecía asma y trastornos circulatorios de cierta importancia. No es aventurado decir que sin la protección suministrada por la vacuna, el caso hubiera sido sumamente peligroso. El segundo caso fué más benigno aún. La vacunación fué hecha con vacuna bivalente, y al parecer la infección fué mixta. El paciente reanudó sus labores diez días después de iniciada la infección.

La vacunación se ha hecho inyectando dosis de ½ c.c. de vacuna estandar cinco a seis veces a intervalos de una semana. Preferimos esta dosificación para evitar reacciones poco aceptadas al inyectar tres dosis de 1 c.c.

No cabe duda que es bastante difícil obtener protección completa contra el tifo, particularmente el que puede adquirirse por inhalación, por lo que ha sido nuestro esfuerzo mejorar y aumentar la calidad antigénica de nuestras vacunas.

Vacunas "protegidas". Con la colaboración del doctor Jules Freund, de Nueva York, hicimos experimentos de protección contra el tifo mediante el empleo de vacunas emulsionadas en aceite mineral. Los resultados de esos experimentos son de mucho interés.

Las vacunas fueron suspendidas con ayuda del agitador eléctrico en una mezcla de Nujol y lanolina esterilizados. Las gotitas microscópicas de vacuna podían graduarse en tamaño de acuerdo con el tiempo y velocidad de la agitación. Se emplearon vacunas monovalentes y bivalentes.

En el cuadro I puede apreciarse el notable incremento en la potencia de las vacunas protegidas si se compara con el resultado de la inyección del mismo producto en suspensiones salinas. Se notó asimismo que en suspensiones aceitosas la vacuna murina fué suficientemente potente para igualarse prácticamente con la vacuna clásica, de igual contenido antigénico. Para este experimento se emplearon cantidades de vacuna que por experiencia sabíamos no eran suficientes para proteger con una sola dosis.

En experimentos subsecuentes pudimos corroborar los anteriores, logrando determinar la cantidad adecuada de material antigénico bivalente que se requiere para suministrar protección en 100 % de los casos en cuyes vacunados con una sola dosis.

La vacunación del hombre con estas vacunas no está fuera de lo posible. Basados en pruebas de tolerancia hechas en animales de laboratorio y en voluntarios procedimos a un ensayo de proporciones mayores en personas. La aplicación no es más dolorosa que la de las vacunas usuales y solamente en contadas ocasiones se observó una pequeña fístula por donde se eliminó el aceite sin haberse presentado otras complicaciones. Es de interés agregar que dosis de vacuna que usualmente provocan molestias locales, cuando se aplican en forma aceitosa no ocasionan molestia. Si los resultados experimentales pueden tomarse como indicación de que estas vacunas son superiores a las administradas en suspensiones acuosas, la simplificación de procedimientos no deja de tener importancia fundamental en trabajos de inmunización en gran escala, particularmente en zonas rurales donde es tan difícil efectuar tres o más inyecciones a intervalos regulares.

Nuestra labor ha sido bastante restringida en lo referente a vacunaciones en gran escala, por lo que no consideramos oportuno discutir por el momento las estadísticas de que disponemos.

SUMMARY

The author reviews the various efforts to produce rickettsial vaccines empha-

sizing the fact that vaccines produced in rats and mice are practically pure suspensions of organisms most likely preserved in its antigenic composition. He has abandoned the methods in which phenol was used during the process of purification because this substance favors autolisis of the rickettsia bodies. At present the vaccines obtained by inoculation of mice and rats for clasic and murine vaccines respectively or in rats when bivalent vaccines are prepared simultaneously, are prepared using formaline as a preservative, then, the impurities are removed by careful adjustment of its isoelectric point. The final product has a satisfactory purity and considerable concentration in organisms. This method insures a minimum of deterioration of the antigen which shows great stability when tested by complement fixation at monthly intervals. Not underestimating the cross-immunity afforded by the murine vaccine, the author prefers the use of bivalent vaccines for human immunization. The immunizing value of the vaccine can be enhanced in oil mixtures in which microscopic droplets of antigen are surrounded by a mixture of paraphin oil and lanoline. The oil vaccines has been found to be well tolerated by men.

REFERENCIAS

1. Veintemillas, Felix: Vacunación del tifus altiplánico mediante antígeno murino mexicano. Suplemento. Inst. Nacional. Bact. La Paz, Bolivia. Junio 1941.
2. Sánchez Casco R.: Tifo exantemático experimental en el hombre. Vacunación preventiva contra el tifo. "Medicina", México, 12:316, junio 1932-352 julio 179 julio-397 agosto 1932.
3. Veintemillas Felix.: Vaccination against typhus fever with the Zinsser-Castañeda vaccins. Jour. Immunol. 36:339, March 1939.
4. Finlayson, M. H. and Grobler, J. M.: Study of South African epidemic typhus strains and the protection afforbed by Zinsser-Castañeda vaccine against infection with these strains. South African Med. Jour. April 1940.
5. Zinsser H. Weigl H. and Fitzpatrick F.: Nouvelle methode de culture de rickettsiae du typhus a propos de la production de vaccins. Comp. rend. Soc. de Biol. 127:229, 232-1938.
6. Castañeda M. Ruiz: Neumonía experimental producida por Rickettsia prowazeki "Medicina". México, tomo XVIII, año XIX, Nom. 329, . ic. de 1938.
7. Giraud P. y Durand P.: Comp. rend. A. Sc. 210-753. 1940.
8. Castañeda M. Ruiz: The problems of the protection of man against typhus. Bol. of Sant. Pan-Americana, May 1944.
10. Castañeda M. Ruiz: Bivalent typhus vaccines of high immunizing volar. Science. Sep. 25, 1942. Vol. 96. Nom. 2491. pp. 304.
11. Durand P. y Sparrow H.: Comp. rend. Acad. Science. 210:420, 1940.
12. Castañeda M. Ruiz: Preparación de vacuna antitifo bivalente. Rev. Inst. Sal. y Enf. Trop. Tomo V, Núm. 1. Marzo 1944.
13. Castañeda M. Ruiz and Silva R. G.: Preservation of classic Rickettsia prowazeki in the lung of mice after 74 consecutive transfers. Jour of Infect. Dis. Sep. 1944. Vol. 75. pp. 103-105.
14. Kemp. H. A.: Active immunity to endemic typhus fever as produced by formalized infected tissues, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 29:353-355, 1932.
personel at National Institute of Health, Am. J. Trop. Med. 24:57-62. March 1944.
15. Topping, N. H.: Severity of disease among unvaccinated and vaccinated laboratory personel
16. Silva, R. G. and Kiopska, L.: Comp. rend. des Pet. Marzo 1945.

PHYSICAL, CHEMICAL AND IMMUNOLOGICAL PROPERTIES OF THE SOLUBLE ANTIGEN OF TYPHUS VACCINES*

LESLIE A. CHAMBERS, SEYMOUR COHEN and JEAN CLAWSON
The Johnson Research Foundation, University of Pennsylvania, Philadelphia
UNITED STATES

Experience gained during the war just ended has amply demonstrated the protective efficacy of the modified Cox type vaccine employed for the past three years by the United States Army. However, in the early days of its use, there was theoretical justification for the fear that the relatively large amounts of adventitious proteins present in the vaccine might ultimately induce undesirable sensitization and anaphylactic phenomena. It was further felt that the standard vaccine, while of sufficient potency to reduce the severity of an infection, probably could be improved toward the end of providing more complete protection against the initial infection. Therefore, at the suggestion of Colonel Harry Plotz, of the Army Medical School, and with the continuing advice and cooperation of the Colonel and his research staff, an investigation of the physical, chemical, and immunological properties of the antigenic fractions of commercial typhus vaccine was undertaken. The study was designed to reveal peculiarities of the important fractions which might afford bases for solution of three broad objectives, viz:

1) Separation of the protective antigens from potentially anaphylactogenic egg proteins;

2) Increase in protective potency of the vaccine by concentration of the purified antigen; and

3) Production of a standardized, relatively stable, specific antigen useful in the diagnosis of epidemic typhus by complement fixation. This paper contains a brief summary of some of the data which have been collected.

The starting material in almost all the experiments reported was formalin killed, ether extracted, 10 % yolk sac vaccine from a commercial source, manufacture under specifications prescribed by the National Institute of Health. In a

* The investigations reported in this paper were carried out under contract between the Office of Scientific Research and Development and the University of Pennsylvania.

few cases as demanded by the requirements of particular analyses similar vaccines were prepared from phenol killed yolk sac cultures.

All rickettsiae and debris were removed from the vaccines by Sharpless centrifugation at 50,000 RPM a throughput of approximately 10 liters per hour. The resulting clear effluent was subsequently used in a study of the soluble antigens, while the rickettsial sediment was resuspended, subjected to two or more cycles of centrifugation at 2000 and 5000 RPM until the washed sediment consisted principally of rickettsial bodies.

The rickettsia-free liquor from some 30 lots of formalin killed vaccine were found to contain approximately 85 % of the complement fixing antigenic activity of the original material. Five lots of phenol killed vaccine similarly freed of rickettsiae retained about 90 % of the original activity. Furthermore, in both cases it was found that the rickettsia-free fraction was almost indistinguishable from the original vaccine in ability to protect guinea pigs, and in eliciting complement fixing antibodies in either guinea pigs or rabbits.

Since the vaccine liquor appeared to account for a major part of the antigenic and immunizing activity of the typhus vaccine, it was decided to attempt isolation and analysis of the soluble antigen or antigens. Fractionation of the washed rickettsiae was also undertaken to determine the relationship between the infectious agent and the S antigen.

Isolation of the S antigen from rickettsia-free vaccine was first accomplished by ultracentrifugation. Quantitative recovery of the antigen was readily effected by centrifugation at 30,000 RPM for 1 hour. After centrifugal washing, the sedimented antigen was resuspended and found to possess the following properties:

1) Electrophoretically it proved to be remarkably homogeneous, the single sharp boundary showing a mobility of 4.3×10^{-5} cm/sec/volt/cm at pH 7.8 in 0.1 N NaCl buffered with borate at pH 7.8.

2) In the analytical ultracentrifuge the sedimentation boundary was diffuse with a sedimentation velocity of about 100 Svedberg units. This value corresponds with a molecular weight of approximately 6,500,000. Electronmicrographs confirmed this approximate size.

3) The ultraviolet absorption spectrum showed broad maxima around 2800-2900 A, but gave no indication of the presence of nucleic acid in the antigen.

4) Chemical analysis of the S antigen showed Nitrogen 9.58 %, Phosphorus 0.99 , CHO (orcinol test) 5.05 %. Complete amino acid analysis has not been completed. Of particular interest to the present report was the finding that the CHO is not bound to the protein through o-glycosidic linkages but is uniquely arranged in such a manner that all the aldehyde groups are available for reaction without hydrolysis. This peculiar structure leads to anomalous color reactions with all the usual tests for desoxyribose nucleic acids.

5) As a CF antigen the soluble substance was found to be only moderately specific giving strong cross reaction with murine antisera. As a protective antigen it was found to give solid protection to guinea pigs when administered in doses containing about 0.1 mg. While strong epidemic specific CF antibody responses were obtained in these guinea pigs there was no trace of murine CF antibody. On the other hand rabbits given about 0.4 mg. of S antigen in a single dose produced strongly cross reactive sera. The epidemic titers were not increased by multiple dosage. After prolonged immunization precipitins for normal yolk sac proteins and egg white, and heterophile and Wasserman antibodies were present to negligible titers by comparison with the titers of these undesirable antibodies in rabbits similarly immunized with the original commercial typhus vaccine.

Such a concentrated, relatively pure antigen obviously has merit as either immunizing agent, or diagnostic reagent. However, the relatively low molecular weight and consequent high gravitational field required for its sedimentation make the centrifugal method of isolation impracticable. Therefore, chemical methods of isolation were sought. It was possible to take advantage of previously gained knowledge of the unique glycoprotein structure of the antigen to effect the separation. Reagents were chosen to couple with the available free aldehydic groups. Of those used, phenyl hydrazine-p-sulfonic acid and Na_2SO_3 proved most useful. Rickettsia-free vaccines containing 1 % PHS at pH 8.3 when adjusted to pH3 yielded a reddish brown precipitate which could be readily washed, and was completely soluble on readjustment to pH7. As a CF antigen the recovered soluble material contained almost all the activity of the original vaccine with only about 4 gammas of nitrogen equivalent to 1 CF unit as compared with 24 gammas for the original vaccine. The PHS antigen gave protective antibody responses in guinea pigs and CF antibody responses in rabbits equivalent in all respects to those obtained with the centrifugally isolated S antigen. However, the elimination of egg proteins and lipids was not so complete as in the latter case since prolonged immunization of rabbits with PHS precipitated S antigen gave rise to appreciably higher titers of yolk sac, and egg white precipitins, and heterophile antibodies. The material was stable to lyophilization and represented an improvement in product as well as ease of production. However, it left somethings to be desired.

A recent report by Moore, Levene, and Smelser on the precipitation of serum albumin of high carbohydrate content by means of sodium sulfite, as contrasted with the preparation of serum albumin of low CHO content with Na_2SO_4, suggested examination of sulfite in the present case. Na_2SO_3 (anhydrous) added with stirring, to typhus vaccine to a concentration of 20 % results in formation of a readily centrifugable precipitate. After resolution in water, and dialysis an opalescent solution of any desired concentration is obtained. About 80 % of the original epidemic CF antigenic activity is thereby recovered together with about

0.5 % of the original nitrogen. The precipitation with sulfite is evidently highly specific. Various lots of sulfite precipitated S antigen have been prepared with CF antigen titers ranging up to 1/1000. For some reason, unexplained as yet, the sulfite antigen is often completely epidemic specific in the CF test. Furthermore, there is no anticomplementary activity. Evidently it is an easily prepared, specific, high titer antigen potentially useful as a diagnostic reagent.

Immunization of rabbits with the material in single and multiple doses representing one to five c. c. of original vaccine have resulted in high titers of both epidemic and murine antibody. No detectable egg precipitins or heterophile antibodies were elicited.

A series of protection tests on guinea pigs has been done for us by Army Medical School personnel the results of which may be summarized as follows. Either one or two 0.5 c. c. doses of sulfited S antigen containing about 0.1 mg. of protein each, protected all the experimental animals solidly against epidemic typhus challenge. A single dose of 0.1 c. c. produced some degree of protection but it was not complete. All 10 control pigs showed elevated temperatures of 7 to 11 days duration after the challenge.

Toxicity of the sulfited S antigen has been tested in rabbits and guinea pigs by injection of up to 50 times the anticipated immunizing dose intravenously as well as intraperitoneally. No abnormal response was caused.

Experiments are in progress designed to determine the CF antibody response of human subjects to the sulfite vaccine as compared with the original commercial product.

The origin of the S antigen and its relationship to the rickettsial body is indicated by some comparisons with fractions derived from washed rickettsiae. Sonically desintegrated rickettsiae yield, among other fractions, one which can be isolated readily by ultra-centrifugation at 30,000 RPM. The antigen so recovered represents about 70 % of the total CF activity of the original washed cells. It is slightly larger than our S antigen and contains a higher percentage of nitrogen. Furthermore, it is more strongly epidemic specific than is S. However, it was found that proteolytic digestion of the antigenic rickettsial fraction reduces the N percentage to that of S, has no effect on the epidemic specific CF activity and actually elevates the murine activity, so that the digested R fraction becomes indistinguishable from the S antigen. This obviously suggests that S is derived, at some state in the processing, from rickettsiae which becomes cytolyzed and are acted upon by proteolytic enzyme systems of the host embryo.

Additional evidence of such a relationship between S and the rickettsial cell has been obtained from other experiments. For example, the posibility of enzymatic transformation of R antigens into S has been proved by actually effecting the transformation utilizing only the enzyme systems of uninfected ether extracted

yolk sacs. Furthermore, quantitative immunochemical studies have shown that the behaviours of S and enzymatically degraded R antigen are identical in cross precipitation tests.

In summary, analysis of the antigenic fractions of commercial typhus vaccine has revealed a unique aldehydic configuration the properties of which are sufficiently distinctive to permit specific precipitation of the soluble antigen by means of certain aldehyde reagents, without loss of immunogenic potency. The relatively purified, specific, concentrates of S antigen so derived are proposed as easily prepared products for use in immunization against epidemic typhus, and in diagnosis by CF test. Evidence has been obtained that the S antigen is a derivative, by enzymatic alteration, of an antigenic component of intact rickettsial cells.

RESUMEN

El análisis de las fracciones antigénicas de la vacuna comercial contra el tifo exantemático ha revelado que tienen una configuración específica con propiedades de aldehido. Estas propiedades, bastante características, permiten la precipitación del antígeno específico soluble en presencia de reactivos especiales de aldehidos, sin pérdida de la potencia inmunogenética.

El antígeno específico S, obtenido relativamente puro, es un producto fácil de preparar y se recomienda su uso en la inmunización contra el tifo epidémico y en el diagnóstico de la misma enfermedad por fijación de complemento.

El antígeno S ha sido obtenido por medio de alteraciones enzimáticas de un compuesto antigénico de rickettsias completas.

DESPIOJAMIENTO EN MASA POR DDT EN EL DOMINIO DE BROTES DE TIFO[1]

George C. Payne, Carlos Ortiz Mariotte y Felipe Malo Juvera

MEXICO

Los brotes que se presentan en esta relación ocurrieron en San Francisco Tlalnepantla, D. F., y San Lorenzo Oyamel, Méx., comunidades indígenas formadas por campesinos de condición humilde; en el último de los pueblos mencionados también se dedican a la alfarería en forma de industrias caseras.

La enfermedad se comprobó por medio de la observación clínica, por exámenes de laboratorio y por la acumulación de evidencias epidemiológicas; además, la ejecución de reacciones de fijación del complemento corroboraron el tipo clásico de los ataques.

Personal. El estudio de casos, las historias clínicas y la toma de muestras para el laboratorio, estuvieron a cargo de uno de nosotros. La dirección de los trabajos de desparasitación, también quedó bajo nuestro cuidado inmediato, habiendo intervenido el Dr. W. A. Davis en algunos de los primeros experimentos de campo que aquí se mencionan y que se hicieron en medios no epidémicos.

Parejas formadas por una enfermera y un agente sanitario, previamente adiestrados, se encargaron del levantamiento de los censos, examen de las ropas y de la aplicación del polvo.

Equipo y Materiales. Polvo formado por 5 partes de DDT y 95 de pirofilita. Loción para la cabeza con 10 % de phenyl cellosolve y el resto de alcohol etílico al 20 %. Tubos de paredes elásticas, con tapón de rosca en la base por donde se introduce el polvo y con orificio pequeño en el extremo opuesto para hacer la proyección. Puede usarse cualquier otro medio que sea manuable y que difunda bien el polvo. En San Lorenzo Oyamel se intentó la aplicación por medio de la bomba

[1] Los estudios en los cuales se basa el presente trabajo, fueron ejecutados por personal de la Dirección de Servicios Sanitarios Asistenciales en los Estados, de la Dirección de Epidemiología y de la Dirección de Salubridad y Asistencia del Gobierno de México; con el soporte y bajo los auspicios de la División Sanitaria Internacional de la Fundación Rockefeller y con la ayuda del Laboratorio de Orlando Fla., de la Oficina de Entomología y Cuarentena de Plantas del Departamento de Agricultura de los E. U.

pero se encontró el inconveniente de que el polvo no llegaba a las partes deseadas, en prendas especiales de vestir, como el "chincuete", usado en dicho lugar. Una botella para loción y peines de metal o hueso. Toallas de papel, cold-cream para proteger las manos contra los efectos de la loción. Formas familiares para registrar la ubicación de la casa, generales del individuo y datos del tratamiento.

Procedimientos. Se traza un croquis de la localidad para guiar el trabajo (véase modelo anexo), levantándose simultáneamente al desarrollo del trabajo, un cuidadoso censo de casa en casa.

La pareja del trabajo, examina a los residentes de cada casa en busca de parásitos de la ropa y de la cabeza, aplicando DDT a las ropas, cualquiera que sea el resultado, y loción al pelo de la cabeza.

Las ropas que se van a tratar se extienden sobre la cama para aprovechar el polvo que se desvíe. La ropa de cada persona recibe aproximadamente la cantidad de 25 gramos. La aplicación se hace preferentemente en la cara interior. Este método ofrece la oportunidad de clasificar las ropas conforme a su parasitación, se economiza material y se presta más atención a las partes de mayor densidad de piojos y liendres, como son las costuras y pliegues de las regiones axilares, de los hombros, de la espalda y de la cintura. El tiempo final es el apelotonamiento y estrujamiento de las ropas entre las manos. Parece que esta práctica no ofrece grandes inconvenientes para el personal, pues quienes se han dedicado a ella, a pesar de absorber polvo durante muchos meses, no han presentado trastornos de orden interno. Aunque la loción causa fisuras en las manos, no tenemos evidencia de lesiones de la piel producidas por el polvo DDT.

Resultados de la desparasitación en masa. Con anterioridad se habían realizado experimentos de despiojamiento en masa, en medios no epidémicos, cuyos resultados normaron el trabajo de dominio que se relata en el presente estudio, por lo que en seguida se inserta un resumen de ellos:

Por medio de muestreos efectuados 24 horas después del primer tratamiento, no se encontraron piojos vivos en las ropas previamente clasificadas como positivas. En sucesivas visitas de inspección se esperaba medir el período en el cual se conserva la ausencia de piojos y también los índices de reinfestación. Los resultados de estos esfuerzos terminaron en septiembre de 1944.

La Concepción Coatepec, con infestación original de 64 % en ropas y 75 % en cabeza, fué tratada primeramente con MYL, reduciéndose la infestación de la ropa a 3.2 % el primero de marzo de 1943. El 13 de julio la infestación de ropas había subido hasta 52 %. Una aplicación de polvos 153 y una de DDT la redujeron a 6.5 % el 11 de agosto, pero volvió a subir a 24 % el 13 de octubre con 48 % en cabeza.

San Juan de la Isla, con infestación original de 33 % en ropas y 52 % en cabeza, fué tratado con DDT los días 8 y 21 de junio, habiéndose encontrado la

infestación siguiente sin aplicación de tratamientos adicionales: 1.6 % el día 5 de julio; 1.1 % el 4 de agosto; 2.3 % el 6 de septiembre y 9.5 % el 5 de octubre. Para mantener tan bajos coeficientes hubo cooperación por parte de la comunidad.

San Andrés Ocotlán, con infestación original de 60 % en ropas y cabeza, recibió un tratamiento único con DDT el 27 de julio, encontrándose el 9 de agosto una infestación de 11 %. Por falta de materiales no se administraron más tratamientos, habiéndose encontrado el 11 de octubre que la infestación había subido a 26 %.

REPARASITACION DE ROPAS EN PORCIENTOS SEGUN LOS DIAS TRANSCURRIDOS DESPUES DE SUSPENDERSE LA APLICACION DEL INSECTICIDA EN LAS CUATRO COMUNIDADES MAS INFESTADAS

		La Concepción	San Andrés	S. Fco. Tlalnepantla	S. Lorenzo Oyamel
		PORCIENTOS			
Parasitación inicial		64	60	82	90
Reducción inicial		6.5	11	3	4.4
Días después de la última desparasitación	24	—	—	—	11
	44	—	—	14	—
	64	24	26	—	—

Los porcentajes de reducción inicial y reparasitación, se refieren a las personas encontradas en una visita de casa en casa sin tomar en cuenta si habían sido tratadas previamente.

Los porcentajes de infestación después del tratamiento, que se reportan en conexión con estos estudios, se refieren a todas las personas de la comunidad que pudieron ser examinadas a una fecha determinada, ya sea que hubieran o no recibido tratamiento anterior; pero es de interés considerar, sobre otras bases, los siguientes datos que se refieren a San Francisco Tlalnepantla, cuya localidad fué la que presentó más dificultades al personal:

De la población total (671) de esta comunidad, el 94.3 % recibió uno o más tratamientos si se incluyen 15 personas que siempre estuvieron ausentes, habiéndose tratado las ropas que dejaron en casa. De 232 personas encontradas constantemente durante las tres primeras visitas, el 97.4 % apareció en la última totalmente libre de piojos de ropa y cabeza y 99.1 % sin piojos de la ropa.

El efecto de la loción "phenyl cellosolve" no fué duradero. Exámenes practicados dentro de la semana siguiente al tratamiento, comúnmente demostraron

buenos resultados, pero en los que se hicieron posteriormente se descubrió rápida reinfestación.

En el siguiente cuadro se resume el resultado de los trabajos de desparasitación en masa, por DDT, al 5 % en el dominio de los brotes epidémicos de San Francisco Tlalnepantla y San Lorenzo Oyamel, ocurridos en 1944.

	S. FCO. TLALNEPANTLA		*S. LORENZO OYAMEL*	
1a. VISITA	NUM.	%	NUM.	%
Censo	639		1016	
Encontrados	430	67	739	73
Piojos en ropa	343	82	664	90
Piojos en cabeza	303	73	637	86
2a. VISITA	NUM.	%	NUM.	%
Censo	662		1016	
Encontrados	396	60	875	86
Piojos en ropa	94	24	170	19
Piojos en cabeza	67	17	183	21
3a. VISITA				
Censo	671		1016	
Encontrados	448	67	814	80
Piojos en ropa	12	3	36	4
Piojos en cabeza	22	5	39	5

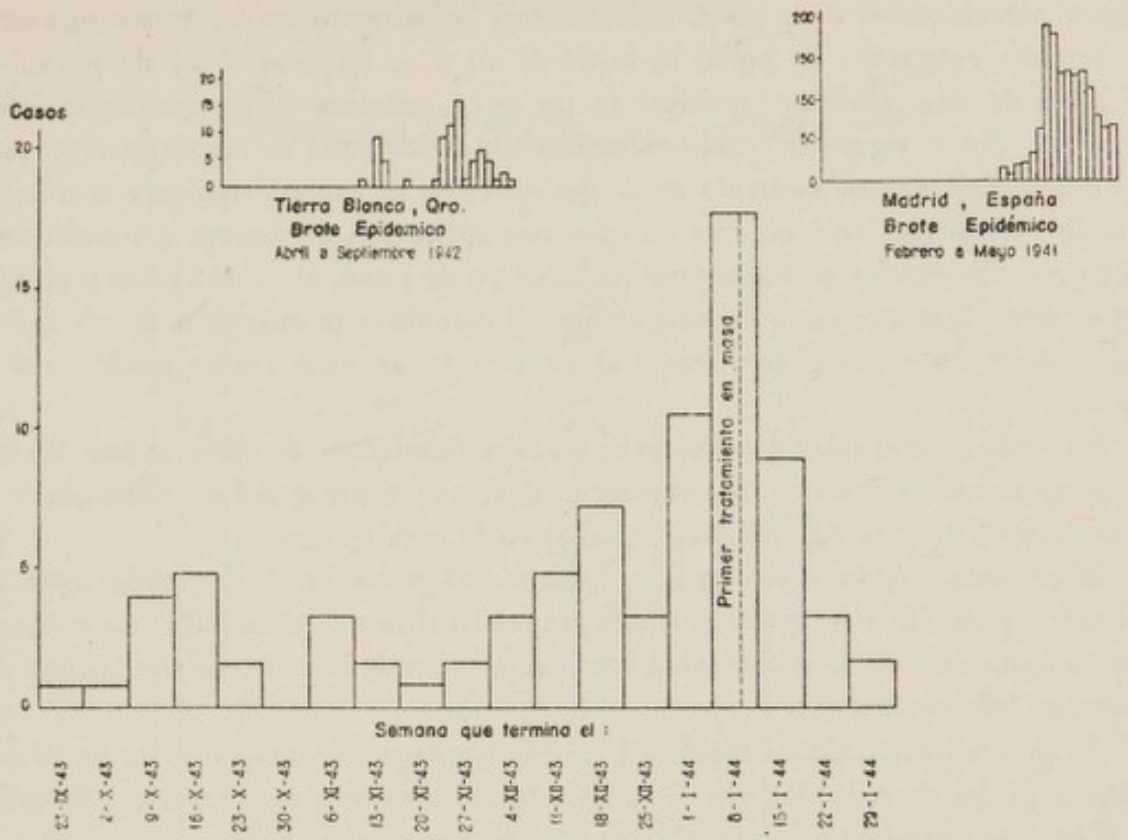
En San Francisco Tlalnepantla se practicó, un recorrido parcial entre la 2ª y la 3ª visitas, el cual se considera complementario de la 2ª visita, por lo que no se incluyen sus resultados en este cuadro.

El polvo se aplicó a las ropas en uso de la población general, haciendo únicamente tratamiento integral e intensivo a los casos y a los contactos, es decir, se aplicó mayor cantidad de polvo, no sólo a sus vestidos sino también a la ropa de cama.

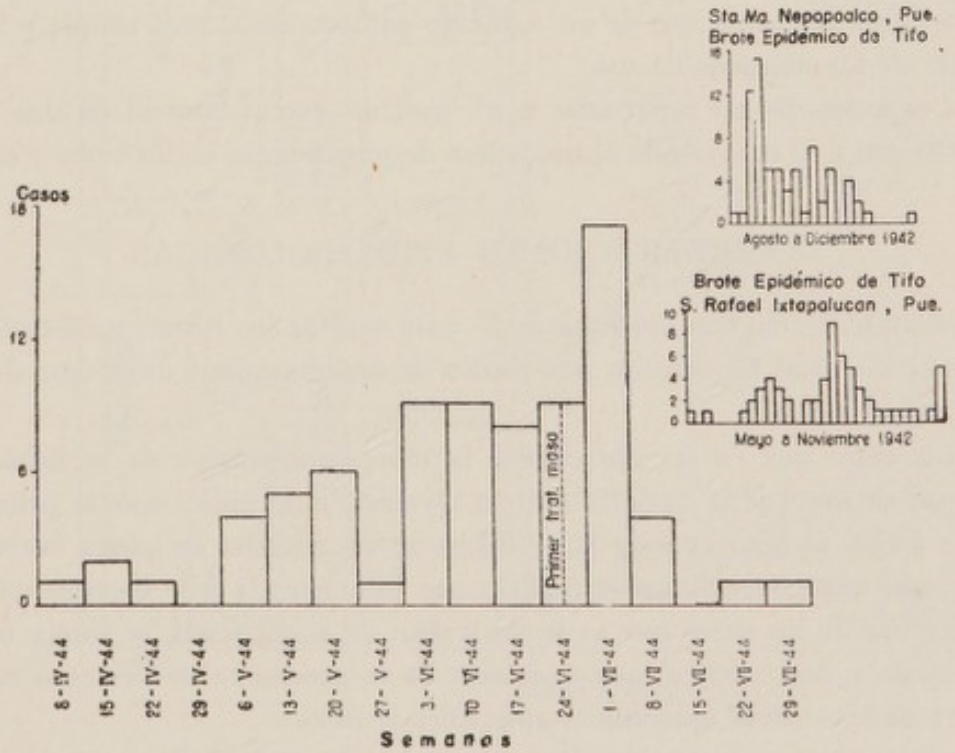
Se desplegaron todos los esfuerzos posibles para tratar a la mayor cantidad de gente en la primera visita, siendo este tratamiento el que, probablemente, determinó la declinación del brote.

En el pueblo de San Francisco Tlalnepantla, el primer caso de tifo que se tuvo en conocimiento, ocurrió en la última semana de septiembre de 1943. La primera aplicación de polvo comenzó el 6 y se terminó el 10 de enero de 1944, existiendo parasitación inicial de 82 % de ropas. En las semanas posteriores a este tratamiento ocurrieron nuevos casos en la forma siguiente: primera semana 11; segunda 4 y tercera 2, con los cuales terminó la epidemia (véase gráfica 1 y tabla 1). La aplicación de polvo, casa por casa, se repitió dos veces posteriormente, efectuándose la última el 16 de febrero. Cuarenta y tres días después de la última visita, se encontró un 14 % de parasitados en ropas, en escolares.

En San Lorenzo Oyamel, los primeros casos de la epidemia se presentaron en la



Gráfica 1.—Brote epidémico de tifo en San Francisco Tlalnepantla, D. F. Septiembre 1943 a enero 1944.



Gráfica 2.—Brote epidémico de tifo en San Lorenzo Oyamel, Méx. Abril a julio de 1944.

semana terminada el 8 de abril, observándose incremento en los meses siguientes. La primera aplicación de polvo se inició el 20 y se terminó el 25 de junio, con un total de 739 personas tratadas, de las 1016 censadas con parasitación inicial de 90 %. En la siguiente semana terminada el 1° de julio se registraron 17 casos, el número más grande ocurrido en la epidemia; en la semana siguiente aparecieron 4 casos. Investigaciones de casa en casa con aplicación de nuevos tratamientos se repitieron durante los períodos terminados el 30 de junio, el 1° de agosto y el 24 de septiembre. Durante estas investigaciones se descubrió la aparición de un caso en cada una de las semanas terminadas el 22 y el 29 de julio (véase gráfica 2 y tabla 2).

En ambas comunidades no hubo aplicación simultánea de otros procedimientos, ni se registraron circunstancias extraordinarias que, además del despiojamiento por el insecticida en estudio, hubieran influído en la parasitación.

El personal expuesto estuvo integrado por 24 personas, de las cuales solamente 2 habían padecido tifo anteriormente, ninguna había sido vacunada, no registrándose ningún caso de la enfermedad entre ellos, aunque con frecuencia encontraron piojos en sus vestidos.

La reparasitación de las ropas se hace rápidamente. La mayor parte de la gente posee 2 juegos de ropa, los que se cambia semanariamente para lavarlos. El lavado se hace con agua fría y jabón. No se acostumbra el planchado.

La evidencia obtenida en estas 2 epidemias indica que la aplicación de DDT al 5 % constituye un método de despiojamiento que puede usarse con éxito en el control del tifo, haciendo uso de un reducido equipo. Es el más simple y barato de la mayoría de los métodos en uso.

Otras experiencias no reportadas aquí, indican que el control de una epidemia puede realizarse si se ocurre sólo al cuidadoso despiojamiento de los casos y contactos.

CONSIDERACIONES EPIDEMIOLOGICAS

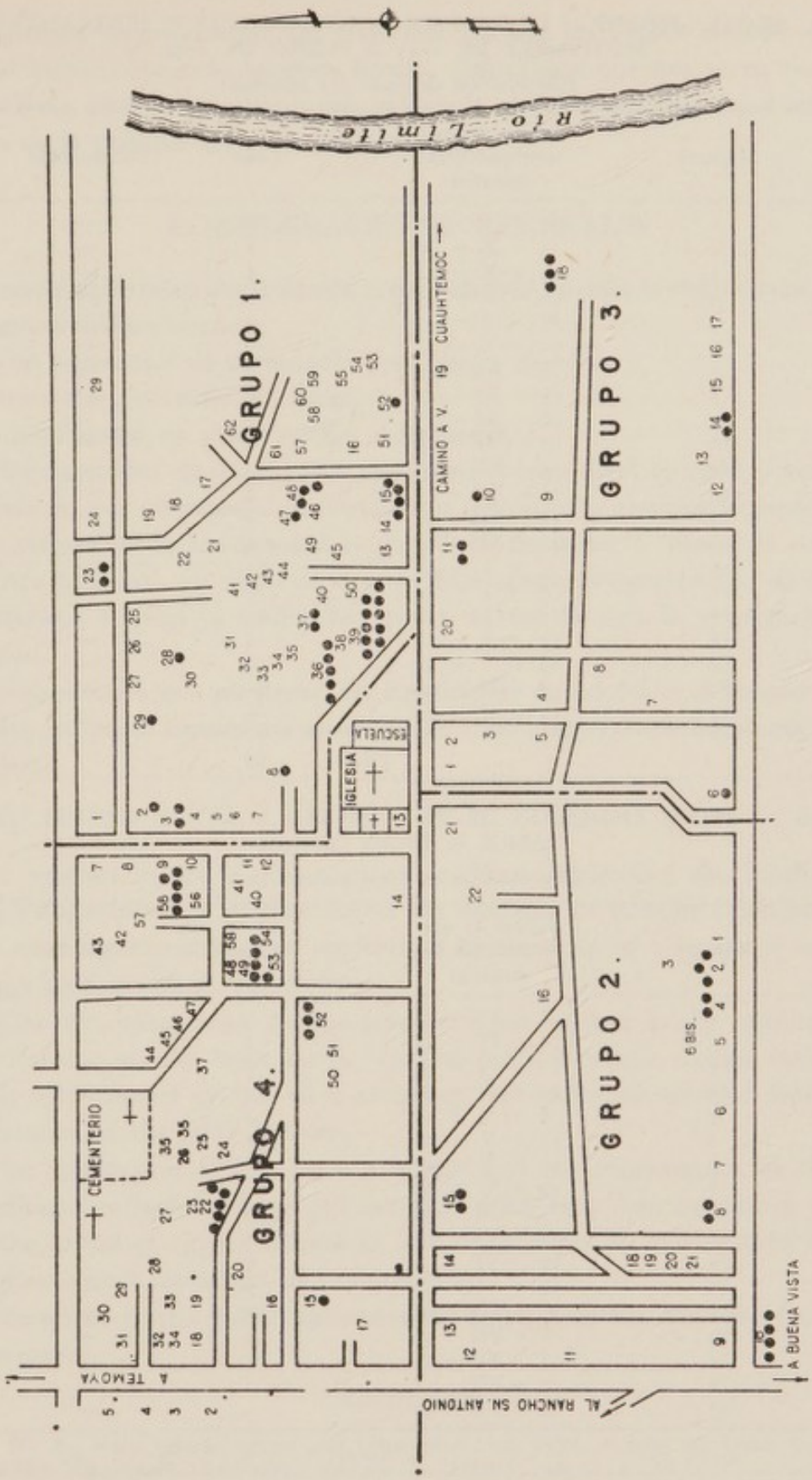
Se presentan las curvas epidémicas de cada uno de los brotes en estudio, en las que figuran los casos localizados por medio de una búsqueda cuidadosa de casa en casa (gráficas 1 y 2).

Consideramos que de las dos curvas la más demostrativa de la influencia del tratamiento en masa es la de San Lorenzo Oyamel, pues indica que la primera aplicación de DDT se hizo cuando la epidemia se encontraba en plena fuerza ascencional; y que transcurrida aproximadamente una semana que correspondería a la exteriorización de los casos que se encontraban en incubación, se inicia una declinación rápida y casi vertical que se aparta de la pendiente de descenso natural de cualquiera de las curvas epidémicas aplicables al caso.

Al lado de las curvas epidémicas de los brotes en estudio, se insertan las de

BROTE EPIDEMICO DE TIFO EN SAN LORENZO OYAMEL, MEX.

Abril a julio de 1944



Los números indican la situación aproximada de las casas existentes.
La línea interrumpida, la división arbitraria de las zonas de los grupos de trabajos. Cada punto (.), equivale a un caso.

Tabla 1. BROTE EPIDEMICO DE TIFO EN SAN FRANCISCO TLALNEPANTLA, D. F. SEPTIEMBRE DE 1943 A ENERO DE 1944

Distribución de casos por semanas

Número	Fechas en que terminaron las semanas	Casos	Defunciones
1	25 – IX – 43	1	—
2	2 – X – 43	1	—
3	9 – X – 43	5	—
4	16 – X – 43	6	—
5	23 – X – 43	2	—
6	30 – X – 43	—	—
7	6 – XI – 43	4	—
8	13 – XI – 43	2	—
9	20 – XI – 43	1	1
10	27 – XI – 43	2	—
11	4 – XII – 43	4	—
12	11 – XII – 43	6	—
13	18 – XII – 43	9	—
14	25 – XII – 43	4	—
15	1 – I – 44	13	—
16	8 – I – 44	22	—
17	15 – I – 44	11	1
18	22 – I – 44	4	—
19	29 – I – 44	2	—
20	5 – II – 44	—	—
21	12 – II – 44	—	1
	Total	99	3

Tabla 2. BROTE EPIDEMICO DE TIFO EN SAN LORENZO OYAMEL, MEX. ABRIL A JULIO DE 1944

Distribución de casos por semanas

Número	Fechas en que terminaron las semanas	Casos	Defunciones
1	8 – IV – 44	1	—
2	15 – IV – 44	2	—
3	22 – IV – 44	0	—
4	29 – IV – 44	1	—
5	6 – V – 44	4	—
6	13 – V – 44	5	—
7	20 – V – 44	6	—
8	27 – V – 44	1	—
9	3 – VI – 44	9	1
10	10 – VI – 44	9	—
11	17 – VI – 44	8	1
12	24 – VI – 44	9	—
13	1º – VII – 44	17	—
14	8 – VII – 44	4	—
15	15 – VII – 44	0	—
16	22 – VII – 44	1	—
17	29 – VII – 44	1	—
	Total	78	2

otras epidemias que siguieron un desarrollo natural las cuales indican el posible curso que hubieran seguido nuestros brotes. Admitimos que esta no es una demostración válida, pero sí constituye una evidencia repetida que empieza a acumularse en apoyo de la utilidad del procedimiento.

CONSIDERACIONES GENERALES

El despiojamiento en masa parece estar indicado cuando se encuentran reunidas las siguientes circunstancias:

1. Alto porcentaje de parasitación por piojos de ropa.
2. Desarrollo avanzado del brote.
3. Imposibilidad de aislamiento y cuarentena.
4. Homogeneidad de las familias en cuanto a bajo nivel cultural y económico.

Cuando en una comunidad se encuentran reunidas las anteriores circunstancias, el esparcimiento de la enfermedad es difícil de controlar a menos de recurrir al tratamiento en masa. La visita de casa en casa ofrece la oportunidad de descubrir a los enfermos y evita la ocultación que a su vez facilita la propagación de la enfermedad.

En comunidades que no llenan las condiciones anteriores se debe usar un procedimiento tentativo consistente en despiojar a los casos y a sus contactos mediatos e inmediatos.

SUMMARY

1. A progress report is presented on studies in delousing the inhabitants of Mexican villages through application to the clothing of powder containing DDT in 5 per cent concentration and application to the scalp of a lotion of which the basic ingredient is phenyl cellosolve.

2. With two exceptions, typhus fever was not present in the communities in which delousing studies were made. In two villages where studies were carried out while epidemics of typhus were occuring, the epidemics subsided rapidly after the application of the DDT powder.

3. The elimination of lice from a village and the maintenance of the louse-free condition has been found to present more difficulties than temporary delousing to stop the spread of typhus infection. The chief difficulty encountered is that of achieving universal treatment in a community.

4. The effect of the phenyl cellosolve lotion on head lice has been found to be only temporary.

REFERENCE

1. Davis, W. A., Malo-Juvera, Felipe, and Hernández-Lira, Pilar. Studies on Louse Control in a Civilian Population. Am. Hyg., 39:177-188 (Mar.), 1944.

METODOS NO BIOLOGICOS DE PROFILAXIS CONTRA EL TIFO EXANTEMATICO

ATILIO MACCHIAVELLO

Epidemiólogo Consultor de la Oficina Sanitaria Panamericana

PERU

Dos corrientes bien definidas de investigadores se han ocupado extensamente de la profilaxis del tifo exantemático: los bacteriólogos, que tratan de resolver el problema por métodos biológicos, y los epidemiólogos y sanitarios, que hasta el presente tienen más fe en la profilaxis no biológica.

Pueda ser que en el futuro, cuando el laboratorio haya conquistado la técnica de cultivar *in vitro* las rickettsias, la profilaxis biológica encuentre una aplicación más amplia que al presente; pero por desgracia, los métodos inmunológicos están todavía utilizando sistemas tan artificiales y difíciles, que cual más, cual menos, deben ser considerados como demostraciones de ingenio, más que verdaderos métodos de rutina. Dada la escasa producción de productos biológicos anti-tifosos, los métodos deben ser reservados a condiciones especiales. Cuando se había dado un cierto paso hacia adelante en la producción de sueros y vacunas potentes, el descubrimiento de insecticidas relativamente aún más poderosos ha venido a cambiar en tal forma la planteación del problema profiláctico del tifo, que es necesario, a nuestro modo de ver, enrostrar seriamente la disyuntiva si vale la pena o no apegarse a la tradición de la profilaxis biológica, cuando la profilaxis química bien utilizada puede llegar a resultados más completos, con menos trabajo y mayor economía. Y en caso de que estas premisas aparezcan demasiado drásticas como puntualización del problema, enfocar hasta donde cada tipo de profilaxis debe alcanzar para un buen control del tifo.

II

La profilaxis biológica está integrada por dos grupos principales de elementos: la sero-profilaxis y la vacunación preventiva. Se puede agregar, además, la sero-vacunación y la sero-prevención.

Analicemos la sero-profilaxis. El suero de convaleciente, especialmente el concentrado (Macchiavello y Ovalle, 1939, 1943) y el suero de caballo hiperinmune (Zinsser y Castañeda, 1934), el uno suero con anticuerpos de la misma especie rickettsial que se trata de combatir, el otro suero antimurino, han dado resultados positivos en la protección de la población general o de grupos de contactos de tifosos, tanto en inmunización pasiva o directa (Bustamante, Varela y colaboradores, 1934), como en inmunización pasiva cruzada (Macchiavello, 1938). La sero-protección, es decir, la prevención del estallido de la infección tifosa, mediante la inyección de suero, después que el virus rickettsial ha penetrado en el organismo, también se ha mostrado efectiva, en experimentos de protección directa y cruzada, tanto experimentalmente (Zinsser y Batchelder, 1930; Zinsser y Castañeda, 1934) como en su aplicación al hombre (Macchiavello 1938). La sero-vacunación (Zinsser y Macchiavello, 1936; Macchiavello, 1938), que tan brillantes resultados da experimentalmente, no ha encontrado aplicación humana por temor a los accidentes desastrosos que produciría un inadecuado balance suero-virus.

Creemos que hay suficiente base para poder afirmar que el uso del suero preventivamente tiene una definida posibilidad profiláctica.

La vacunación preventiva, método más permanente de inmunización con miras a la protección de grandes masas humanas, plantea los más importantes problemas biológicos, que están fuera del tema de este artículo.

La solución para encontrar la vacuna ideal consiste en poderla preparar en gran escala, poderla aplicar si es posible en una sola dosis, ser duradera en su acción, no provocar accidentes y poseer cualidades antigénicas poderosas.

La producción en gran escala fué el gran contratiempo para la vacuna de Weigl, para las vacunas cultivadas en tejidos, para las vacunas preparadas con heces de piojos o pulgas, etc. Si se puede decir que los cultivos en agar-tejidos, los cultivos en huevo y en pulmón de animales, han permitido resolver en parte el problema, en el fondo no son métodos ideales a este respecto, y cual más cual menos, requieren instalaciones y técnicos especializados.

Las vacunas muertas, en general, tienen una duración restringida respecto a la inmunidad que provocan. Las vacunas vivas, de mayor potencia antigénica, han demostrado ser peligrosas, a lo menos bajo ciertas circunstancias. Ninguna vacuna puede ser aplicada en una sola dosis, tal vez con excepción de algunas a virus vivo. La vacunación cruzada, no siempre es protectora.

De las vacunas muertas en uso a saber: la de Weigl, la de Zinsser y Castañeda, las de cultivos en tejidos (Kligler y Aschner; Zinsser y Macchiavello; Zinsser, Plotz y Enders; Zinsser, Wei y Fitzpatrick, etc.), la de Cox; las de rickettsias desarrolladas en pulmones de animales (Castañeda, Durand-Sparrow, Durand-Giroud, Combiesco, Zott y cols.) muchas tienen evidente poder protector, pero la dificultad de prepararlas queda evidenciada en el relativamente escaso número de

vacunaciones efectuadas en la población civil, ya que la vacunación de cuerpos militares es, desde el punto de vista sanitario, un problema totalmente diferente, sobre todo en el carácter administrativo.

De las vacunas vivas, los dos métodos de Blanc y el método de Nicolle-Laigret, como el de Laigret-Durand, puede decirse que la inocuidad no está probada después de la experiencia chilena con la primera. Toda utilización de virus proveniente de insectos o de órganos de animales, debe, por lo demás, considerarse como métodos bacteriológicos rudimentarios, que seguramente pasarán a la historia como ejemplos del retraso de nuestros métodos actuales, a la vez que como ejemplos del ingenio humano.

La potencialidad económica de los Estados Unidos, después del ejemplo de la penicilina, no puede encontrar trabas en dificultades materiales, pero es evidente que si el porvenir de la vacunación no encuentra nuevos derroteros, la vacunación tendrá que ser abandonada ante el casi cierto desarrollo de otros métodos más eficaces de prevención colectiva del tifo como desde luego se pueden ya encontrar en el uso de insecticidas, y como seguramente se encontrará en los terrenos de la química preventiva.

La profilaxis no biológica está sustentada en un principio que no difiere en su finalidad de la profilaxis biológica. Mientras ésta trata de proteger al hombre haciéndolo refractario a la infección tifosa, por desarrollo de inmunidad específica; la otra trata de destruir al piojo cortando la cadena de la infección. En el fondo son dos problemas semejantes de zoología aplicada, tratando el uno de eliminar la infección en el eslabón humano, el otro, de eliminarla en el eslabón piojo. La diferencia de sistema y de métodos para hacer esta eliminación, no opta que en esencia en los dos la finalidad sea la misma ubicadas en distintas etapas del circuito hombre-piojo-hombre u hombre-pulga-hombre. En ambos casos, el método empleado es secundario a la finalidad perseguida, que es lo primordial.

Hasta hoy día la profilaxis no biológica constaba fundamentalmente con un método administrativo de control de la pediculosis. No de otra manera pueden calificarse los esfuerzos sanitarios del pasado. Pero desde el advenimiento de piojicidas eficaces 100 %, la profilaxis no biológica ha dejado de ser un método administrativo de sanidad pública para transformase en un método de química parasitaria, de química aplicada a la economía médico-social. Como tal, los insecticidas pueden actuar aún en condiciones de deficiencia de la organización sanitaria.

La utilización de tales piojicidas, como el D D T, por ejemplo, hace que no haya necesidad de recurrir a ningún otro recurso, que no sea el necesario para la aplicación correcta del método distributivo del insecticida. Tratándose de productos de bajo valor comercial, que pueden ser producidos en escala irrestricta, que pueden ser aplicados con el máximo de sencillez, que pueden ser extendidos

a masas enormes de población, no se puede ser escéptico en los resultados sobre todo si se considera que la eficacia de tales procedimientos supera a la de todos los otros métodos conocidos.

Nicolle hace muchos años estableció en forma precisa que sin piojos no hay tifo. La fórmula habría que ampliarla y decir hoy día que sin artrópodos no hay tifo, ni fiebres exantemáticas en general.

Los procedimientos biológicos tienen la limitación de su especificidad. La vacuna contra el tifo no proteje contra el Tsutsugamushi, por ejemplo. En cambio, la profilaxis química no específica, puede extender sus beneficios a cualquier tipo de rickettsiosis, por la acción eficaz contra cualquier tipo de vector artrópodo.

El método profiláctico ideal sería aquel que atacara la rickettsia misma antes que tuviera posibilidad de llegar a un organismo animal cualquiera. Siendo la rickettsia parásito intracelular, esto aparece imposible. Por lo tanto, profiláctico ideal sería aquel que destruyera las rickettsias en su vida celular original, es decir, en el reservorio, y luego, en el vector. Esto es más lógico que la destrucción de la rickettsia en su hospedero final, al borde mismo de la enfermedad. La profilaxis biológica hace inefectiva la infección tifosa, pero no elimina su mecanismo, sino apenas sus manifestaciones humanas. La profilaxis no biológica elimina el tifo mismo, eliminando el hospedero artrópodo. Después de una vacunación 100 % efectiva, el tifo continúa presente en la localidad vacunada, aun cuando no haya casos humanos y puede servir de fuente de contagio para otros sitios no vacunados. Sabemos que el piojo puede alimentarse en individuos inmunes, sin que las rickettsias desaparezcan. Más aún, individuos inmunes son fuente constante de manutención de piojos infectados y portadores peligrosos de los mismos. Un grave problema epidemiológico es poder pesquisar estos individuos inmunes portadores de parásitos capaces de transmitir la infección a no inmunes.

La eliminación del *Pediculus humanus* elimina para siempre la fuente de la infección.

Las vacunas a virus vivo han demostrado no dejar infección latente; pero esta demostración nada prueba, primero porque los años de observación han sido pocos; segundo, porque la reviviscencia de la infección se puede hacer después de largos años a causa de falla de la inmunidad, y no es observable de inmediato en individuos vacunados que en la época de examen mantienen un alto grado de inmunidad serológica. Habría que estar cierto que después de veinte a treinta años, si es efectivo que el tifo es infección remanente, estos individuos no puedan ser punto de partida de nuevas infecciones en medios parasitados. Tal podría conjeturarse de la hipótesis de Zinsser sobre la enfermedad de Brill.

En todo caso, es incontrovertible que la eliminación del vector y del reservorio, en principio es más radical, más efectivo, que la aplicación de un método que suprime sólo la manifestación de la infección de tal elemento en la especie humana.

Enrostrando el puro aspecto administrativo del asunto, se llega a la convicción que equipos de desparasitización química pueden trabajar más económicamente y más rápido que equipos de vacunación, sin necesidad de personal especializado técnico.

Por todas estas razones y muchas otras que pueden fácilmente colegirse de lo dicho, no nos cabe la menor duda que podemos afirmar enfáticamente, que donde sea posible debe darse preferencia al combate del vector y no al sistema de proteger al posible enfermo. Insecticidas eficaces del tipo del D D T son, por su acción residual, los elementos de preferencia en la profilaxis del tifo.

IV

El planteamiento del problema nos lleva a preguntarnos, deben abandonarse las vacunas preventivas y las sero-profilaxis? La respuesta necesita ser meditada serenamente.

La sero-profilaxis, a nuestro parecer, debe ser método de elección en todos los casos de contagio, conocido o supuesto (contactos), sin perjuicio de la destrucción química de los vectores de la infección que exista en estos individuos.

La vacunación debe ser selectiva para núcleos uniformes de población sujetos a régimen de disciplina controlada, como son los establecimientos educacionales, industriales, ejércitos, misioneros, médicos y otros trabajadores hospitalarios, etc. En muchos de ellos la oportunidad de contagio es frecuente, el peligro de infección, inmenso. Sabemos que los insecticidas como el DDT tienen acción lenta y no podemos despreocuparnos de la posibilidad de una infección antes que el vector sea destruído por el insecticida. Además, un método tiene fallas cuando depende de la voluntad sostenida del hombre para su aplicación. Cualquier inconveniente o demora en esa aplicación, o el relajamiento en las reglas que la presiden, bastaría para tener consecuencias desagradables, aunque sólo fueran de carácter individual y no colectivo. Los ejércitos pueden encontrarse en condiciones en que el insecticida es inaplicable. Los escolares y obreros están expuestos a contraer la infección por contactos fortuitos con piojos infectados de portadores inmunes o de otra categoría. En todos estos casos la aplicación de la vacunación parece aconsejable, pues lleva implícita la seguridad de ser permanentemente efectiva, sin fallas ocasionales, ya que la inmunidad es inseparable del individuo que la posee.

En las situaciones consideradas, se ve que se trata de individuos o de cuerpos de individuos bajo un mismo régimen de vida y de control, sujetos a una misma disciplina social o administrativa. Supongamos ahora la población civil general en conjunto. Una población puede ser indemne, sufrir una infección endémica o estar sujeta a una epidemia. Las ciudades y otras divisiones geográficas son cen-

tros abiertos a la inmigración y emigración constante. El tifo puede ser un episodio, o ser un hecho biológico permanente, creciente o estacionario. Entonces, cómo, cuándo, dónde, a quién se debe vacunar? La vacunación de la población general, sin distinciones, resulta inadaptable a las condiciones económicas de muchos países, especialmente en Sudamérica. La vacunación de zonas endémicas con distinción entre susceptibles e inmunes para aplicarla electivamente a los primeros, requiere métodos de laboratorio que tampoco son fácilmente obtenibles en esas zonas. El carácter cíclico de algunas infecciones colectivas y la duración restringida de la inmunidad vacunal, puede hacer que el tifo estalle en período en que ya se ha perdido esta inmunidad, por elección defectuosa del correcto tiempo para la vacunación. Las grandes migraciones de masas humanas, generalmente estacionales, por razones agrícolas o mineras, como en el Perú, hace posible que aun individuos protegidos eficientemente por la vacuna sean portadores de piojos infectados hacia zonas indemnes. En una palabra, muchos de los países americanos no están administrativamente preparados para administrar la vacunación colectiva en forma eficiente.

En cambio, la posibilidad del uso continuado y extenso de insecticidas, por simples principios administrativos locales y aun personales; la sencillez del método; la no utilización de métodos médicos (como la colocación de inyecciones); la economía del procedimiento al alcance de cualquier país, por pobre que sea; la seguridad de que el procedimiento puede ser aplicado por hacendados, por la policía, por los capataces, por los maestros, por los jefes de comuneros, por todo aquel que tenga autoridad sobre un grupo humano; todo esto hace que en las zonas rurales, en las pequeñas ciudades, y en cualquier parte, pueda emplearse el método de desinsectización con eficacia, tanto mayor cuando que el D D T y tal vez otros insecticidas modernos tienen una acción residual prolongada que no hace necesaria su aplicación demasiado frecuente.

Queremos por fin señalar que si los insecticidas modernos pueden ser aplicados con mayor libertad que la vacunación, es, sin embargo, de aconsejar que las autoridades sanitarias desarrollen métodos de aplicación sistemática y de control que aseguren un mejor aprovechamiento del sistema. Las autoridades sanitarias tienen la obligación de estudiar detenidamente los trabajos de Davis, las experiencias de Nápoles, y toda cuanta información se haya obtenido hasta el presente en los ejércitos y poblaciones civiles, acerca del uso de insecticidas en el control del tifo y de las afecciones afines. No sabemos si para la fiebre maculosa y el tifo rural se pueden aplicar iguales métodos con éxito; pero en cuanto al tifo, nuestra convicción es que la profilaxis química reemplazará el uso general de las vacunas preventivas, a menos que se descubra un método aún más eficaz que los presentes de producción en masa y que se encuentre una manera de aumentar la cualidad inmunizante de las mismas hasta el punto de obtener una protección de los

individuos que dure por toda la vida o por suficiente número de años, como la inmunidad naturalmente adquirida por la infección misma.

Se recomienda una experiencia crucial que de una vez determine el valor comparativo de ambos métodos, el de profilaxis biológica y el de profilaxis química, bajo condiciones similares; las circunstancias en que deben aplicarse uno u otro y los sistemas administrativos más favorables para su ejecución en escala nacional y aun continental.

SUMMARY

At the present time the prophylaxis of exanthematic typhus is made by biological and chemical methods.

The biological methods of serum-prophylaxis and serum-prevention have proved effective experimentally not only, but also in their application on man, and consequently have a definite prophylactic value.

It has not been possible to make preventive vaccinations in the civil population en a large scale. The vaccine needed for that purpose is that which can be prepared in large quantities, without installations and specialized techniques, applicable in a single dose, which has a lasting action, causes no accidents and possesses powerful antigenic qualities. At the present time no existing vaccine fulfills these necessary requirements. The utilization of virus from insects or animal organs merely demonstrates the use of ingenious, but artificial and difficult methods, and if new means in the preparation of vaccines are not found, vaccination will have to be abandoned until other effective methods have been developed.

The numerous advantages afforded by lousicide such as D D T which are 100 % effective, of low comercial value, of unlimited production, of maximum simplicity and speed in their application on great masses of the population, even in the presence of a defficient sanitary organization, and of prolonged action making too frequent applications unnecessary, makes out of them a first class mean in the prophylaxis of typhus.

Nevertheless, there are certain sections of the population which undoubtedly require vaccination, and there are circumstances in which the application of insecticides is not easy. It is indispensable therefore to know the limits and application of each method, the best way of using these methods and above all, the sanitary authorities must develop sufficiently simple techniques for obtaining the greatest result from each one of them.

Thus, inspite of our opinion which upholds the use of insecticides as the best method for the prophylaxis of exantematic typhus, we propose that a decisive experiments be made in order to determine the comparative value of both methods.

RECENTLY DEVELOPED INSECTICIDES FOR CONTROLLING THE ARTHROPOD VECTORS OF TYPHUS

H. H. Stage and E. F. Knipling, U. S. D. A., Agr. Res. Adm.
Bureau of Entomology and Plant Quarantine
UNITED STATES

The need for research on the control of the arthropod vectors of typhus at the beginning of World War II was first brought to the attention of the Bureau of Entomology and Plant Quarantine by Colonel William S. Stone of the Surgeon General's Office of the United States Army early in the spring of 1942. The Division of Preventive Medicine of that organization headed by Brigadier General James S. Simmons had long anticipated the potential menace of the body louse in connection with the war in Europe. Dur largely to the efforts of these gentlemen, funds to develop and improve methods of combating the body louse, the flea, and the mite, were made available to the Bureau by the Office of Emergency Management through the Office of Scientific Research and Development upon recommendation of the Committee on Medical Research of the National Research Council. The investigations were started early in 1942 at a research laboratory in Orlando, Fla., under the direction of W. E. Dove and E. F. Knipling, of the Division of Insects Affecting Man and Animals, of the Bureau.

Prior to our entry into the war pyrethrum, rotenone, and in the case of mites, sulfur, were used in the control of these arthropods. Available supplies of pyrethrum and rotenone and the inefficiency of sulfur, however, made it necessary to find substitutes for use against these vectors.

During the course of this research thousands of materials from a number of sources were tested and evaluated as insecticides. Among these materials 1-trichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethane, a synthetic compound first used as an insecticide in Switzerland and since known as D D T, and benzene hexachloride, have proved outstanding. Extensive investigations have been carried out on these materials and others against the body louse, vector of epidemic typhus, against fleas, the vectors of murine typhus, and against mites, the vectors of scrub typhus.

The information gained by this intensive and coordinated research proved of great value to our forces and our allies, both military and civilian, in the sucessful termination of the war. Although the major part of the basic research was conducted by entomologists (1) and chemists (2) in the Bureau, the practical control operations were acomplished by members of the United States of America Typhus Commission, by military personnel in the armed services, and by the Rockefeller Foundation. Much credit is due also to several toxicologists in the United States Food and Drug Administration (3, 4) and the United States Public Health Service (5, 6) who made extensive studies on the toxicology of all the insecticidal preparations recommended for military and civilan use.

The advent of D D T and its development in the insecticidal field by entomologists and chemists has now given the world a material which, if vigorously used, could be the means of banishing the body louse directly and epidemic typhus indirectly from the face of the earth.

Method Used in Developing Body Louse Preparations

A large colony of body lice was established as a source of test animals (7). A few lice and eggs were obtained from naturally infested individuals and fed twice daily on the backs of men hired for the purpose. Each man fed the lice once in 10 to 14 days. This colony gradually increased and was maintained for three years in numbers of from 25,000 to 75,000. They were held at a temperature of 85° F. and a relative humidity of 60 percent. Eggs laid under these conditions hatched in about 8 days, and a period of 10 to 12 days was required for the newly hatched lice to reach the adult stage. The adults lived on an average of about 23 days, and the females produced an average of about 5 eggs daily. The adults were held in crystallizing dishes 6 to 8 inches in diameter on wool-cloth pads 1 inch square. The eggs deposited on these squares were removed every 2 days. The eggs then became available for test purposes and for maintaining the colony.

The tests here described were designed to eliminate quickly worthless insecticides. Small circular woolen pads were dippel in acetone containing 1 percent of the candidate material. After the acetone had evaporated, the pad was placed in a small beaker and 10 young adult lice added. The beaker containing the lice was then placed in a controlled-temperature cabinet. After 24 hours the lice were examined and chemicals which failed to kill or immobilize the lice were discarded. When all the lice were killed in 24 hours, a new group of 10 were added each day for the purpose of determining how long the treatment remained effective. When the chemical killed for 14 days it was considered sufficiently promising to test by the next step. Although over 8,000 chemicals were tested, only about 5 percent passed this preliminary step.

Chemicals that passed were then tested as 5 percent powders. Three grams of the powder were evenly distributed on the inside of a sleeve and leg of underwear. These pieces of underwear were placed on a human host, and 25 lice were introduced. The tops and bottoms of the pieces were held securely to the host by means of adhesive tape, and examinations were made after 24 hours. If all of the lice were not killed under these conditions, the material was considered unsatisfactory and discarded. If all insects were killed, new groups of 25 were added each 24 hours up until the 4th day, after which they were added every 48 hours. The purpose of this procedure was to determine the length of time the treatment killed (9).

In order to evaluate all of the better lousicides, artificial infestations of about 500 lice were added to long underwear worn by human hosts. Several hours after the insects were added, the underwear was treated with the candidate material. The garments were then examined after 24 hours. If as many as 5 percent of the lice survived for 48 hours, the chemical was discarded. The main objective in all of these tests was to find a material which would kill the lice several days or longer after treatment. This method of testing chemicals made possible the development of an effective lousicide with a minimum of time and effort.

The M Y L Powder. After testing several hundred materials, and within 4 months, a powder known as M Y L was developed (9). This formula consisted of the following ingredients: pyrethrins (from 20 percent concentrate) 0.2 percent; N-isobutyl undecylenamide 2.0 percent; 2,4-dinitroanisole 2.0 percent; and Phenol S 0.25 percent; in pyrophyllite. The dinitroanisole is an ovicide, which, under certain conditions, will kill all eggs contacted. The pyrethrum was the principal toxicant, although it was activated to a marked extent by the isobutyl undecylenamide. The Phenol S served as a stabilizer for the pyrethrum. This formula was far more effective than powders containing as much as 2 percent of pyrethrins alone. This formula remained effective when tested by the arm-and-leg method for a period of 6 to 12 days. Since the incubation period of louse eggs may be as long as 2 weeks or longer, this formulated powder required 2 treatments to effect elimination of body lice.

D D T Powder. In November 1942, a small sample of D D T was first tested against the body louse. This first sample, a commercial dust, was furnished by the Geigy Company of Switzerland through their New York office. Preliminary tests showed this material to be outstanding in toxicity and stability, and by May 1943, a 10 percent D D T powder was recommended to the armed forces and adopted for military use (10). Members of the Army and the Rockefeller Foundation quickly developed methods of applying D D T powder for mass delousing of troops and civilians. The remarkable performance of D D T against lice during the typhus epidemic in Naples, Italy, during the winter of 1943-1944 is now his-

tory. No doubt this newly formulated insecticide was almost entirely responsible for the sudden check of typhus through the control of its vector, the body louse.

Early in the experimental work the entomologists at Orlando found that a 5 percent powder remained effective for 16 to 18 days when tested by the arm-and-leg method. When applied to grossly infested research subjects, it remained effective for 10 to 14 days. A 10 percent powder, however, was effective in the arm-and-leg tests for 4 to 6 weeks, and on research subjects prevented reinfestation for 3 to 4 weeks. Various diluents were tested, and talc and pyrophyllite proved equally effective. From the data shown in table 1 it is apparent that D D T in a louse powder should be used at a concentration higher than 2.5 percent.

TABLE 1. MORTALITY OF LICE OBTAINED DURING FIRST WEEK FOLLOWING TREATMENT OF GROS LY INFESTED SUBJECTS WITH POWDERS CONTAINING VARIOUS CONCENTRATIONS OF D D T.

Concentration of D D T	*Lice Present Time of Treatment*	*Mortality of Original Infestation After*		*Lice Added at End of Second Day*	*Mortality of Reinfestation After*		
		24 Hours	*48 Hours*		*24 Hours*	*48 Hours*	*72 Hours*
Percent	*Number*	*Percent*	*Percent*	*Number*	*Percent*	*Percent*	*Percent*
1.25	587	98.3	100	100	91.0	93.0	93.0
2.5	545	99.9	100	100	91.0	95.0	95.0
5	3,410	99.7	99.9 +	700	98.9	99.9	100
10	2,236	100	100	600	99.9 +	100	100

DDT Impregnation in Garments. Early studies with pyrethrum plus activators had shown that when impregnated in clothing the ingredients were much longer lasting than when applied as a powder (11). Test were therefore made to determine this effectiveness, and methods were developed for using DDT in impregnated garments (12). It was shortly demonstrated that DDT, when impregnated in clothing at the rate of about 1 percent of the dry weight of the cloth, would make a garment louse-free for many months if it were not washed. When washed, the garments remained free of lice after 2 to 4 washings in warm, soapy water. DDT, when impregnated at the rate of 2 percent of the dry weight of the garment, rendered the clothing louse-proof through 6 to 8 washings. Clothing used in these tests was impregnated by dipping it in a volatile solvent containing DDT. Although a material known as Stoddard solvent was used in our tests, other volatile solvents may be used.

A special aqueous emulsion for impregnating fabrics was also developed. The concentrate was made by mixing 20 percent of DDT with 20 percent of *Triton X-100* and 60 percent xylene. The concentrate is diluted with water and the clothing dipped, wrung out, and dried before wearing. The amount of DDT to use in the diluted emulsion depends on the dosage desired and efficiency of the

wringing process. From 1 to 2 percent of DDT in the diluted emulsion should be satisfactory for most conditions.

DDT Liquid Lousicide. A liquid preparation was developed that could be used for the control of human lice on the body hair and head of war prisioners and refugees in connection with the methyl bromide fumigation method. In order to make the preparation as useful as possible, it was desired to make it effective for the control of head lice, crab lice, and scabies as well (13). For this purpose, the following formula was recommended: 0.2 percent of pyrethrins, 0.5 percent of N-isobutyl undecylenamide, 2.0 percent of 2,4-dinitroanisole, and 10 percent of benzly benzoate, in 95 percent alcohol. This formula was entirely effective, but the flash point was too low, and it was considered a fire hazard under certain conditions. Subsequently, an aqueous emulsion was prepared in which DDT was also substituted for the pyrethrins and activator. The new formula, in concentrate form, and one widely used by the Army, consists of 68 percent of benzyl benzoate, 6 percent of DDT, 12 percent of ethyl p-aminobenzoate (benzocaine), and 14 percent of an emulsifier, polyoxyalkylene ether of sorbitan monooleate *(Tween 80)*. Before using, this concentrate is diluted with 5 parts of water. The final spray, therefore, contains:

11.3 percent of benzyl benzoate,
1.0 percent of DDT,
2.0 percent of benzocaine,
2.3 percent of *Tween 80*, and
83.4 percent of water.

The benzyl benzoate is used because of its scabicidal properties and as a solvent for the DDT and benzocaine. DDT is used because of its lousicidal value only. Benzocaine is an excellent ovicide for body lice, head lice, and crab lice. It should also aid in relieving itching which may accompany louse and scabies infestations. The *Tween 80* is used as an emulsifying agent only, but it seems to increase the effectiveness of the other ingredients. This combination of chemicals, applied as a light spray to the nude body, will kill all body lice and eggs with one treatment and, if the patient does not bathe for 24 hours, the residue rubbed on the clothing will remain effective against lice for several days.

Many materials have been tested for their knock-down properties against lice and some have shown promise, but pyrethrum, when mixed with a suitable activator, is the most effective (14). Pyrethrum and N-isobutyl undecylenamide, as used in the MYL formula, combined with 10 percent DDT is an excellent all purpose insecticide for use by the individual. This combination will paralyze lice in 15 minutes, whereas DDT alone requires about 6 hours. Lice, when treated with the combination, will not feed after about 5 minutes, but when DDT is used alone some may feed even after 4 hours' exposure.

Methyl Bromide Fumigation. Entomologists developed the use of methyl bro-

mide for delousing troops in 1942 (15, 16) and soon the Army was using this fumigant in two types of equipment: (1) in gastight fumigation bags in which one soldier's outfit was treated, and (2) in fumigation vaults in which large quantities of clothing were treated.

The individual gastight fumigation bags were put into use early in the war, and accompanied troops to Africa and to other foreign theatres of operation. These bags are made of fabric coated with neoprene, a relatively gastight plastic material. A soldier's outfit and clothing is put into the bag, together with a glass ampule of methyl bromide. After the bag is properly closed, the ampule is broken, releasing the fumigant as a gas. After a 45-minute exposure period the clothing is dumped from the bag and, after shaking, may be immediately worn by the soldier.

Our Army has made wide us of this method of fumigation, and its simplicity has made it the subject of considerable publicity. These fumigation bags were produced by the hundreds of thousands, and the ampules used ran into many millions.

The fumigation vaults are of two types, permanent and mobile. The permanent type was set up in regular delousing stations at ports of embarkation or debarkation, hospitals, depots, etc. For mobile use, a demountable unit was designed by Yeoman of the Bureau, which can be assembled in less than 10 minutes.

In both uses, the operational plan is the same. The men are brought to the station in companies. They undress and place all their clothing and equipment in numbered barracks bags. The barracks bags are placed in the fumigation vault —50 to 75 per vault— and treated while the men proceed through showers and medical examination and are sprayed with a lousicide. By the time the men finish this procedure their clothing is ready for them again. The vaults are operated in batteries of 3 to 6, being loaded in rotation. By this method 150 to 450 men per hour can be deloused in a continuous operation.

DDT for the Control of Fleas

Shortly after information was obtained on the efficiency of DDT as a control agent against body lice, A. W. Lindquist and A. H. Hadden conducted tests with the material as a control agent for fleas on dogs and in infested quarters. Powders containing 4 to 5 percent of DDT in pyrophyllite, dusted lightly over the animals at the rate of 10 grams of the total powder per medium-sized dog, gave satisfactory control. The dog and cat fleas began to leave the hosts and dropped to the ground within 15 minutes after application. Treated dogs have been completely freed of fleas and protected from reinfestation for periods of 4 to 7 days. Check dogs treated on a comparative basis with derris powder (4.8 percent rotenone) were protected for only 2 days.

From this early work in 1942, sufficient information was obtained to suggest

the possible use of DDT in the control o fleas on rats for the indirect purpose of reducing the incidence of murine or endemic typhus. C. S. Rude,[1] working in southern Texas, and H. Gouck, working in Savannah, Ga., under the direction of the Bureau, have since demonstrated the practicability of reducing flea populations on rats by dusting 10 percent DDT powder in the runways of these rodents (Table 2). The dust was simply forced into as many of the rat runs as could be reached. After a day or two following these treatments no fleas were attacking humans near the treated premises, and the flea population on the rats had been greatly reduced. About 3 ounces of the 10 percent DDT was used to treat the average residence or business establishment. This treatment was almost completely effective for a period of 4 months. When used for treating floors of basements and the like, ½ pound of the 10 percent DDT powder was used to each 1,000 square feet. Five percent DDT sprays in kerosene, made by dissolving 7 ounces of the pure or technical grade DDT in 1 gallon of kerosene, may also be used for controlling fleas. This mixture is simply sprayed beneath rugs, on floors, and even on soil visited by flea-infested animals. It is applied as a coarse spray at the rate of 1 gallon to 1,000 square feet of surface. Apparently rat mites are not controlled by DDT.

TABLE 2. AVERAGE NUMBER OF FLEAS PER RAT IN A DDT-"TREATED" AND AN UNTREATED CITY IN SOUTHERN TEXAS, 1945

Date Examined	*Average Number of Fleas Per Rat*	
	DDT "treated" city[1]	*Untreated city*
February 20	20.4	14.6
March 20	1.9	15.0
April 17	1.9	13.0
May 16	2.5	14.0
June 13	0.4	12.0
July 10	8.0	16.6
August 7	0.2	

[1] "Treated" city dusted with 10 percent DDT after number of fleas per rat were recorded.

DDT applied as a residual spray, which we have shown to be highly effective in reducing the number of *Anopheles* mosquitoes in houses and outbuildings in Stuttgart, Ark. (16a, 16b) and Morelos, Mex., has also greatly reduced the number of fleas infesting those premises.

DDT powders applied to clothing will not reduce flea biting and activity short of 30 minutes. For that reason, entomologists are now working on the incorporation of a small amount of pyrethrum in an effort to secure an immediate knockdown of these insects.

[1] These tests were made in cooperation with the Texas Department of Health, the U. S. Public Health Service, and the Fish and Wildlife Service.

The Use of Repellents as a Protective Measure Against Fleas

Although repellents can not be considered as insecticides, some work has been done with a number of materials for use in protecting individuals against fleas (17). No repellent was found that would prevent fleas from jumping onto a person, but any effective repellent caused them to leave without biting. The longest average protection time was obtained with a mixture containing 1 percent of pyrethrins and 2 percent of *IN-930* in mineral oil. It is probable that pyrethrum combinations were actually toxic rather than repellent, and caused a knock-down of the fleas that came in contact with them.

The combination of dimethyl phthalate, Rutgers 612 (2-ethyl-1, 3-hexanediol), and Indalone, used with some success against mosquitoes and other biting flies in all parts of the world, repels fleas from 2 to 4 hours. The average duration of repellent time was nearly twice as long with dimethyl phthalate as with the other two materials, when each was used alone. Tests with treated clothing showed that any of these three repellents will give some protection against fleas for several days when exposed to light infestations. From 100 to 150 ml. is sprayed on the socks and trousers, and this treatment has been recommended for troops before entering infested areas or buildings. Other and more recently developed materials, however, are superior. Among these are benzyl benzoate and benzene hexachloride.

Benzene hexachloride is one of the most effective materials for repeling fleas from treated fabrics. It is also an excellent control agent against these insects.

Insecticidal Agents for the Control of Mites

Investigations on the development of materials for protecting military personnel from mites were begun in April 1942 (18). Early tests were made with various insecticides, such as the MYL powder, rotenone powder, and powders containing synthetic organic compounds. These materials, for the most part, proved unsatisfactory. A brief summary of some of these results is contained in Table 3. Dimethyl phthalate and other mosquito repellents when applied to clothing, however, indicated that these were highly effective in preventing mite infestations. It was first thought that the action was due to repellency, but Australian workers found that the action was primarily miticidal, and this was later confirmed by Captain R. C. Bushland of the U. S. A. Typhus Commission and F. M. Snyder of the Orlando laboratory. We had found that dimethyl phthalate, impregnated in clothing by means of a volatile solvent or when sprayed with an ordinary spray gun, gave excellent protection against mites. To simplify its use and to make possible individual application, we first recommended the barrier method which consisted of applying a repellent band about 1 inch wide to all openings of the clothing and around the tops of socks.

TABLE 3. SUMMARY OF THE RESULTS OBTAINED WITH CERTAIN MITE TREATMENTS

Material	*Tests of Number*	*Attached to Average Number of Chiggers*	
		Treated Subjects	*Untreated Subjects*
Dusts:			
Orlando louse powder (MYL)	7	0	39.4
Rotenone 2 %, in pyrophyllite	6	0.1	21.4
Pyrethrins 2 %, in pyrophyllite	16	0.1	21.4
Pyrethrins 0.25 % + N-isobutyl undecylenamide 1 %, in pyrophyllite	14	.1	19.3
Dimethyl phthalate 20 %, in pyrophyllite and tricalcium phosphate	22	.1	19.3
Pyrethrins 0.5 %, in pyrophyllite	8	7.4	21.4
Indalone 10 %, in pyrophyllite	2	11.5	21.4
Pyrethrins 0 % + sesame oil .5 %, in pyrophyllite	2	24.5	21.4
Pyrethrins 1 % + seasame oil 2 %, in pyrophyllite	18	1.7	17.7
Sulfur	18	1.7	17.7
Liquids:			
Dimethyl phthalate	9	0	21.4
Camphor 1.5 % + menthol 1 % + mineral oil 98.5 %	3	18.7	13.7

Subsequent studies were initiated in 1944 in close cooperation with the U. S.A. Typhus Commission, in an effort to find miticides more effective than dimethyl phthalate and dibutyl phthalate, which were then in use in combat areas. Dimethyl phthalate treated clothing would not withstand washing without loss of effectiveness. Dibutyl phthalate, on the other hand, although fairly resistant to loss of toxicity through washing, was not consistently effective.

During the past 2 years F. M. Snyder and F. A. Morton have evaluated about 8,000 synthetic organic compounds in an effort to find materials more effective than dimethyl or dibutyl phthalate.

Several materials have been shown to have this quality. Benzyl benzoate is considered one of the best miticides, and extensive test with this material show that clothing dipped in a 5 percent solution or emulsion will remain toxic after two washings and will give a high degree of protection after three washings.

In view of the critical shortage of benzyl benzoate, experiments were made with a mixture of 50 percent of benzyl benzoate and 50 percent of dibutyl phthalate impregnated in clothing. Our results indicated that it was as effective as benzyl benzoate alone. A number of other materials recently found are far more effective, however, than benzyl benzoate. None of these materials are in commercial production at the present time, but the names and results obtained with the better material will, no doubt, be published within the near future. We may

say, however, that some of these remained toxic in clothing after the latter had been washed as many as five or six times.

An effort has also been made to find materials that may be applied to infested areas for controlling mites under field conditions. About 100 materials were used, including sulfur, DDT, thiocyanates, and other common insecticides. These insecticides were applied at dosages ranging from 10 to 100 pounds per acre either as sprays or as dusts. Of all these materials only one proved outstanding. This material was benzene hexachloride. When applied at the rate of 10 pounds per acre this material used either as a spray or a dust has given from 95 to 100 per cent reduction in mites within 24 hours and this high degree of control persisted for 2 weeks. When this material becomes available we believe it will be very useful for the control of mites, and we are now planning on carrying out large-scale tests by treating mite-infested areas from airplanes.

SUMMARY

Insecticides and insecticidal preparations recently developed for controlling body lice, fleas, and mites are described. These preparations include MYL powder, DDT powder, DDT impregnation in garments, a liquid lousicide, methyl bromide, dimethyl phthalate, benzyl benzoate, benzene hexachloride, and insect repellents.

The development and recommended use of miticides for use on the body and on clothing for the protection of individuals against mites is given.

The development of DDT as a lousicide offers a method for the first time which, if vigorously used, could be the means of banishing the body louse directly and epidemic typhus indirectly from the face of the earth.

RESUMEN

Se describen insecticidas y mezclas de insecticidas recientemente elaborados para la destrucción de piojos de cuerpo, pulgas y larvas de trombidideos.

Las preparaciones descritas son: M Y L y D D T en polvo, suspensión de D D T para impregnación de ropas, un piojicida líquido, methyl bromide, dimethyl phthalate, benzil benzoate, benzene hexachloride y repelentes de insectos.

Se describe la manera de aplicar al cuerpo humano y ropas de vestir mezclas insecticidas como protección contra larvas de trombidideos.

La aplicación del D D T como un piojicida proporciona un método de gran eficacia, el cual, usado cuidadosamente y con energía, puede ser el mejor medio para la exterminación total de los piojos del cuerpo humano y por lo tanto del tifo epidémico.

REFERENCES

1. Knipling, E. F. 1945. DDT insecticides developed for use by the armed forces. Jour. Econ. Ent. 38(2):205-7.
2. Jones, H. A., H. J. Fluno, and A. B. Hendrick. 1945. DDT insecticidal preparations. Jour. Econ. Ent. 38(2):207-10.
3. Draize, J. H., G. Woodward, O. G. Fitzhugh, A. A. Nelson, R. B. Smith, Jr., and H. O. Calvery. 1944. Summary of toxicological studies of the insecticide DDT. Chem. and. Eng. News. 22:1503.
4. Nelson, A. A., J. H. Draize, G. Woodward, O. G. Fitzhugh, and R. B. Smith, Jr. 1944. Public Health Reports 59, 1009-1020.
5. Neal, P. A., W. F. von Oettingen, W. W. Smith, R. B. Malmo, R. C. Dunn, H. E. Moran, T. R. Sweeney, D. W. Armostrong, and W. C. White. 1944. Toxicity and potential dangers of aerosols, mists, and dusting powders containing DDT. Public Health Reports, Supplement N° 177, 1-32.
6. Neal, P. A. *et al.* 1945. Public Health Reports, Supplement N° 183, 1-
7. Culpepper, G. H. 1944. The rearing and maintenance of a laboratory colony of the body louse. Amer. Jour. Trop. Med. 24(5):327-9.
8. Bushland, R. C., L. C. McAlister, Jr., G. W. Eddy, and H. A. Jones, 1944. D D T for the control of human lice. (Scientific Note) Jour. Econ. Ent. 37(1):126-7.
9. Bushland, R. C., L. C. McAlister, Jr., H. A. Jones, and E. F. Knipling. 1944. The development of a powder treatment for the control of lice attacking man. Jour. Parasit. 30(6): 377-387.
10. Bushland, R. C., L. C. McAlister, Jr., H. A. Jones, and G. H. Culpepper. 1945. D D T powder for the control of lice attacking man. Jour. Econ. Ent. 32(2):210-217.
11. Jones, H. A., L. C. McAlister, Jr., R. C. Bushland, and E. F. Knipling. 1944. Experimental impregnation of underwear with pyrethrum extract for the control of body lice. War. Med. 6:323-6.
12. Jones, H. A., L. C. McAlister, Jr., R. C. Bushland, and E. F. Knipling. 1945. D D T impregnation of underwear for control of body lice. Jour. Econ. Ent. 38(2):217-23.
13. Eddy, G. W. 1944. A treatment for head lice, crab lice, and scabies. War Bed. 6:319-322.
14. Bushland, R. C., G. W. Eddy, and E. F. Knipling. 1944. Tests with synergists for pyrethrum against the body louse. Jour. Econ. Ent. 37(4):556.
15. Latta, R. 1944. Methyl bromide fumigation for the delousing of troops. (Scientific Note) Jour. Econ. Ent. 37(1):103.
16. Latta, R., H. H. Richardson, and J. B. Kindler. 1945. Methyl bromide and other fumigants as delousing agents. (To be printed as a Bureau circular).

16a. Gahan, J. B., and A. W. Lindquist. 1945. D D T residual sprays applied in buildings to control *Anopheles quadrimaculatus*. Jour. Econ. Ent. 38(2):223-230.

16b. Gahan, J. B., B. V. Travis, F. A. Morton, and A. W. Lindquist. 1945. D D T as a residual-type treatment to control *Anopheles quadrimaculatus:* practical tests. Jour. Econ. Ent. 38(2):231-235.

17. Lindquist, A. W. A. H. Madden, and C. N. Watts. 1944. The use of repellents against fleas. Jour. Econ. Ent. 37(4):485-6.
18. Madden, A. H., A. W. Lindquist, and E. F. Knipling. 1944. Tests of repellents against chiggers. Jour. Econ. Ent. 37(2):283-6.

INFORME PRELIMINAR SOBRE LA VACUNACION ANTITIFICA EN NARIÑO

JUAN ANTONIO MONTOYA
Secretario de la Comisión Panamericana del Tifo

COLOMBIA

Las poblaciones vacunadas se escogieron por las razones expuestas en el informe de noviembre de 1944, que en resumen fueron: existencia de tifo exantemático, tifo epidémico, en toda la región comprobada por la clínica, aislamiento de cepas de rickettsia, fijación del complemento y reacción de Weil-Felix; alto índice de infestación por piojo, entre 75 % y 80 %, hábitos higiénicos de los habitantes muy deficientes, situación económica precaria, y pésimas condiciones sanitarias de las residencias. La infección ha sido endémica en la zona por largo tiempo. Se espera que ocurran casos suficientes que permitan la evaluación numérica de las vacunas, aún cuando la carencia casi total de datos epidemiológicos y bioestadísticos dificultan el cálculo aún aproximado de los que se presentarán en el año y hace imposible determinar con exactitud las variaciones estacionales y épocas de incidencia más alta.

Vacunas. Las usadas fueron la vacuna contra el tifo epidémico preparado con una cepa Breinl según el método de Cox en el Rocky Mountain Laboratory, lotes Nº 01 y N73; y la bivalente preparada por el Dr. M. Ruiz Castañeda con una cepa Breinl y una murina, en el Laboratorio del Tifo, Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de México, Lotes Colombia Nº 1 y 3.

La vacuna de Cox llegó a Colombia en julio de 1944, y la de R. Castañeda en junio del mismo año. Desde que se recibieron hasta el momento de su uso se conservaron en refrigeradora. La de R. Castañeda que vino concentrada al 1/10 se diluyó en enero de 1945 con solución salina normal estéril y se le agregó merthiolato al 1/10,000. En febrero de 1945 se les hizo una nueva prueba de potencia a ambas vacunas con resultados satisfactorios.

* Este estudio fué auspiciado por la Oficina Sanitaria Panamericana y el Ministerio de Trabajo, Higiene y Previsión Social de Colombia, por intermedio de su Departamento Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública.

Las vacunas se llevaron de Pasto a las poblaciones tratadas en una nevera portátil.

Se notó que la suspensión de ambas vacunas se precipitaba en forma de grumos, muy difíciles de disolver, cuando permanecían varias semanas sin agitación en la refrigeradora.

Aplicación. Se inyectaron en 3 dosis de 1 c. c. con una semana de intervalo, en la región deltoideana. En los niños de 4 años se redujeron las dosis a 0.5 c. c.

En la práctica fué imposible conservar siempre el período de 7 días entre las dosis; sin embargo, en la mayoría de los casos se logró, en otros el intervalo fué de 6 u 8 días, y en los individuos rezagados, que fueron relativamente pocos, de 9 o más días.

Reacción. Fué difícil apreciarla en todos los casos por el inconveniente de hacer volver a los vacunados en los días siguientes a la inyección. Se observó la mayor parte de los que presentaron reacción local fuerte y los de reacción general. Aún cuando no con mucha exactitud, se puede calcular que la V-2 dió reacción local en un 5 %; y la V-1 en un 2 %.

Las manifestaciones fueron semejantes en ambas vacunas y consistieron en: rubicundez, edema, calor y dolor localizado alrededor de la inyección en un área que varió de uno a tres centímetros de diámetro. En unos pocos casos hubo infarto de los ganglios axilares.

La reacción general fué menos frecuente. Se puede estimar que con la V-2 hubo un 1 % más o menos y con la V-1 alrededor de 0.5 %. Esta reacción consistió en: malestar general, cefalalgía moderada y elevación de temperatura de 0.5° a 1° C. Estos síntomas duraron de 24 a 36 horas, salvo rarísimos casos en que llegaron hasta tres días.

En cuatro casos vacunados con V-2 se notó una reacción focal en las amígdalas; estos individuos estaban sufriendo de amigdalitis sub-aguda o crónica desde hacía algún tiempo. Se observaron 3 casos de urticaria, dos con V-2 y uno con V-1.

Inocuidad. Se puede decir que es completa, fuera de las reacciones locales y generales mencionadas antes no se observó ninguna manifestación patológica. El dolor producido por el líquido es muy soportable y pasa en unos pocos minutos.

Las vacunas se aplicaron a individuos de ambos sexos desde 4 hasta 90 años de edad, sin que se observara ninguna perturbación. Algunos de los inoculados padecían de epilepsia, enfermedad de Basedow, fibroma uterino, parasitosis intestinal, escabiosis y otras dermatosis, afecciones renales y cardíacas, pelagra y otras enfermedades; no se observó ninguna agravación o modificación de los síntomas. Tampoco fueron perjudiciales para el embarazo ni para la lactancia. En dos niños menores de 7 años que se hicieron aplicar 2 dosis de 1 c. c. de vacuna en el mismo día, no se observó ninguna manifestación patológica.

Como era de esperar no se presentó ninguna complicación como abscesos u otra, debido a las vacunas en sí mismas o a su aplicación.

Vacunación. Se trató en lo posible que los grupos vacunados con V-1, V-2 y los controles fueran iguales en número y de características semejantes en cuanto a edad, sexo, estado general, ocupación y otros factores.

El procedimiento que se siguió en la práctica fué tomar la vivienda (living unit) como unidad más bien que la familia, por ejemplo, se incluían en una vivienda no sólo a los padres y sus hijos, sino también a otros familiares de parentesco más lejano, sirvientes e inquilinos.

Se intentó y comenzó a vacunar a los habitantes de la vivienda en la siguiente forma: al padre con V-1, a la madre con V-2, al hijo mayor con V-3 y así sucesivamente hasta terminar. En la vivienda siguiente se principiaba con V-2 para el padre, V-3 para la madre, V-1 para el hijo mayor y se seguía este orden con los otros. En la siguiente se principiaba con V-3 y se continuaba en el orden anterior; pero en la práctica se presentaron serias dificultades para realizar este plan porque la familia no iba toda de una vez ni el mismo día; por la necesidad de vacunar a los grupos organizados como escuelas, fábricas o talleres separadamente; y por la que causó más trastornos: muchos no decían o sabían el número de habitantes de la vivienda o se hacían anotar en otras diferentes a la habitual. Estas razones motivaron el que en algunas viviendas haya un número mayor de vacunados con V-1 que con V-2, o viceversa. Sin embargo, en los totales los números inoculados con una y otra son bastante semejantes.

En la práctica se notó también que sólo se podían vacunar muy pocas viviendas de manera completa, porque algunos de los habitantes rehusaban la vacuna, otras veces porque estaban enfermos y otras porque estaban ausentes.

Por estos motivos se resolvió dejar estos individuos como testigos. A pesar de que no recibieron ninguna inyección se considera puedan representar verdaderamente al grupo de control dada la índole, costumbres y condiciones de vida de los habitantes de esas poblaciones.

Antes de comenzar la vacunación en cada pueblo se pedía la cooperación del cura párroco, del alcalde, del consejo municipal y de las personas más influyentes de la localidad; se les explicaba las ventajas de la vacunación; su total inocuidad y los beneficios que traería para la población en general. Después de que se enteraban de la materia y prometían ayudar, se le anunciaba al público con suficiente anticipación, por medio de sermones del cura párroco en las misas de los domingos y días feriados, por bandos de los alcaldes en los días de mercado y por visitas domiciliarias de los inspectores sanitarios de la campaña.

Después en el puesto de vacunación se les explicaba la medida al mayor número posible de asistentes, especialmente a los padres y madres; se repartían dulces y jabones a los niños y mujeres, se prestaba gratuitamente servicio médico a los

enfermos que había en la población y a los pobres se les regalaba drogas en algunos casos.

Se juzga que estas medidas y la explicación y conversación amistosa con la mayoría de los que van a vacunarse es indispensable para obtener buen éxito.

En todas las poblaciones se observó que el público rehuía al principio la vacunación por temor, falta de información sanitaria y por rumores propalados por gentes inescrupulosas de que la vacuna producía enfermedades, inclusive tifo, y otras molestias; por fortuna, a medida que iban notando la poca reacción producida por las inyecciones, la falta total de complicaciones y los beneficios, se mejoraba considerablemente la asistencia. Al fin se logró que los habitantes la solicitaran expontáneamente y que fueron aún a otros municipios para que se les inoculara.

En la práctica se procuró vacunar cada población en el mínimum de tiempo para que los resultados fueran más comparables, para facilidad del público, para obtener una mejor asistencia a la segunda y tercera dosis, causar menor interrupción en la vida ordinaria de la población y disminuir el costo.

Guachucal fué vacunado del 5 al 20 de marzo; Aldana del 9 al 26 del mismo mes; Pupiales del 2 al 18 de abril; Ipiales del 14 de mayo al 23 de junio. Se vacunaron un total de 6,904 en estas 4 poblaciones.

La vacunación se hizo con el siguiente personal: dos médicos, 3 inspectores sanitarios, un chofer, la ayuda local del cura párroco, del alcalde y de varios agentes de policía, y con la cooperación que se pudo obtener del público en general para que se avisaran unos a otros.*

El trabajo se distribuyó en la siguiente forma: los dos médicos vacunaban, dos inspectores anotaban los datos de las fichas epidemiológicas, un inspector avisaba y traía las familias sólo o acompañado del alcalde y los policías; el chofer transportaba al personal y a veces al público y ayudaba a poner en orden a los asistentes. Los policías y algunas otras personas influyentes de la población contribuyeron grandemente a atraer a los niños y al público en general y a corregir y suspender los rumores.

Observación. La observación de los grupos vacunados y de los testigos se está haciendo en la siguiente forma: se hizo un censo completo por viviendas del núcleo urbano de la población y de las habitaciones suburbanas situadas en un radio de unos 3 kilómetros; a cada vivienda se le hicieron dos fichas iguales con el nombre y relación de los habitantes con el jefe o jefes de la vivienda, clasificados por edad, sexo, ocupación, lugar exacto de la residencia, clase de vacuna, número de dosis y otros datos.

* Con el objeto de tener bases mejores para juzgar la eficacia de las vacunas, al mismo tiempo que se inyectaba se extraían muestras de sangre y se preparaba estérilmente el suero para hacer una encuesta del estado de inmunidad de estas poblaciones por medio de la fijación del complemento. Para esto se aumentó el personal anterior con un técnico de Laboratorio. Se tomaron 1951 muestras de sangre.

Se adoptó el procedimiento de dos fichas, una que se deja en la casa y otra en la oficina del inspector, para controlar al empleado que debe apuntar el número y la fecha de la visita en ambas.

Se incluye un modelo de las 3 fichas que se están usando. Cuando se termine el censo por viviendas de Ipiales se pasarán los datos a tarjetas perforadas.

El inspector observa alrededor de 70 viviendas diarias anotando su visita y averiguando quiénes están enfermos y qué síntomas presentan. Este funcionario da cuenta de los enfermos a uno de los médicos quien los examina en sus visitas periódicas, o les hace viaje especial en los casos graves y urgentes.

Todas las viviendas con o sin vacuna de las partes censadas son visitadas por el inspector cada 9 u 11 días, por el médico una o más veces a la semana. Se espera que en esta forma se puedan descubrir los casos de tifo que ocurran, o por lo menos su gran mayoría.

En las poblaciones en que hay médicos como Ipiales, además de la visita domiciliaria hecha en la forma anterior, se les pide a los médicos un informe semanal de sus enfermos febriles.

A continuación se presenta un cuadro de los vacunados en cada población clasificados por edad, por sexo, por clase de vacuna que recibieron y número de dosis.

Para juzgar mejor el valor de las vacunas se emprendió la encuesta atrás mencionada para buscar el estado de inmunidad de las poblaciones tratadas por medio de la fijación del complemento.

Hasta ahora se han tomado y preparado los sueros de 1951 muestras de sangre y por intermedio de la Oficina Sanitaria Panamericana, se les hará la fijación del complemento en un laboratorio suficientemente equipado.

A cien individuos de 20 a 21 años de edad se les tomó una muestra de sangre inmediatamente antes de ser vacunados, y otra a los 14 días después de que recibieron la tercera dosis. Una mitad fué vacunada con vacuna bivalente contra el tifo preparada por el Dr. M. R. Castañeda, y la otra mitad con vacuna contra el tifo epidémico preparada según el método de Cox.

Se considera que el grupo sangrado es una muestra representativa de los habitantes de las cuatro poblaciones vacunadas y puede dar idea del estudio de su inmunidad para el tifo.

En los cuadros de las páginas 295 y 296 se dan datos sobre individuos a quienes se les tomaron muestras de sangre en Guachucal, Pupiales y Aldana, clasificados por sexo, edad y clase de vacuna recibida.

CUADRO 1. POBLACION CENSADA E INDIVIDUOS VACUNADOS EN GUACHUCAL, CLASIFICADOS POR SEXO, EDAD, CLASE DE VACUNA Y NUMERO DE DOSIS QUE RECIBIERON. (*)

Edad en años	Población		Total	Vacuna Nº 1 (**)							Vacuna Nº 2 (**)							Vacuna Nº 3 (**)						
				3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis		3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis		3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis	
	V	M		V	M		V	M	V	M	V	M		V	M	V	M	V	M		V	M	V	M
1	18	20	38	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1-3	64	63	127	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	29	13	42	—	2	2	—	—	—	—	2	5	7	—	—	—	—	—	3	3	—	—	—	—
5-9	137	99	236	29	17	46	2	—	1	—	24	5	29	2	1	—	—	19	15	34	—	—	—	—
10-14	129	110	239	24	24	48	1	1	1	—	34	37	71	—	—	—	1	14	19	33	—	—	—	—
15-19	83	108	191	21	19	40	—	—	1	2	23	27	50	—	—	2	2	3	9	12	—	—	—	—
20-29	102	153	255	23	36	59	—	—	2	1	16	39	55	2	—	2	1	5	7	12	—	—	—	—
30-39	104	110	214	18	21	39	—	1	—	—	26	26	52	—	—	—	1	7	15	22	—	—	—	—
40-49	107	121	228	16	19	35	—	—	1	1	17	26	43	—	1	—	—	8	18	26	1	—	—	—
50-59	48	53	101	13	8	21	—	—	1	—	6	15	21	1	—	—	—	4	4	8	—	—	—	1
60-69	51	35	86	14	3	17	—	—	—	—	5	7	12	—	—	1	—	5	8	13	—	—	1	—
70-79	18	16	34	1	—	1	—	—	—	—	4	2	6	—	—	—	—	1	1	2	—	1	—	1
80-89	2	6	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—	—	
90-99	1	2	3	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Total	893	909	1802	160	149	309	3	2	7	4	158	189	347	5	2	5	5	66	100	166	1	1	1	2

CUADRO 2. POBLACION CENSADA E INDIVIDUOS VACUNADOS EN PUPIALES, CLASIFICADOS POR SEXO, EDAD, CLASE DE VACUNA Y NUMERO DE DOSIS QUE RECIBIERON. (*)

Edad en años	Población		Total	Vacuna Nº 1 (**)							Vacuna Nº 2 (**)							Vacuna Nº 3 (**)						
				3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis		3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis		3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis	
	V	M		V	M		V	M	V	M	V	M		V	M	V	M	V	M		V	M	V	M
1	23	15	38	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1-3	79	72	151	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	24	41	65	1	2	3	—	—	—	—	2	2	4	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—
5-9	161	155	316	69	61	130	1	—	—	—	73	55	128	—	—	—	—	6	5	11	—	—	—	—
10-14	214	136	350	96	72	168	—	—	—	—	98	57	165	—	—	—	—	11	2	13	—	—	—	—
15-19	93	89	182	32	36	68	—	—	—	—	33	27	60	—	—	—	—	2	4	6	—	—	—	—
20-29	99	183	282	32	48	80	—	—	—	—	35	54	89	—	—	—	1	8	7	15	—	—	—	—
30-39	105	143	248	34	44	78	—	1	—	1	30	32	62	—	1	2	2	2	6	8	—	—	—	—
40-49	92	108	200	38	30	68	1	—	—	—	30	33	63	1	—	—	—	2	11	13	—	—	—	—
50-59	66	66	132	22	11	33	—	—	—	1	21	15	36	—	—	—	—	1	6	7	—	—	—	—
60-69	57	63	120	11	7	18	—	—	—	—	14	6	20	—	—	—	—	—	7	7	—	—	—	—
70-79	16	29	45	—	—	—	—	—	—	—	1	1	2	—	—	—	—	3	1	4	—	—	—	—
80-89	9	8	17	—	1	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
90-99	2	3	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Total	1040	1111	2151	335	312	647	2	1	—	2	337	292	629	1	1	2	3	36	49	85	—	—	—	

CUADRO 3. POBLACION CENSADA E INDIVIDUOS VACUNADOS EN ALDANA, CLASIFICACADOS POR SEXO, EDAD, CLASE DE VACUNA Y NUMERO DE DOSIS QUE RECIBIERON. (*)

Edad en años	Población		Total	Vacuna Nº 1 (**)							Vacuna Nº 2 (**)							Vacuna Nº 3 (**)						
				3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis		3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis		3 dosis		Tot.	2 dosis		1 dosis	
	V	M		V	M		V	M	V	M	V	M		V	M	V	M	V	M		V	M	V	M
1	23	15	38	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1-3	39	26	65	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	20	24	44	—	1	1	—	1	—	—	1	—	1	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—
5-9	96	81	177	25	18	43	—	—	—	1	19	25	44	—	1	—	—	3	2	5	—	—	—	—
10-14	78	57	135	18	17	35	—	—	3	—	26	18	44	2	1	—	1	1	3	4	—	1	—	—
15-19	44	50	94	11	15	26	—	—	3	—	7	20	27	—	—	1	1	4	5	9	—	—	—	—
20-29	59	100	159	6	21	27	2	3	3	—	8	35	43	—	1	2	—	5	7	12	—	2	—	—
30-39	69	95	164	18	23	41	1	1	1	1	18	22	40	1	2	1	1	3	12	15	—	1	—	—
40-49	51	62	113	12	16	28	—	—	2	—	7	7	14	2	M	—	3	4	12	16	—	—	—	—
50-59	41	35	76	9	6	15	—	—	—	—	8	10	18	2	—	2	—	3	6	9	—	—	—	—
60-69	26	31	57	9	6	15	1	—	1	—	—	9	9	—	—	—	—	3	6	9	1	—	—	—
70-79	10	9	19	2	1	3	—	—	—	—	—	3	3	—	—	—	—	3	3	6	—	—	—	—
80-89	3	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	1	—	—	—	—
90-99	1	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Total	549	584	1133	110	124	234	4	5	13	2	94	149	243	7	6	7	6	30	56	86	1	4	—	—

CUADRO 4. POBLACION CENSADA E INDIVIDUOS VACUNADOS EN IPIALES, CLASIFICADA POR SEXO, EDAD Y CLASE DE VACUNA QUE RECIBIERON. (*)

Edad en años	Censo de población			CLASE DE VACUNA								
				V-1 (**)			V-2 (**)			V-3 (**)		
	M	V	Total	M	V	Total	M	V	Total	M	V	Total
de 1	110	106	216	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 a 3	380	400	780	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4 a 9		829	1719	180	155	335	186	152	338	26	25	51
10 a 14	682	662	1344	205	226	431	169	240	409	5	7	12
15 a 19	639	446	1085	142	123	265	182	117	299	6	4	10
20 a 29	1136	935	2071	229	274	503	201	247	448	18	30	48
30 a 39	691	603	1294	110	127	237	97	115	212	15	6	21
40 a 49	386	311	697	81	97	178	62	67	129	20	3	23
50 a 59	238	246	484	36	33	69	31	24	55	5	10	15
60 a 69	145	119	264	13	19	32	5	6	11	5	6	11
70 a 79	80	60	140	0	3	3	0	0	0	0	2	2
80 a 89	34	15	49	1	0	1	0	0	0	0	0	0
90 a 99	5	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
totales	5416	4733	10149	997	1057	2054	933	968	1901	100	93	193

CUADRO 5. VIVIENDAS DE ALDANA, GUACHUCAL Y PUPIALES, CENSADAS Y CLASIFICADAS POR VACUNACION

Nombre de la población	Número de viviendas en las cuales una o más personas fueron vacunadas con			Número de viviendas en las cuales ninguna fué vacunada		Total
	3 dosis	2 dosis	1 dosis	Habitadas	Deshabitadas	
Aldana	193	4	3	33	12	245
Guachucal	261	2	—	86	42	391
Pupiales	321	1	—	47	82	397
Total	775	7	3	166	28	1 033

CUADRO 6. PERSONAS VACUNADAS EN MARIÑO, COLOMBIA, CLASIFICADAS POR CIUDAD Y CLASE DE VACUNA RECIBIDA. (*)

Población	CLASE DE VACUNA			Total con V.1 y V.2	Total general
	V.1 (**)	V.2 (**)	V.3 (**)		
Guachucal	309	357	166	666	832
Aldana	234	243	86	477	563
Pupiales	647	629	85	1276	1361
Ipiales	2054	1901	193	3955	4148
Totales	3244	3130	530	6374	6904

Observaciones sobre los cuadros 1, 2, 3, 4 y 6 de los vacunados.

* Los números son provisionales porque hay unas pocas familias cuyo registro no está completo aún. Sin embargo, los totales cambiarán muy poco.

** La vacuna N° 1 (V-1) es la vacuna bivalente contra el tifo preparada por el Dr. M. R. Castañeda.

** La vacuna N° 2 (V-2) es la vacuna contra el tifo epidémico preparada según el método de Cox.

** La vacuna N° 3 (V-3) es solución salina normal estéril preparada en el Instituto Nacional de Higiene de Bogotá.

CUADRO 7. INDIVIDUOS A QUIENES SE LES TOMARON MUESTRAS DE SANGRE EN GUACHUCAL, CLASIFICADOS POR SEXO, EDAD Y CLASE DE VACUNA RECIBIDA

Edad en años	Sexo		Vac. 1	Vac. 2	Vac. 3	Sin Vac.	Total
	V	M					
5-9	23	16	15	15	9	—	39
10-14	39	28	31	17	19	—	67
15-19	26	42	28	35	5	—	68
20-29	27	39	34	24	8	—	66
30-39	26	27	19	19	15	—	53
40-49	21		17	15	8	—	40
50-59	7	9	7	7	2	—	16
60-69	10	8	7	5	5	1	18
70 ó más	4	1	1	1	3	—	5
Total	183	189	159	138	74	1	372

CUADRO 8. INDIVIDUOS A QUIENES SE LES TOMARON MUESTRAS DE SANGRE EN PUPIALES, CLASIFICADOS POR SEXO, EDAD Y CLASE DE VACUNA RECIBIDA

Edad en años	Sexo		Vac. 1	Vac. 2	Vac. 3	Sin Vac.	Total
	V	M					
8-9	30	21	27	24	—	—	51
10-14	68	52	63	55	2	—	120
15-19	39	26	43	22	—	—	65
20-29	53	50	50	49	3	1	103
30-39	36		40	25	5	—	70
40-49	34	34	34	19	2	—	55
50-59	24	3	13	13	1	—	27
60-69	12	7	8	10	—	1	19
70 ó más	5	1	1	2	3	—	6
Total	301	215	279	219	16	2	516

Observaciones.—Hay 20 muestras más sin especificación de edad y vacuna.

CUADRO 9. INDIVIDUOS A QUIENES SE LES TOMARON MUESTRAS DE SANGRE EN ALDANA, CLASIFICADOS POR SEXO, EDAD Y CLASE DE VACUNA RECIBIDA

Edad en años	Sexo		Vac. 1	Vac. 2	Vac. 3	Sin Vac.	Total
	V	M					
5-9	16	8	10	13	1	—	24
10-14	24	25	18	29	2	—	49
15-19	9	8	8	5	3	1	17
20-29	12	25	19	13	5	—	37
30-39	21	26	25	16	6	—	47
40-49	6	13	8	4	7	—	19
50-59	7	6	7	4	1	1	13
60-69	3	4	2	3	2	—	7
70 ó más	3	2	1	1	3	—	5
Total	101	117	98	88	30	2	218

Observaciones sobre los cuadros 7, 8 y 9 de las muestras de sangre.

Hay más o menos 400 muestras de sangre hemolizadas o contaminadas debido a las malas condiciones de los transportes, falta de facilidades de laboratorio y porque se usaron tubos nuevos de sangría al principio.

En Ipiales se tomaron 811 muestras de sangre. No se presentan en los cuadros porque la vacunación del grupo adicional y el censo por viviendas no se han terminado. La distribución por edades, sexo y las demás características son semejantes a las de los cuadros 1, 2 y 3.

SUMMARY

The material used for this experiment were: bivalent vaccine prepared according to the Castañeda's method in the Departament of Medical Researches, General Hospital, Mexico City. (V-1) Vaccine against epidemic typhus prepared according to Cox's method in the Rocky Mountain Laboratory, Hamilton, Montana, U. S. A. (V-2) And physiological saline solution prepared at the National Institute of Health, Bogotá. (V-3)

The population selected for the vaccination were Guachacal, Aldana, Ipiales and Pupiales because these combine the following characteristics: the existence of exanthematic typhus of epidemic type, proved by clinical serological and bacteriological studies; lice infestation from 75 % to 80 % and very bad sanitary, economic and hygienic conditions.

The quantity of vaccine used per individual was 3 c. c. administered by subcutaneous injection in three doses of 1 c. c. with an interval of a week or more between each one.

The vaccines were innocuous in their application, and the local and general

reactions which they produced were at a minimum, being observed with more frequency in those individuals who received V-2.

The two groups of individual vaccinated with V-1 and V-2, respectively, gave a total of 6,904 in more or less the same proportion. A sufficient number of controls was set aside, whether or not they were injected with V-3. The age of the injected individuals varied from 4 to 90 years old. The vaccination was made in the shortest time possible.

For the purpose of having better bases for appreciating the effectiveness of the vaccines, two groups of individual were taken. The first was composed of 1,951 persons, who were bled at the same time as they were injected. The second was composed of two subgroups of 50 each, from 20 to 21 years of age and vaccinated with V-1 and V-2 respectively; they were bled before and 14 days after they had received the last dose. The fixation complement test for typhus will be practiced with the sera thus obtained.

The control of the vaccinated persons is made by inspectors and doctors who make weekly visits. The data obtained are carefully noted on the census cards made before the vaccination. There are two such cards: one for the house which is censured and the other for the Office of Inspection.

EXPERIMENTO DE VACUNACION CONTRA ENFERMEDADES TIFO-EXANTEMATICAS EN TOBIA Y LOS VALLES DE UBATE

LUIS PATIÑO CAMARGO

Instituto Nacional de Epidemiología e Investigaciones Médicas

COLOMBIA

Colaboradores. Han colaborado en este trabajo: doctor Luis Alberto Jiménez; doctor Santodomingo Guzmán; doctor Efraín Logreira; doctor Julio Garavito; doctor Pedro Jiménez; doctor Hernando Ucrós; doctor Julián de Zulueta; doctor Gabriel Toro. Señorita Cecilia Hernández; señor José Miguel Molano; señor Roberto López; señorita Berta Rozo.

Introducción. En los últimos años se ha realizado en Colombia por organismos del Estado dedicados a la investigación, hechos científicos que han cambiado la geografía médica nacional, resultados y hallazgos oportunamente comunicados a la Academia de Medicina y varios catalogados definitivamente en el activo de la ciencia universal. Por ejemplo: Descubrimiento de la fiebre petequial de Tobia. Descubrimiento de la bartoneliasis humana o enfermedad de Carrión, localmente designada fiebre verrucosa del Guáitara. Confirmación experimental inapelable del tifo exantemático transmitido por piojos. Hallazgo en Bogotá del tifo exantemático murino. Demostración de su transmisibilidad por las pulgas *Nosopsyllus* y *Leptopsyllas* y de la permanencia del virus en cerebro de *Rattus rattus alexandrinus*. Descubrimiento del tifo exantemático en la hoya del río Cauca. Hallazgo de rickettsias tifo-exantemático en 90 municipios de 11 de los departamentos colombianos.

ESTADO ACTUAL DE LOS ESTUDIOS DE RICKETTSIAS EN COLOMBIA

Clínica y experimentalmente están diagnosticadas en Colombia las siguientes enfermedades tifo-exantemáticas humanas causadas por rickettsias y transmi-

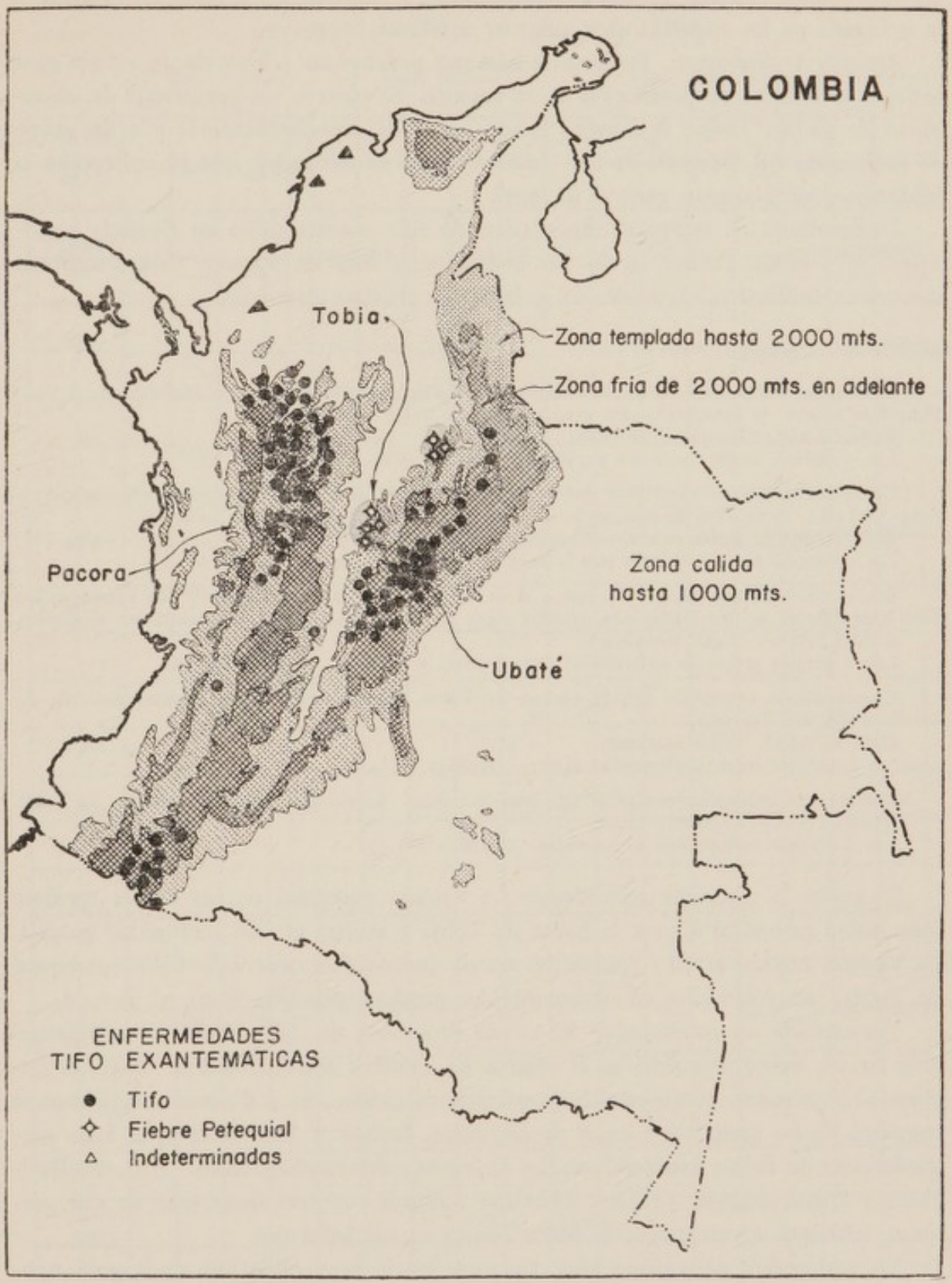
* Los estudios en que se basa el presente informe se hicieron en el Instituto Nacional de Epidemiología e Investigaciones Médicas, bajo los auspicios del Ministerio de Higiene de Colombia, del Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública y de la Sanidad Departamental de Cundinamarca.

tidas por artrópodos hematófagos: tifo negro de piojos, tifo murino de pulgas, fiebre petequial de Tobia de garrapatas, una entidad mixta entre tifo epidémico y endémico y una fiebre X indeterminada, parecida a la petequial. Sesenta y tres veces se ha logrado aislar virus de tales dolencias: de sangre de enfermos, órganos de cadáveres humanos, hematófagos humanos y animales, cerebro de ratas salvajes. Se ha comprobado el papel vector del *Pediculus humanus, Leptopsylla segnis, Nosopsyllus fasciatus* y *Xenopsylla cheopis* y de la garrapata *Amblyomma cajennense.* Experimentalmente se ha demostrado que el *Dermacentor nitens* puede ser vector y los *Ornithodorus* y *Argas* óptimos conservadores de virus. Plenamente está comprobada la extraordinaria importancia de la garrapata casera *Ornithodorus,* capaz de mantener más de 3 años, virulenta en su organismo, la rickettsia de la fiebre petequial de Tobia. Rutinariamente en los laboratorios del país se practica la seroaglutinación de Weil-Felix como auxiliar del clínico para el diagnóstico del tifo. Con la desviación del complemento se ha establecido la posibilidad de hacer diagnósticos retrospectivos de tifo, tan lejanos como 50 años, en los valles de Ubaté. En los municipios colombianos donde hasta ahora se han diagnosticado enfermedades tifo-exantemáticas, han ocurrido 2,194 casos así: de tifo: 1940, 2; 1941, 114; 1942, 425; 1943, 1,319; 1944, 248; 1945, 86. Y de fiebre petequial 185 casos en los municipios de Quebradanegra, Nimaima, Villeta, Utica, Betulia, San Vicente y Zapatoca de Cundinamarca y Santander. La mortalidad por tifo ha sido aproximadamente: 6.64 % en Bogotá. 3.5 % en Caldas. 20 % en Ubaté. 33% en Mosquera. La mortalidad de fiebre petequial no baja del 96%. Predomina el tifo clásico en los altiplanos fríos, el murino en las laderas templadas y la fiebre petequial en las cañadas y valles ardientes.

Cooperación de los vecinos. Aprovecho esta solemne ocasión para expresar que la vacunación en Colombia contra las rickettsiasis y el éxito de las investigaciones, se debe en gran parte a la sincera amistad, a la ayuda espiritual y al impulso que hombres de ciencia eximios han dado a los estudios raizales.

Proclamo aquí mi agradecimiento para los doctores R. R. Parker, R. E. Dyer, Geral R. Cox, Topping, Ida Bengtson. Así mismo para W. B. Herms, Richard P. Strong, G. E. Davis, R. A. Cooley, W. L. Hellison, E. A. Steinhaus, M. G. Kohls, del norte. Maximiliano Ruiz Castañeda de México, Félix Veintemillas y Atilio Macchiavello del sur. Y quiero recordar al Profesor Da Rocha Lima de quien en 1925 recibí la primera voz de aliento por los trabajos sobre tifo.

La vacuna. Aislados de nuevo por el informador en 1940 y 1941 virus de fiebre petequial de Tobia de sangre de enfermos, cadáveres humanos y garrapatas, sin pérdida de tiempo fueron enviados al Director del Laboratorio de las Montañas Rocosas de la Sanidad Norteamericana. Establecidas allá las cepas, los doctores Parker y Cox prepararon lotes de vacuna con los virus de Tobia y los remitieron al autor con instrucciones para su empleo. Es pues la vacuna de Cox, preparada


COLOMBIA
Tobia
Zona templada hasta 2000 mts.
Zona fria de 2000 mts. en adelante
Pacora
Zona calida
hasta 1000 mts.
Ubaté
ENFERMEDADES
TIFO EXANTEMATICAS
Tifo
Fiebre Petequial
Indeterminadas

de membranas vitelinas de huevos fecundados, conforme a los métodos originales, la utilizada en los experimentos que voy a relatar.

Pruebas preliminares. Primero se hicieron pruebas en 5 lotes de 49 curíes para indagar el alcance de protección de la vacuna. Se obtuvo un porcentaje de inmunidad de 96 %. Luego se inyectó la vacuna a los experimentadores y a un grupo de individuos del Hospital de San Juan de Dios, concluyendo que su aplicación es inofensiva, sin reacción general ni local.

Comprobado de nuevo el diagnóstico de tifo exantemático en Bogotá, 1940-1941, el Doctor Parker envió un considerable lote de vacuna Cox preparado con virus epidémico. Igualmente se hicieron pruebas en curíes.

Síntesis de las pruebas:

Diez cuyes fueron vacunados con vacuna de Tobia, 2 dosis de 1 cc. a intervalo de 7 días: Siete días después se inyectaron con grandes dosis de virus 1 de Tobia.
RESULTADO: 8 estaban inmunes. 2 murieron.
Los 3 testigos todos murieron por la enfermedad típica. (Gráfica N° 1).

Cinco curíes fueron vacunados dos veces con intervalo de 7 días con 1 cc. cada vez de vacuna de Tobia. Siete días después se les inoculó altas dosis de virus 3 de Tobia.
RESULTADO: Todos estaban inmunes.
Los 3 testigos todos murieron por la enfermedad experimental. (Gráfica N° 2).

Cinco curíes fueron vacunados con 2 dosis de 1 cc. de vacuna contra el tifo exantemático. Siete días después se inocularon con grandes dosis de virus tífico A. U., exantemático epidémico.
RESULTADO: Todos inmunes.
Los 2 testigos sufren la enfermedad experimental y mueren. (Gráfica N° 3).

Cuatro curíes vacunados con la vacuna de Tobia. Son inoculados con grandes dosis de virus de T. A. de Zapatoca.
RESULTADO: Todos inmunes.
Los 2 testigos sufren enfermedad típica. (Gráfica N° 4).

Cinco cuyes vacunados contra el tifo con tres dosis. Inoculados luego con virus 3 de Tobia.
RESULTADO: Enferman todos.
Los 2 testigos enfermaron y murieron. (Gráfica N° 5).

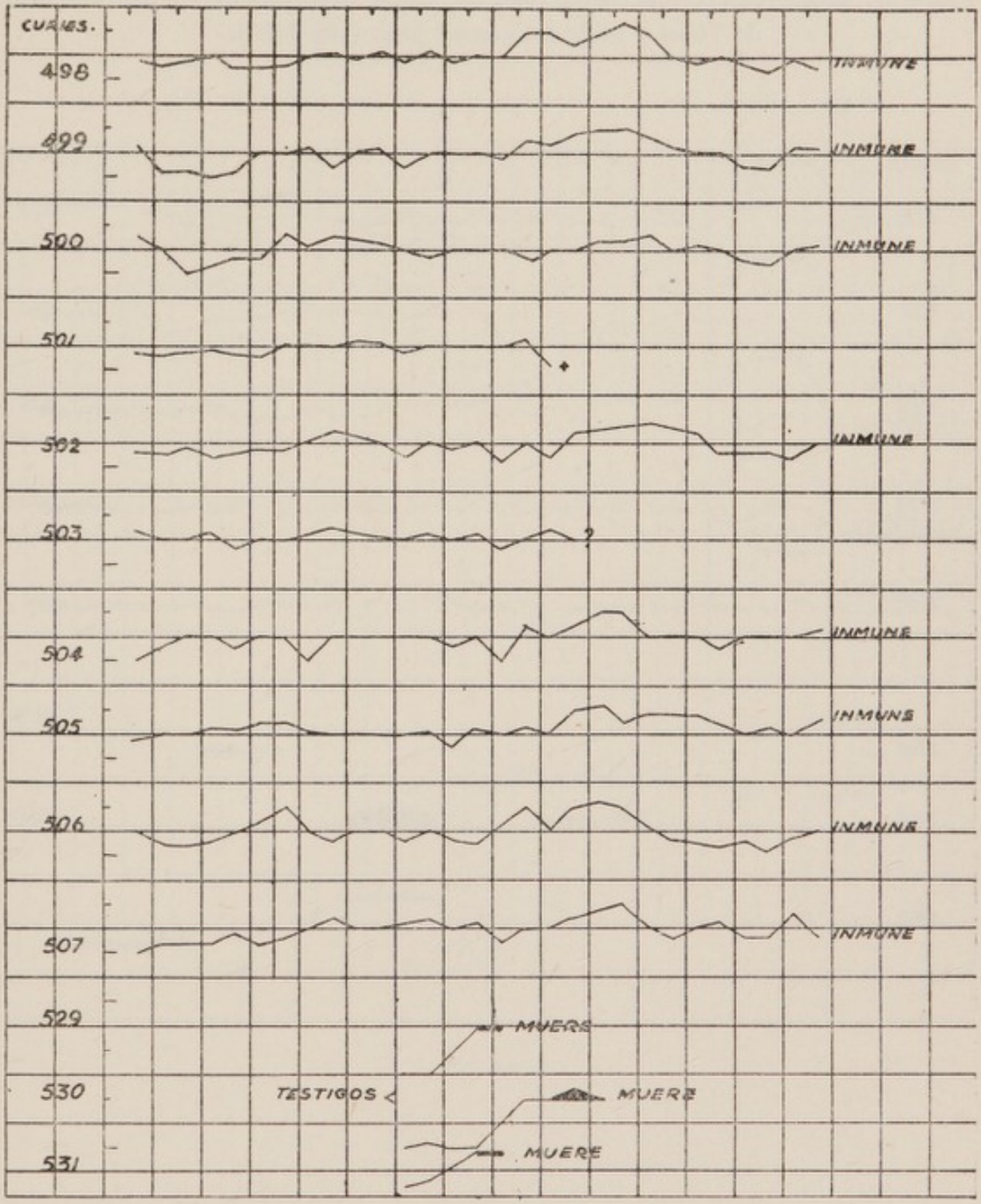
Se anotó la siguiente conclusión: La vacuna petequial en los curíes confiere inmunidad casi total contra la fiebre de Tobia y contra el tifo inmunidad parcial. La vacuna contra el tifo epidémico no da inmunidad contra la fiebre petequial de Tobia. La aplicación en el hombre no produce reacción local ni general.

Vacunación no controlada. El 21 de diciembre de 1941 se inició la vacunación contra fiebre petequial en el caserío de Tobia y zonas aledañas. Logreira vacunó 280 personas, como consta en su tesis de grado. El 4 de marzo siguiente se comenzó en las comarcas rurales de Zapatoca, Betulia y San Vicente, el foco santandereano de fiebre petequial, en las márgenes del río Sogamoso. Allí, en Barichara y Bucaramanga, Jiménez Martínez vacunó con tres dosis más de mil personas, labriegos en su mayoría, como consta en sus informes.

En septiembre del mismo año, 1941, se inició la vacunación en Bogotá contra el tifo exantemático: médicos, capellanes, enfermeros, estudiantes de medici-

PRUEBA DE VACUNACION. Curies inoculados con vacuna contra la fiebre petequial de Tobia y virus 1 de Tobia.

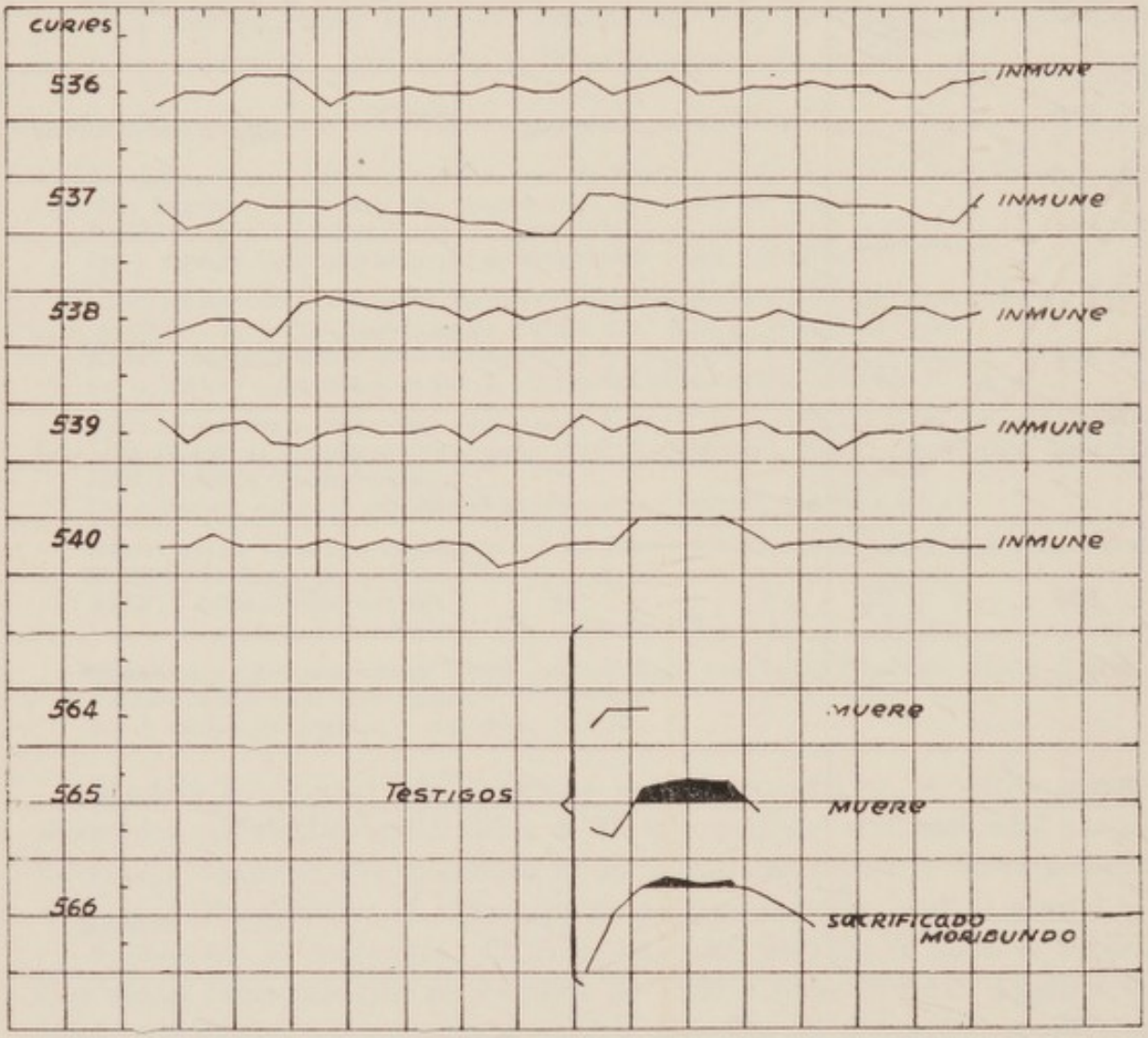
1ª inoc. vacuna 2ª inoc. vacuna 3ª inoc. virus de Tobia Resultado



Gráfica Nº 1

PRUEBA DE VACUNACION. Curies inoculados con vacuna contra la fiebre de Tobia y probados con el virus 3 de Tobia.

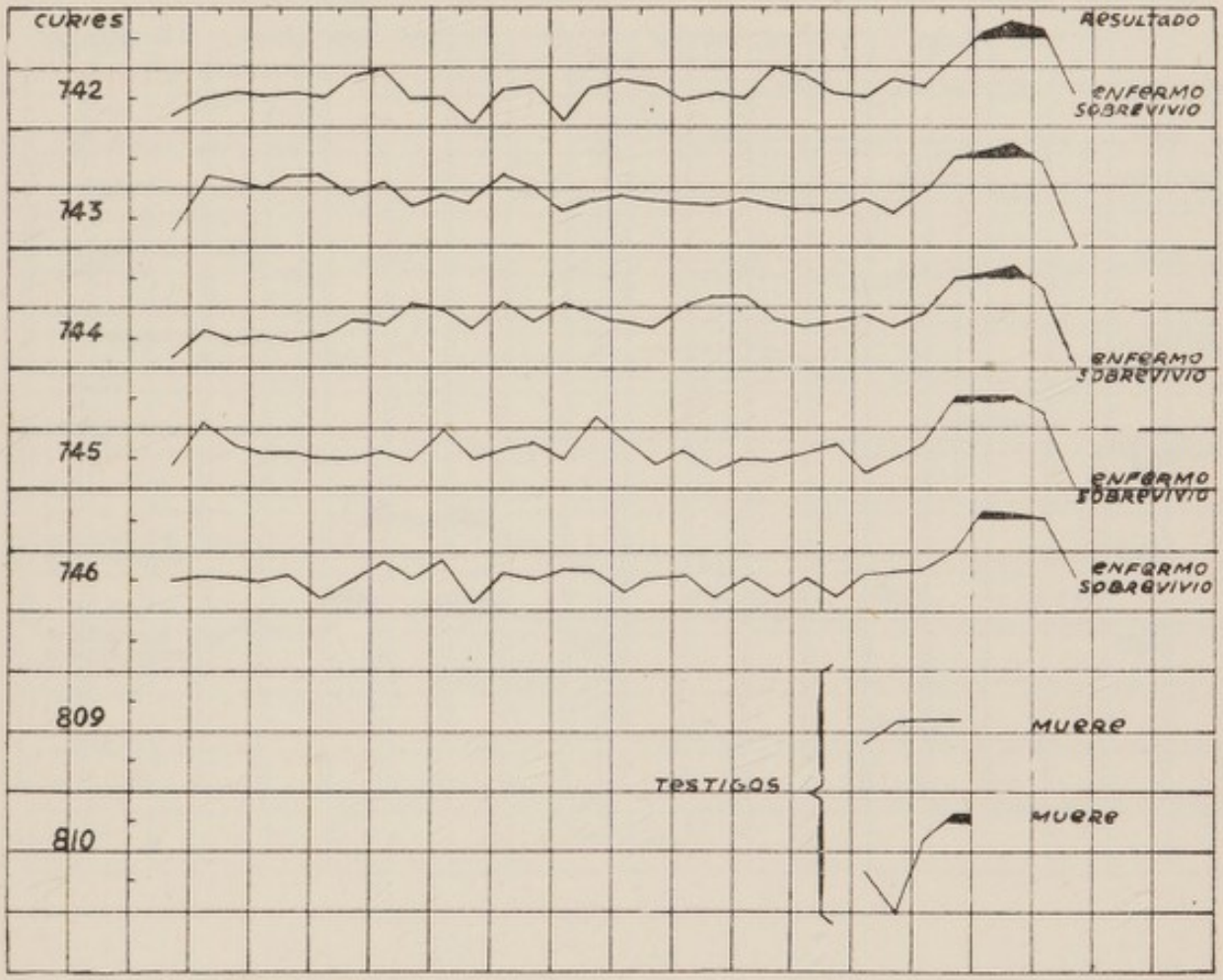
1ª inoc. vacuna 2ª inoc. vacuna 3ª inoc. virus 3 de Tobia Resultado



Gráfica Nº 2

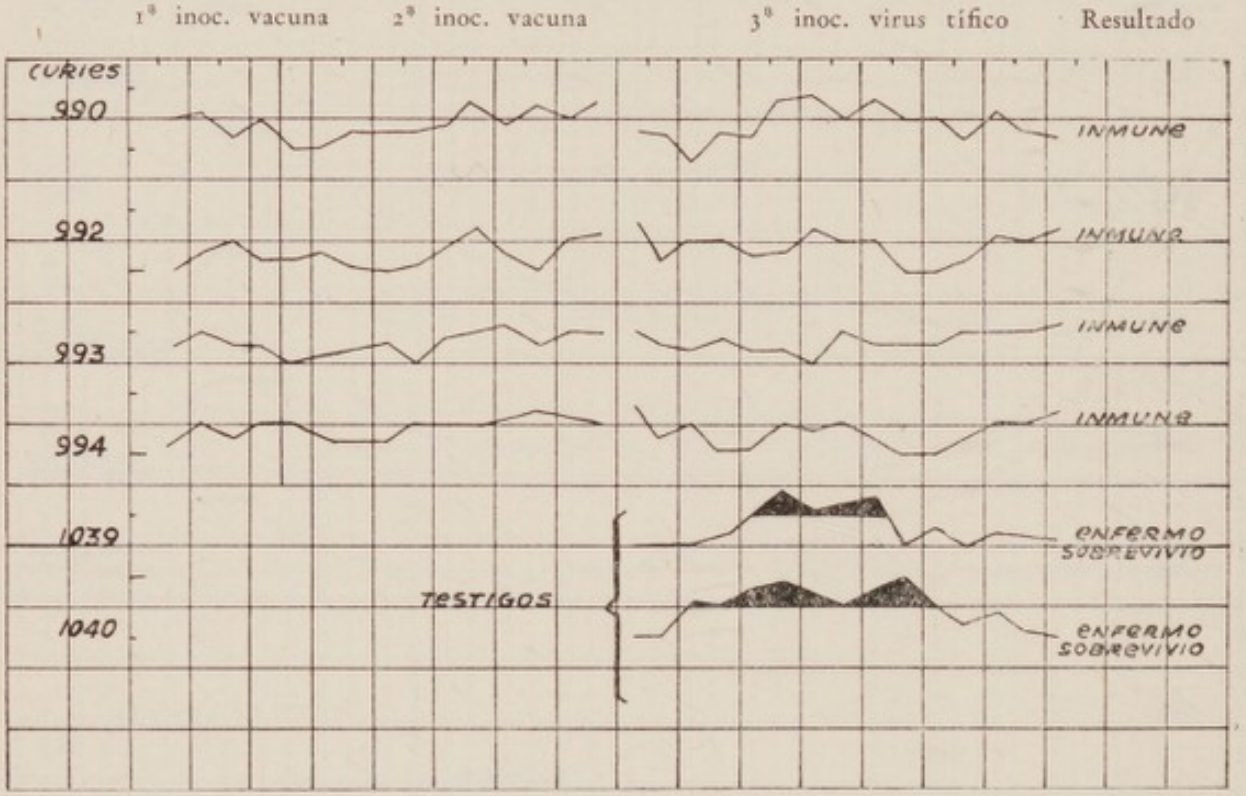
PRUEBA DE VACUNACION. Curies inoculados con vacuna contra el tifo de Bogotá y luego con virus 3 de Tobia.

1ª inoc. vac. 2ª inoc. vac. 3ª inoc. vac. 4ª inoc. v. 3 de Tobia



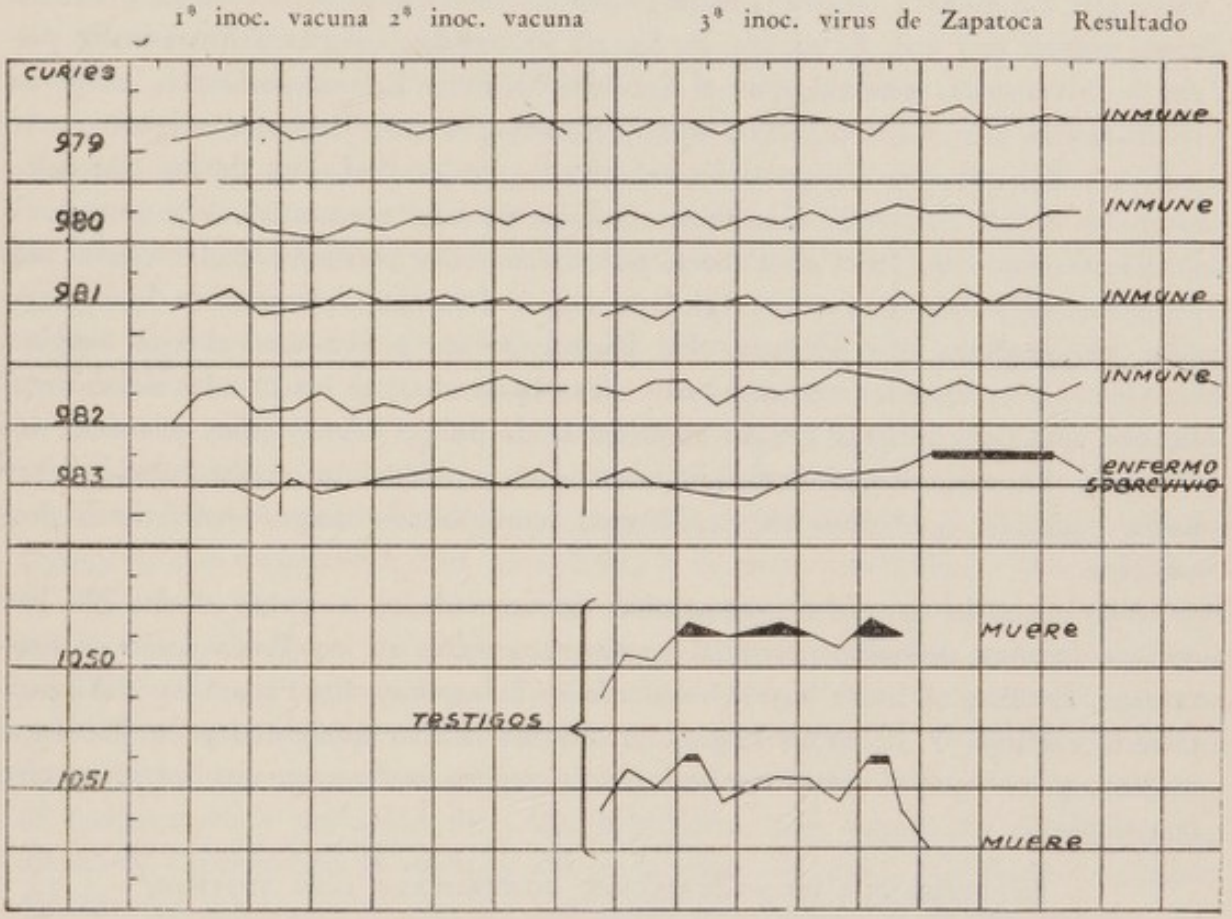
Gráfica Nº 3

PRUEBA DE VACUNACION. Curies inoculados con vacuna contra la fiebre petequial de Tobia y probados con el virus de Zapatoca (T. A.).



Gráfica Nº 4

PRUEBA DE INMUNIDAD. Curies inoculados con vacuna contra el tifo y probados con el virus tífico procedente del enfermo A. U.



Gráfica Nº 5

na, parientes y convivientes de casos de tifo. Un total de 1,229 personas se han vacunado con tres dosis en la ciudad de Bogotá.

Diagnosticado el tifo exantemático en la hoya del río Cauca, se remitió vacuna a médicos de las ciudades afectadas.

La Sanidad Municipal de Bogotá y algunas otras entidades han usado también vacuna de Cox.

Los resultados de esta vacunación no controlada con testigos, puede sintetizarse así: En Bogotá ocurrió un caso leve en un estudiante vacunado y catorce casos graves, con una defunción, en los no vacunados, contando únicamente personal universitario atendido por el Servicio Médico. En un convento, cuidé un religioso con tifo exantemático grave que curó. Vacuné diecisiete religiosos compañeros. En tres años ninguno ha enfermado; en cambio, uno de los que rehusaron la vacuna enfermó diez meses después de tifo exantemático y murió.

Contrariamente, Isaza de Pácora vacunó cuarenta personas, de las cuales más tarde seis enfermaron con intervalos de uno a diez meses después de la vacunación, aunque con tifo benigno. En Pácora parece predominar el tifo murino. Uno de mis ayudantes, vacunado con virus epidémico, se infectó en el laboratorio con una cepa murina aislada en Bogotá, de pulgas *Nosopsyllas*, y sufrió tifo levísimo. Esa misma cepa de pulgas contaminó también a un médico que en 1917 había padecido agudísimo tifo epidémico, comprobado después con suero protección.

Así, pues, del grupo de vacunación no controlado, se puede decir: No hay noticia de casos de fiebre petequial en los vacunados, así en Tobia como en Santander. En Bogotá hasta hoy el resultado es halagador. En Pácora no dió resultado la vacuna. Y como en Bogotá predomina el tifo epidémico y en Pácora el murino, pienso que el pleno resultado de la vacuna se basa en que los virus sean homólogos.

Experimento de vacunación controlada con testigos

Pronto se vió la necesidad de establecer el valor preventivo de la vacuna de Cox, para que las directivas de la higiene tengan bases firmes en las campañas profilácticas. Habiendo cerca de Bogotá comarcas con endemia de fiebre petequial y otras con frecuentes brotes epidémicos de tifo, pensé que Colombia tenía óptimas condiciones para una prueba que contribuyera a la definición científica de un punto útil al bienestar humano. En nombre del Gobierno consulté al eminente director del Instituto Nacional de Higiene Norteamericano, doctor Dyer, sobre la conveniencia de un experimento de vacunación humana, técnicamente conducido. Dyer acogió la idea con entusiasmo, envió memorándums de instrucciones y consejos y un considerable lote de vacuna de Cox. Tal es el origen del experimento.

Preliminares. Se practicaron inspecciones de veredas en Tobia y los valles de Ubaté. Se hizo el diagnóstico clínico de tifo. Se comprobó experimentalmente tal diagnóstico por aislamiento de virus de sangre de pacientes y piojos humanos, por reacciones Weil-Felix y desviación del complemento. Estas últimas pruebas han sido verificadas y confirmadas por Plotz, Bengtson y la Army Medical School de los Estados Unidos. Así quedó patentizado cómo en los valles de Ubaté, por lo menos en los últimos cincuenta años, ha reinado el tifo exantemático con predominio de la forma epidémica transmitido por piojos.

Plan estratégico de trabajo. 1) Censo de las veredas y numeración de viviendas. 2) Croquis de las zonas censadas. 3) Vacunación con tres dosis de 1 c.c. con una semana de intervalo de la mitad de los moradores de cada vivienda, dejando la otra mitad sin vacunar como testigos y tratando de formar grupos homólogos de vacunados y controles. 4) Anotación sobre las tarjetas de censo de los datos personales de vacunados y testigos y de la fecha de cada inoculación. 5) Visita semanal del inspector y quincenal del médico, para revisión del personal en experimento. 6) Organización de hospitales de emergencia en las poblaciones para los casos sospechosos de tifo, vacunados o controles. 7) Obtención de historias clínicas con pruebas de laboratorio. 8) Observación de vacunados y testigos durante cuatro años, antes de rendir informe final.

Para el experimento el Gobierno nombró dos comisiones, cada una con un médico y dos inspectores: una para Tobia y la otra para Ubaté. Naturalmente, se adquirieron equipos de vacunación, termos portátiles, materiales entomológicos y vénulas, tarjetas de censo e historias clínicas, como los modelos adjuntos.

Desarrollo del experimento. En las frías veredas del pueblo de Tausa, que en lengua muisca quiere decir tributo, distante ochenta y cinco kilómetros de Bogotá, en la carretera hacia Ubaté, a 3,040 metros de elevación, con 12° C. de temperatura y población de 3,800 habitantes, casi totalmente rurales, se comenzó el experimento la mañana del 7 de enero de 1943. Obviando múltiples dificultades se vacunaron con las tres dosis, con intervalos de una semana, 214 personas en 122 casas rurales, con 169 testigos, según consta en las tarjetas y croquis de las fracciones de Pueblo Viejo y Pajarito.

Valles de Ubaté. Llamo valles de Ubaté, granero en lengua muisca, la fertilísima planicie andina de suave clima, asiento de numerosos municipios densamente poblados, que tienen a Ubaté como centro. Dos mil quinientos metros aproximadamente es la elevación del altiplano circundado de serranías, con unos 15° C. de temperatura. Tres lagunas, Palacios, Cucunubá y Fúquene, donde nace el río Suárez, contribuyen a la feracidad de la tierra y a dar a la comarca incomparable belleza. Elegí para el experimento las zonas rurales de los municipios de Sutatausa, Ubaté, Cucunubá, Lenguazaque, Guachetá, Fúquene, Susa y Carupa. Todos limitan con Ubaté, que está a 105 kilómetros de Bogotá, por carretera. La

población total es aproximadamente de 50,000 habitantes. El tifo es endémico, como ya se dijo, según pruebas de desviación de complemento, por lo menos, los últimos cincuenta años. En tiempos recientes han ocurrido agudos brotes epidémicos. El diagnóstico actual se hizo clínica y experimentalmente aislando virus de sangre de tíficos y de piojos humanos, virus comprobados fuera de Colombia. Sobre esa población de 50,000 personas planeóse la vacunación controlada de 5,000 campesinos con otros tantos testigos. Equipóse para la comisión médica de vacunación una oficina en Ubaté. Se formalizó un contrato con la superiora del Hospital Municipal para atender pensionados a pacientes campesinos bajo observación. Y con el doctor Guzmán y los inspectores de campo dimos comienzo a la vacunación de labriegos en la "vereda" Centro del Llano el 11 de marzo de 1943.

Tobia. Con alternativas, en el caserío de Tobia ha funcionado desde 1941 un centro médico, centinela de las comarcas aledañas a los ríos Tobia, Negro y Villeta, terrenos propicios a la fiebre petequial. La comisión vigila la aparición de casos de la fiebre, recoge informaciones epidemiológicas de campo, busca vectores y reserva-virus, realiza campaña de higienización de viviendas campesinas, inculca hábitos de aseo, muestra los transmisores de la enfermedad y aboga por el mejoramiento de la paupérrima alimentación, predicando el cultivo de frutas, legumbres, etc. En Tobia se han humanizado veintisiete chozas en forma sencilla con cal y cemento sin cambiarles su disposición y a reducido costo, con un resultado excelente contra la cuesca (Ornithodorus), que desaparece totalmente.

Se dió principio a la vacunación controlada en agosto de 1943.

Financiaron los gastos, primero la sanidad de Cundinamarca, luego el Ministerio de Higiene, más tarde el Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública. Su primer director en Colombia, doctor H. B. Shookhoff, mostró vivo interés por el desarrollo del estudio. El personalmente y su señora estuvieron vacunando labriegos de la vereda Palogordo de Ubaté.

La obra realizada en Tausa y los valles de Ubaté. En el municipio de Tausa están vacunados en las veredas Pajarito y Pueblo Viejo *214 individuos* de toda edad y sexo, con *169 testigos* en 122 viviendas censadas. En el municipio de Ubaté, veredas Centro del Llano, Sucunchoque, Palogordo, Tausavita, Guatancuy, La Patera, Suagá y Volcán, *2,232 vacunados* con *1,568 testigos* en 778 viviendas censadas. Municipio de Cucunubá, vereda Palacios, *97 vacunados, 50 testigos* en 46 viviendas. Municipio de Fúquene, vereda Nemogá, *627 vacunados, 105 testigos* en 123 casas. Municipio Lenguazaque, vereda Paicaguita, *69 vacunados, 10 testigos* en 11 viviendas. Municipio de Susa, vereda La Fragua, *342 vacunados, 228 testigos* en 74 viviendas.

Es decir, en toda la región están vacunadas 3,581 personas contra el tifo exantemático, con 2,140 testigos en 1,154 viviendas censadas. No ocurrieron incidentes de aplicación.

INSTITUTO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACIONES MEDICAS

CUADRO 1. RESUMEN ESTADISTICO DEL EXPERIMENTO DE VACUNACION CONTRA EL TIFO EXANTEMATICO EN TAUSA Y LOS VALLES DE UBATE

Municipio	Vereda	Censo de vivienda	Censo de habitantes	Adultes	Menores	Vacunados	Adultos	Menotos	Testigos
Tausa	Pueblo Viejo	54	214	127	87	126	60	66	88
,,	Pajarito	68	169	93	76	88	54	34	81
Ubaté	Centro del Llano	110	530	316	214	216	110	106	314
,,	Sucunchoque	65	392	234	158	255	144	111	137
,,	Palogordo	142	562	297	265	227	109	118	335
,,	Tausavita	41	243	140	103	130	74	56	113
,,	Guatancuv	112	585	326	259	462	246	216	123
,,	La Patera	65	340	182	158	109	52	57	231
,,	Suagá	141	662	377	285	583	319	264	79
,,	El Volcán	102	506	299	207	250	138	112	256
Cucunubá	Centro-Palacios	46	147	83	64	97	55	42	50
Fúquene	Nemogá	123	732	408	324	627	340	287	105
Lenguazaque	Paicagüita	11	79	52	27	69	45	24	10
Susa	La Fragua	74	570	192	378	342	99	243	228
		1.154	5.721	3.116	2.605	3.581	1.845	1.736	2.150

NOTA: Menores hasta 15 años inclusive.

CUADRO 2. RESUMEN ESTADISTICO DEL EXPERIMENTO DE VACUNACION CONTRA LA FIEBRE PETEQUIAL EN LA REGION DE TOBIA

Municipio	Vereda	Censo de vivienda	Censo de habitantes	Adultos	Menores	Vacunados	Adultos	Menores	Testigos
Villeta	Bagazal	42	240	143	97	153	106	47	87
Nimaima	Tobia Grande	50	308	186	122	177	126	51	131
,,	Cañadas	66	409	244	165	236	172	64	173
,,	San Miguel	22	145	89	56	85	59	26	60
,,	Loma Larga	19	96	56	40	53	35	18	43
,,	Chaguaní	35	216	125	91	140	85	55	76
La Peña	Los Pérez	39	212	111	101	126	75	51	86
,,	Cabuyal	74	473	216	257	310	158	152	163
,,	Minipí	78	488	223	265	296	142	154	192
Utica	La Montaña	23	110	63	56	78	51	27	41
		448	2.706	1.456	1.250	1.654	1.009	645	1.052

NOTA: Menores hasta 15 años inclusive.

Además, en el área urbana de Ubaté, especialmente en el personal allegado al hospital que atiende los pacientes de tifo exantemático, se vacunaron 204 personas.

Los cuadros y los croquis sintetizan los anteriores datos.

Tobia. 1,654 personas están vacunadas con tres dosis de 1 c.c. de vacuna contra la fiebre petequial, gran parte preparada con los propios virus de Tobia, en una población de 2,706 almas de los municipios de Nimaima, La Peña, Utica y Villeta, veredas de Tobiagrande, Cañadas, San Miguel, Lomalarga y Chaguaní de Nimaima; Los Pérez, Cabuyal y Minipí de La Peña; La Montaña de Utica y Bagazal de Villeta. El número de testigos es de 1,052 en 448 viviendas censadas. No se observaron reacciones locales ni generales apreciables.

El experimento de vacunación controlada funcionó normalmente en 1943 y por diversas circunstancias se paralizó sin completarse en 1944.

RESULTADOS

Para Ubaté se había planeado vacunar 5,000 personas con tres dosis y se llegó a 3,581. En Tobia se planearon 2,000 vacunaciones y se hicieron 1,654. Naturalmente, no se cuentan todos los vacunados sin control, fuera del experimento.

Se han revisado periódicamente las zonas vacunadas siguiendo el orden de croquis y tarjetas de censo y la última inspección acaban de hacerla inspectores conocedores del terreno. Las observaciones son las siguientes:

Vacuna contra la fiebre petequial. Resultados sobresalientes. Pruebas: Casa número 37, de la familia Sierra. Vereda Payandé. Municipio de Villeta. El 9 de agosto de 1944 llega el inspector a vacunar y rehusan la vacuna, Peregina, de setenta años; Rosario, de cuarenta; Lucila, de cinco años, y Lucio Alejandro, de treinta y cinco años. Solamente la aceptó Damiana, de cuarenta años. El 10 de junio próximo pasado enfermó Lucio Alejandro y murió de fiebre petequial el 18, según historia clínica firmada por los médicos de Villeta, doctores Niño y Bernal. (Anexo.)

El inspector J. B. G., quien reside en la zona endémica, recibió solamente dos dosis de vacuna. Enfermó siete meses después y curó de una fiebre benigna que los médicos reputaron petequial.* En los demás vacunados y testigos no hay novedad. Por las cercanías han ocurrido ocho casos, varios experimentalmente comprobados de fiebre petequial, con ocho defunciones.

En los valles de Ubaté: Las revisiones del 25 de los corrientes, informan:

En vacunados: en Susa ocurrió un caso de tifo leve en la niña I. C., vereda La Fragua, casa número 73, comprobado luego con la reacción de Weil-Felix (1/320).

En testigos: Ubaté, vereda Centro del Llano, tres casos: A. M., mujer, casa número 11. I. N., varón, casa número 8. C. G., varón, casa número 3, tifos com-

* Se está tratando de aclararlo con pruebas de laboratorio.

probados, terminados por curación. Vereda Sucunchoque, casa número 27, *testigo E. A., enfermo de tifo y murió.* Vereda Palogordo, enfermó y curó el testigo C. P. Vereda Suagá, casa número 11, enfermó y curó la testigo R. E. S. Municipio de Tausa, casa número 18, vereda Pueblo Viejo, testigo R. C. enfermó y curó.

En terrenos vecinos a las zonas censadas han ocurrido ocho casos en Susa y cuarenta en Ubaté, con una mortalidad de ocho personas, 19.5 %.

Resumen: de fiebre petequial ocurrió (si se confirma) un caso leve en un individuo incompletamente vacunado y uno mortal entre los testigos no vacunados. Vacunados, 1,654. Testigos, 1,052.

De tifo ha habido un caso leve en una niña vacunada y siete tifos graves, con una defunción entre los testigos. Todos están comprobados y marcados en los croquis. Vacunados, 3,581. Testigos, 2,140.

De manera que mi impresión personal es francamente optimista. Considero que la vacuna de Cox confiere eficiente inmunidad y es inofensiva y sencilla en su aplicación.

Opino que los virus han de ser homólogos, fundándome en el éxito de Tobia, donde la vacuna se ha preparado con virus de Tobia, en los buenos resultados de Bogotá y valles de Ubaté, donde predomina el tifo epidémico y las vacunas aplicadas son de virus epidémico, y en los resultados negativos de Pácora, donde el tifo, al parecer, es murino y la vacuna epidémica.

Resumo, así, mi concepto final: la vacuna de Cox contra la fiebre petequial y el tifo exantemático, inmuniza en elevadas proporciones contra virus homólogos y si no previene definitivamente, sí disminuye la agudeza de la enfermedad y libra de la muerte. Y por mi parte estimo que es cuanto puede pedirse a una vacuna, señor presidente y señores delegados.

SUMMARY

The vaccine. A distinct strain of spotted fever of Tobia isolated in 1940 and 1941 from blood of patients from human cadavers and from ticks was sent to the Rocky Mountain spotted Fever laboratory of Hamilton, Montana. Drs. Parker and Cox prepared groups of vaccines with the virus from Tobia and forwarded them with instructions for their use.

Preliminary Tests. Preliminary tests were made upon certain groups of individuals of San Juan de Dios Hospital which indicated that the utilization of this vaccine was harmless and without either local or general reaction. A series of preliminary tests were made in guinea pigs. As a result of this work it was concluded that the spotted fever vaccine in the guinea pigs confers a practically complete immunity against the spotted fever of Tobia and immunity against typhus. The vaccine against epidemic typhus did not provide immunity against spotted fever of Tobia.

Certain uncontrolled vaccination experiments were initiated in December of 1941 but more comprehensive studies with suitable controls were initiated subsequently and are outlined in the tables.

Plan of Work.

1. A census of towns and numeration of houses.
2. A plan of the zones.
3. Vaccination with three doses of 1 C. C. at weekly intervals of ½ the inhabitants of each house, leaving the other half without vaccination and with an attempt to form homologous groups of vaccinated and controls.
4. Anotation on census cards of personnel to be vaccinated and controls and the date of each inoculation.
5. Weekly visits of an inspector and fortnightly by a doctor to review the personnel under experimentation.
6. Organization of emergency hospitals in the population for the suspicious cases of typhus in vaccinated or controls.
7. Obtaining of clinical histories with laboratory tests.
8. Observation of vaccinated and controls during four years before making final report.

Valle de Ubaté. 2,500 meters altitude, total population of 50,000. Typhus is endemic according to complement fixation tests for at least the last 50 years. In recent years acute epidemic outbreaks have occurred. Actual clinical diagnosis has been made and the virus isolated from cases and human lice. In this population of 50,000 plans were made to vaccinate 5,000 and to use 5,000 as controls.

Tobia. Since 1941 a medical center has functioned to obtain epidemiological data, etc. Vaccination began in August 1943. 1,654 persons vaccinated against spotted fever and 1,052 controls in a total of 448 houses. 3 doses of 1 c.c. of vaccine used, prepared from local strain; neither local or general reaction.

Summary. Spotted fever occurred as a mild case in one incompletely vaccinated and a fatal case among the controls.

Typhus occurred as a mild case in a vaccinated child and seven severe cases with one death among the controls. Dr. Patiño Camargo's personal opinion is frankly optimistic and he considers that the Cox vaccine confers an efficient immunity, is harmless and simple in application.

In summary. The Cox vaccine, against spotted fever and exanthematic typhus immunizes in a high proportion against the homologous virus and if it does not prevent it, as least diminishes the severity of the disease and prevents mortality. For his part this is all that may be asked of a vaccine.

REPUBLICA DE COLOMBIA - MINISTERIO DE HIGIENE

INSTITUTO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACION MEDICA

SANIDAD RURAL DE CUNDINAMARCA

INVESTIGACIONES SOBRE VACUNACION CONTRA EL TIFO EXANTEMATICO

Vivienda N.º ..... Fecha .....

Nombre del Jefe de familia ..... Dirección ..... Tiempo de residencia .....

Lugar de nacimiento ..... Color ..... Residencias anteriores .....

CENSO DE LA VIVIENDA

N.o	NOMBRE	Edad	Sexo	Parentesco o relación	Profesión	Ha tenido tifo?	Fecha	N.o de la historia	VACUNACION				
									Material	Fecha	Fecha	Fecha	Reacción

Tipo de vivienda ..... Situación económica ..... N.º de habitaciones .....

Ectoparásitos, etc. humanos y animales: Cimex ..... Piojos ..... Pulgas ..... Otros .....

REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE TRABAJO, HIGIENE Y PREVISION SOCIAL

INSTITUTO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACIONES MEDICAS

SANIDAD RURAL DE CUNDINAMARCA

SERVICIO DE RICKETTSIASIS

HISTORIA CLINICA

Fecha _____ Caso N.º _____

Municipio _____ Localidad _____

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Residencia _____ Lugar de trabajo _____

Otras informaciones _____

Enfermó, fecha _____ Hora _____ Lugar _____

Falleció, fecha _____ Hora _____ Lugar _____

Fecha de restablecimiento _____

Imp. Departamental-1949

Días de enfermedad	En cama	Fiebre	Pulso	Calofrío	Cefalalgia	Raquialgia	Artralgia	Mialgia	Estupor	Delirio	Constipación o diarrea	Nauseas	Vomito	Congestión conjuntival	Fotofobia	Epixlasis	Albuminuria	Carácter de la erupción	Otros síntomas

Parásitos encontrados en el paciente _____

Inoculación de animales _____

Seroreacciones _____

Fijación de complemento _____

Otras investigaciones de Laboratorio: _____

Diagnóstico provisional _____

Diagnóstico definitivo _____

_____

Firma del Médico Investigador

HISTORIA DEL CASO

Lugar de nacimiento ..... Municipio ..... Dpto. .....

Localidad en que estuvo desde el nacimiento hasta una semana antes del principio de la enfermedad:

Relación detallada de los lugares en que estuvo durante la semana anterior al principio de la enfermedad.

Historia de las enfermedades anteriores:

Notas sobre la enfermedad actual:

IV--LISTA DE LAS PERSONAS QUE POSIBLEMENTE ESTUVIERON RELACIONADAS CON EL CASO

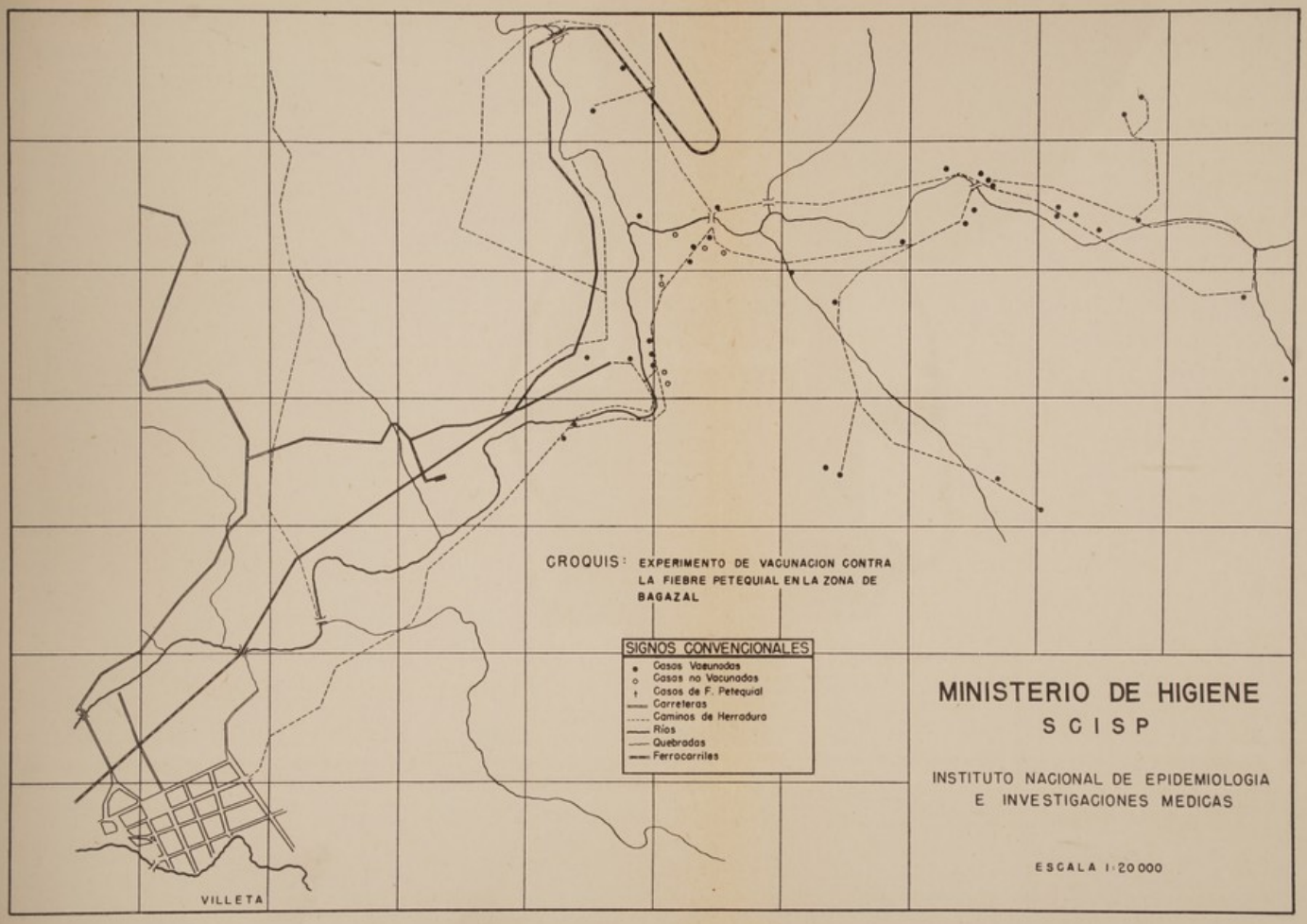
(a) Moradores de la misma casa:

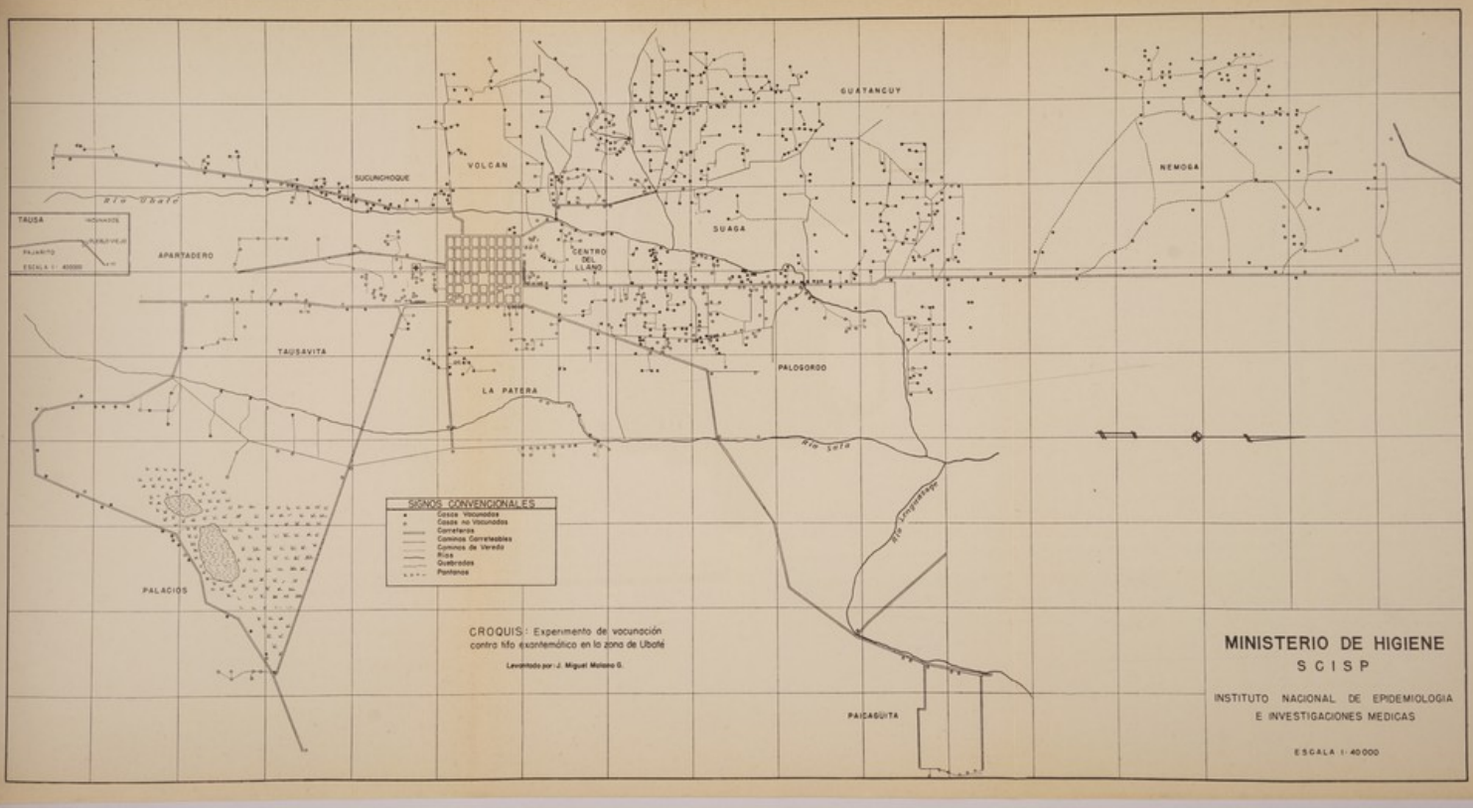
Dirección de la casa _____

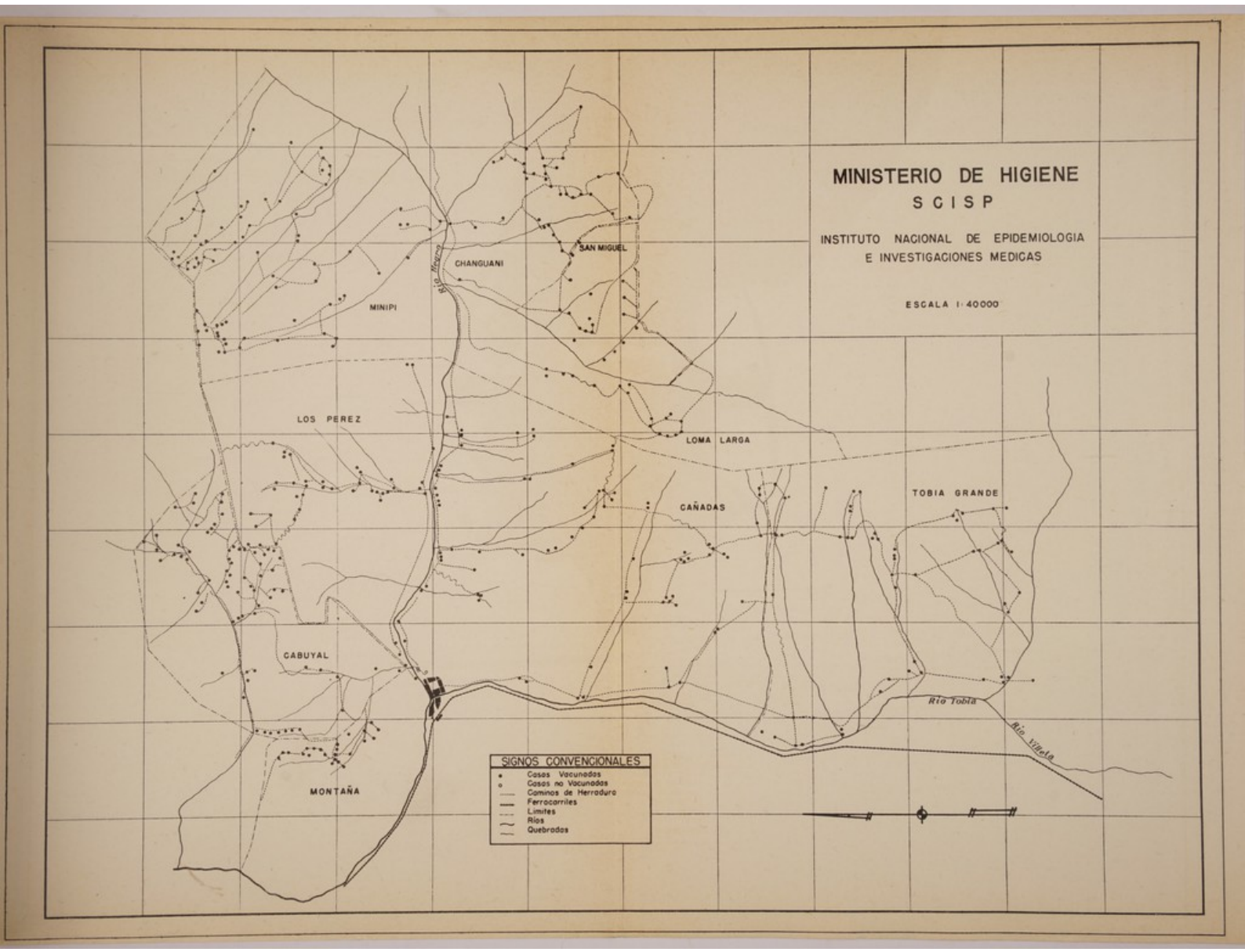
NOMBRE	Parentesco con el paciente	Edad	N.o de la Rel o caso	OBSERVACIONES

(b) Compañeros de trabajo; moradores en otras casas visitadas por el enfermo; otras personas posiblemente relacionadas con el caso:

NOMBRE	Edad	No. de la Rel o caso	Residencia	Observaciones sobre la relación con el caso principal


CROQUIS: EXPERIMENTO DE VACUNACION CONTRA LA FIEBRE PETEQUIAL EN LA ZONA DE BAGAZAL
SIGNOS CONVENCIONALES
Casos Vacunados
Casos no Vacunados
Casos de F. Petequial
Carreteras
Caminos de Herradura
Ríos
Quebradas
Ferrocarriles
MINISTERIO DE HIGIENE
S C I S P
INSTITUTO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACIONES MEDICAS
ESCALA 1:20 000
VILLETA


GUATANCUY
NEMOGA
VOLCAN
SUGUNCHOQUE
Rio Ubaté
TAUSA
APARTADERO
CENTRO DEL LLANO
SUAGA
TAUSAVITA
LA PATERA
PALOGORDO
Rio Sata
Rio Lengupá
PALACIOS
PAICAGUITA
SIGNOS CONVENCIONALES
Casos Vacunados
Casos no Vacunados
Carreteras
Caminos Carreteables
Caminos de Vereda
Rios
Quebradas
Pantanos
CROQUIS: Experimento de vacunación contra tifo exantemático en la zona de Ubaté
Levantado por: J. Miguel Molano G.
MINISTERIO DE HIGIENE
S C I S P
INSTITUTO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA E INVESTIGACIONES MEDICAS
ESCALA 1:40000


MINISTERIO DE HIGIENE
S C I S P
INSTITUTO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGIA
E INVESTIGACIONES MEDICAS
ESCALA 1:40000
SAN MIGUEL
CHANGUANI
Río Mayo
MINIPI
LOS PEREZ
LOMA LARGA
CAÑADAS
TOBIA GRANDE
CABUYAL
MONTAÑA
Río Tobia
Río Vilela
SIGNOS CONVENCIONALES
Casos Vacunados
Casos no Vacunados
Caminos de Herradura
Ferrocarriles
Limites
Ríos
Quebradas

LOCALIDAD

FECHA EN QUE ENFERMO

FECHA DE LA INVESTIGACION.

RELACION EPIDEMIOLOGA

Nombre del enfermo cuyo
caso motivó la investigación .....

Localidad ..... Municipio ..... Dpto. .....

I—MOTIVO DE LA INVESTIGACION

II—DESCRIPCION DE LA LOCALIDAD

III—ECTOPARASITOS DE HOMBRES Y ANIMALES Y OTROS POSIBLES VECTORES EXISTENTES EN LA LOCALIDAD.

ALGUNOS AGREGADOS AL ESTUDIO DEL TIFO

SAMUEL MORONES
Hospital General
MEXICO

Entre la sintomatología tan rica del tabardillo existen determinadas manifestaciones, como las neurológicas, respiratorias, musculares y cardiovasculares (particularmente las últimas), que al clínico le plantean conflictos de diversas índoles: diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

Decía que especialmente las alteraciones circulatorias, en virtud de que las observaciones a este respecto desde los autores clásicos hasta los contemporáneos discrepan en forma tal, que la unificación de criterio resulta punto menos que imposible.

Por ese motivo me propuse, en unión del doctor Manuel Vaquero, distinguido cardiólogo mexicano, hacer el estudio cardio-vascular de los enfermos de tifo, lo más minucioso posible, poniendo a contribución recursos clínicos, tensiométricos y electrocardiográficos. Incidentalmente y en transcurso de nuestro trabajo recogimos algunos datos que no miran a la patología del aparato circulatorio y que los consignamos porque nos parecen interesantes. Lo que pudimos realizar fué comunicado a la Academia Nacional de Medicina de México y me voy a permitir transcribirlo:

"Nos ha parecido interesante escribir una memoria preliminar acerca del electrocardiograma de los tifosos por dos razones: primera, porque las observaciones hechas discrepan ligeramente de las efectuadas por el doctor Garretón Silva, y segunda, por ser el tifo endémico en nuestro país y presentarse algunas veces en forma de epidemias relativamente serias, por lo que resulta de gran interés conocerlo en todos sus aspectos.

Por lo demás, presentamos este trabajo únicamente a título de memoria preliminar, ya que el número de casos estudiados es muy corto para llegar a conclusiones firmes y, por otra parte, porque las epidemias de tifo, por lo menos en nuestro país, son muy distintas año con año en lo referente a gravedad de las mismas y a localización de las lesiones, por lo cual, para poder llegar a obtener datos per-

manentes y seguros, se hace necesaria la observación prolongada, durante años, en el curso de varias epidemias de tifo.

Muchos autores se han consagrado al estudio electrocardiográfico de muy diferentes padecimientos infecciosos agudos. Videla, Rodríguez, Svaje, Audibert, Raybaud, Schwartz, Clerc, Levy, Veseel, Bearn, para no citar más que algunos, han emprendido este estudio en la fiebre tifoidea, difteria, escarlatina, etc., además de incontables autores que han revisado el capítulo de electrocardiografía en el curso del reumatismo poliarticular agudo. Los trastornos que casi todos ellos encuentran con mayor constancia, son los de arritmias de diversos tipos, modificaciones del espacio P–R y anomalías de la onda T.

Por lo que se refiere al estudio del electrocardiograma en el tifo exantemático, en el extranjero existen algunos estudios de Danielopolu y el trabajo de Garretón Silva, Herve y Del Solar, en que, con gran minuciosidad y buen criterio, estudian ochenta y cuatro casos de tifo exantemático, algunos de ellos completados con estudio necrópsico y concluyen que en la casi totalidad se encuentran modificaciones electrocardiográficas variables.

En México, bajo la dirección de los doctores Morones y Guevara Rojas, se hicieron las observaciones anotadas en la tesis de Rodarte.

El aprovechado para el presente trabajo corresponde a enfermos del brote endemo-epidémico del año de 1936. Hacemos esta anotación por la razón ya dicha, de que periódicamente suelen haber grandes cambios en el aspecto clínico y, por consiguiente, en la predilección somática del tabardillo. Nos ha tocado comprobar esto en los tres años que hemos estudiado detenidamente los enfermos internados en el pabellón número 28 del Hospital General de la ciudad de México. Además, se puede corroborar esa idea leyendo cuidadosamente el Boletín de la Comisión Central para el Estudio del Tabardillo en México, en el que están consignadas las magníficas observaciones de los eminentes médicos que formaron la citada comisión. Puede decirse que a través de los años en que trabajaron, agotaron totalmente la descripción de los síntomas del tabardillo mexicano y que posteriormente no se ha señalado algo nuevo al respecto. Y justamente, el hecho de que en distintas épocas fueran haciendo hincapié en las diversas formas clínicas del padecimiento, es lo que nos apoya para no precipitar conceptos que se deriven de un estudio esporádico como el nuestro.

En el transcurso de dicha epidemia predominaron las formas nerviosas del tabardillo: de localización encefálica y meninges, de preferencia. Es importante señalar que no hubo un solo caso de gangrena seca de los miembros ni tampoco del pabellón de la oreja o de las alas de la nariz, ni escaras por decúbito; de manera casi constante se anotaron hipoacusias o sorderas completas, anosmia y pérdida del gusto, aunque todos estos trastornos de la sensibilidad especial fueron temporales. En cambio, varios de nuestros pacientes, en la etapa final de la enfermedad

desarrollaron hiperpirexias sobre 41 grados, rígidas a la medicación febrífuga (balneoterapia, piramidón, criogenina, aspirina, etc.) y todos ellos fallecieron. El doctor Morones hace mucho tiempo ha insistido en la valía pronóstica de las temperaturas inusitadamente elevadas; tiene la opinión de que si ellas suben más allá de lo habitual y no ceden a la medicación antitérmica, el pronóstico se ensombrece sobremanera y el caso es letal de necesidad. Esa situación cabe perfectamente, dentro del criterio anatomo-patológico que del tifo se tiene, al recordar que la enfermedad lesiona al localizarse en el sistema nervioso central, fundamentalmente el hipo-tálamo y el piso del cuarto ventrículo. La afección de los centros termo-reguladores explicaría fácilmente el desorden en las manifestaciones febriles. En los años subsecuentes (1937 y 1938) se notó un claro predominio de las formas musculares: degeneración albuminoidea precoz (signo de Danielopolu fuertemente positivo) de las masas musculares de los miembros, dolor intenso de los rectos anteriores del vientre hasta simular cuadros de peritonismo, rigidez de la nuca por mialgias atroces y finalmente, en los días precríticos, estados de tétanos imperfecto de la casi totalidad de los músculos de los miembros y del tórax; esta última miopatía dificulta en ocasiones el dinamismo torácico y facilita las congestiones pulmonares y las complicaciones bronco-alveolares tan referidas en los días finales de la enfermedad. A este propósito, también el doctor Morones ha insistido en la necesidad de aislar un síndrome de sufrimiento muscular como cuadro muy visto durante la fase terminal del tabardillo y desde luego independiente de las lesiones neurológicas. Se respalda en las observaciones clínicas repetidas en ese sentido y en las referencias histo-patológicas de Fraenkel, en las que se describen claramente las lesiones que la rickettsia produce en los músculos esqueléticos, independientemente de la participación que pueda tener el sistema nervioso como tejido lesionado. Ese distingo tiene importancia fundamentalmente pronóstica: no se le espera el mismo futuro al enfermo que pasa por un ataque de miopatía tifosa que aquel que pasa por una localización esencialmente neurológica. La participación muscular es llevadera con una forma tolerable del tabardillo; cuando se involucra el sistema nervioso en general se puede hablar con seguridad de una modalidad grave de la enfermedad.

En ocasiones, el estado convulsivo por las contracciones musculares hace imposible un registro electrocardiográfico correcto y por ese motivo se han desechado un buen número de observaciones, ya que ni aplicando inyecciones de morfina se logra quietud del paciente, tan indispensable para la obtención de un buen trazo.

Ya se ve, pues, que nos sobran razones para darle a este trabajo la categoría de memoria preliminar y nos proponemos insistir sobre el mismo objetivo durante el tiempo que tengamos oportunidad de atender tifosos, a fin de recolectar mayor número de casos y obtener trazos en distintos brotes endemo-epidémicos, con el objeto de que las posibles conclusiones estén mejor cimentadas.

Las modificaciones clínicas del aparato cardio-vascular en el tifo son varias: Primera. Taquicardia: lo común es que se desarrolle proporcionada con la fiebre; la taquicardia relativa en la que muchos autores insisten y consideran como elemento valiosísimo para el diagnóstico diferencial, no la hemos encontrado, excepto en aquellos casos en que se puede fundar el diagnóstico de miocarditis; pero entonces no se debe decir que el aumento excesivo en el número de pulsaciones corresponda al tifo simplemente, sino al tabardillo complicado de miocarditis, ya que los enfermos sin complicaciones cardíacas conservan correcta la proporción entre pulso y temperatura.

Segunda. Apagamiento de los tonos cardíacos: son constantes, pero desde luego como manifestación de cardiopatía. En ocasiones el apagamiento es tal, que equivale a la no percepción de los tonos. Este hecho no tiene, como se ha pretendido, un valor pronóstico fatal. Hemos visto retroceder la intensidad del fenómeno y salvarse los enfermos, y, al contrario, pacientes que mueren con los tonos cardíacos discretamente apagados.

Tercera. El ritmo pendular es muy frecuente de oírse como síntoma de la miocarditis tifosa; puede decirse que es tan común observarlo como el apagamiento de los tonos, aunque tampoco de él se puede desprender un pronóstico forzosamente letal, como han insistido algunos.

Cuarto. Modificaciones de la tensión arterial: son de distinta índole, según la etapa del tifo. Durante los primeros 4 ó 5 días de la enfermedad, es casi constante encontrar las tensiones normales y frecuentemente elevadas; sobre esta hipertensión del primer septenario, ha insistido el doctor Morones y le da cierto valor para inclinar el diagnóstico diferencial hacia el tifo, cuando se plantean problemas de distingo con enfermedades clínicamente semejantes con el tabardillo, como la tifoidea, paratifoidea, melitococcias, sarampión, etc., ya que todas estas entidades patológicas abaten en forma clara las tensiones desde el período de invasión. La hipertensión es diastólica y sistólica; cuando más de dieciséis a diecisiete la máxima y de nueve a diez la mínima; parece contribuir a la producción de la cefalea propia del estado tifoso, ya que dicha molestia se mejora notablemente cuando se administran hipotensores. Como la elevación de las tensiones se ha observado en una mayoría notoria de los enfermos, no se puede referir a padecimientos anteriores, máxime que pasado el tabardillo, la hipertensión desaparece. Trousseau es el único de los autores clásicos que habló de este fenómeno señalando el pulso saltón de los tíficos cuando desarrollan la primera semana del proceso morboso. El doctor Morones piensa que es una manifestación de distonía neurovascular originada en la gran agresión de que son víctimas los elementos vasculares arteriales en la fase inicial del padecimiento.

Para los finales del primer septenario y todo el segundo, la hipotensión es la regla; es de distinta intensidad, según el estado de miocardio; dicha baja tensio-

nal se efectúa aún en ausencia de complicaciones cardíacas; pero cuando éstas se presentan, las presiones varían según el estado funcional del miocardio, su capacidad de reacción a la terapeútica empleada y, sobre todo, conforme el tipo de medicación utilizada.

Por lo que se refiere a los datos electrocardiográficos obtenidos en el estudio de treinta y seis casos, anotamos lo siguiente: se encuentran alteraciones electrocardiográficas en cualquiera de las derivaciones y correspondientes a cualquiera de los accidentes propios de trazo en veintiocho casos de los treinta y seis; en cambio, no se ve absolutamente ninguna alteración en la forma de trazo en ocho casos. En algunos de ellos aun la taquicardia apenas si se observa, es decir, que en el 22 por ciento no existen modificaciones eléctricas apreciables y, en cambio, se presentan en el setenta y ocho por ciento.

De los veintiocho casos en que hay modificaciones, anotamos alteraciones de la onda P en ocho, es decir, en el 28.5 por ciento. En general, esas alteraciones han consistido en el aumento de voltaje frecuentemente y en raros casos disminución del mismo. Esas modificaciones se marcan sobre todo en D I y D II. En un caso encontramos desaparición de P y pequeños colgajos de flutter auricular, y en otro, inversión franca de la onda P en D I y D II.

Por lo que mira a las modificaciones del espacio PR, son a nuestro modo de ver, mucho menos frecuentes de lo que las encuentra en su trabajo el doctor Garretón Silva. Hallamos únicamente el espacio PR alargado ligeramente en nueve trazos, es decir, en el 26.6 por ciento, alargamiento que en general oscila de veinte a veinticuatro centésimos de segundo, a pesar de la taquicardia existente en todos los casos. Debemos decir a este respecto que el alargamiento máximo de PR encontrado, ha sido el citado de veinticuatro centésimos de segundo y que en ninguno de los casos observados hemos encontrado alargamiento mayor ni bloqueo. Por otra parte, en ninguno de los otros se verificaron alargamientos mayores de 0.20.

Se registran alteraciones del complejo QRS en siete enfermos, es decir, en el veinticinco por ciento. Generalmente se trata de modificaciones mínimas consistentes en la presencia de muescas, en dos casos; aplastamiento de los accidentes en cuatro pacientes; y ensanchamiento de la base de R o S que dan una duración mayor de la normal, en tres casos; sin llegar nunca este ensanchamiento de QRS a cifras mayores de once centésimos de segundo.

La alteración más frecuentemente encontrada consiste en las modificaciones observadas del espacio ST. Registramos desnivel de ST en trece de los dieciocho casos observados, es decir, en el 46.4 por ciento, desnivel que en la mayoría de las veces es positivo y aislado y que solamente en algunos de ellos, cuatro, se acompaña de modificaciones francas de la onda T, encontrando solamente en dos de ellos imagen coronaria.

En el caso 4, con inversión de T en D I y desnivel positivo de ST, no fué

posible tomar electrocardiograma final de control por haber muerto el enfermo de que se trata, y no teniendo ningún trazo normal anterior, lo presentamos con la posible reserva de que se hubiera tratado de enfermo que ya presentara trastornos coronarios anteriores al tifo mismo, ya que era un individuo de cuarenta y cinco años de edad, aunque clínicamente no se identificó ningún padecimiento apreciable anterior.

En lo referente a las modificaciones encontradas en la onda T, podemos observarlas en ocho casos de los estudiados, que corresponden a un 28.5 por ciento. Consistieron en inversión de la onda en dos enfermos y aplastamiento de la misma en seis, pero en ninguno de ellos se vió la exageración de T, que se ha señalado como muy frecuente en el curso de algunos otros padecimientos infecciosos agudos.

Por último, en lo que se refiere a los trastornos del ritmo, hallamos muy pocos en relación a los referidos por Garretón Silva; únicamente en un paciente, algunos colgajos de flutter auricular, no constante y en extrasistolia ventricular muy discreta.

CONSIDERACIONES

De todo lo anteriormente asentado, salta a la vista la frecuencia relativa de las modificaciones del espacio ST sobre todas las otras alteraciones del electrocardiograma en el tifo, lo que está completamente de acuerdo tanto con el estudio hecho por el doctor Garretón Silva, como con los conocimientos que se tienen actualmente de la anatomía patológica del tabardillo; es decir, como la predilección que el padecimiento tiene para localizarse en las arteriolas y en el caso que nos ocupa, preferentemente en las ramificaciones de las arterias coronarias. Podemos observar también las pocas modificaciones registradas en el espacio PR, lo que significa que la conductibilidad aurículo ventricular casi no se altera, contrastando este último dato con lo referido por Garretón Silva, quien insiste en su presencia sobre todo a partir del séptimo día o en los alrededores del mismo. Debemos hacer notar que en la mayoría de los enfermos, el electrocardiograma tomado en el curso del padecimiento lo fué justamente en ese día y a pesar de ello no verificamos, como ya se dijo, sino en algunos casos, alteraciones mínimas del espacio PR, que solamente en un caso llegaron a veinticuatro centésimos de segundo. Por otra parte, tomando en block todas las modificaciones del complejo ventricular QRST, pudimos encontrar que en diecisiete casos de los veintiocho en que se presentaron alteraciones eléctricas, existían dichas modificaciones, es decir, en el sesenta por ciento, contrastando esta cifra con el ochenta por ciento que registró Garretón Silva al hacer el estudio de que ya hemos hecho mención.

También es conveniente hacer notar la poca frecuencia con que nosotros apuntamos las arritmias en nuestros pacientes; en cambio, el autor tantas veces citado las señala en un 31 por ciento.

No se nos oculta que muchas de las diferencias de porcentajes entre este trabajo y el del doctor Garretón Silva, sean debidas a la posibilidad de haber utilizado nosotros enfermos durante el curso de una epidemia benigna o con localización somática distinta, ya que sabemos perfectamente la variabilidad enorme que existe entre las diversas epidemias de tifo, tanto en lo referente a gravedad como apetitos orgánicos del virus. Es precisamente por esta causa que no nos atrevemos a asentar conclusiones definitivas antes de haber comprobado estos datos en el curso de epidemias que tengan otros caracteres.

La posibilidad de que estas variantes clínicas se presenten en las diversas epidemias, la diferencia de agresión a ciertos órganos y aun las manifestaciones tan variadas que preceden a la muerte de los atabardillados, encuentran una fácil explicación en substractum anatomapatológico del tifo, que fundamentalmente se ve en las arterias finas y consiste en la presencia de focos peculiares, nodulares o en forma de revestimiento cilíndrico, con necrosis hialina de la túnica íntima y procesos proliferativos de la adventicia. Las alteraciones citadas constituyen el llamado nódulo de Fraenkel y han sido encontradas en todos los vasos de la economía, excepto los del pulmón. Cellen ha descrito especialmente los nódulos perioarteriales del cerebro, los de los plexos corioideos de los ventrículos cerebrales; también estudió minuciosamente los de la pía madre, aracnoides y grandes troncos nerviosos. Fraenkel encontró las lesiones nodulares primero en las petequias y después en el miocardio, hígado y bazo. Posteriormente otros investigadores los han visto en los riñones, ganglios linfáticos y suprarrenales.

Ya se nota que existe un perfecto acuerdo entre la anatomopatología del tifo y su diversidad de formas clínicas; cerebral, meningea, neurítica, etc., y que no debe sorprender el hecho de que los accidentes que determinan la muerte puedan variar de un enfermo a otro y en las distintas epidemias: complicaciones cardiovasculares, alteraciones de la troficidad, hemopatías, ataque profundo del músculo liso, etc. Por lo que se puede referir al aparato circulatorio, y vistos los datos y consideraciones que nos hemos permitido referir y apoyándonos en los últimos conocimientos que sobre histopatología del corazón del atabardillado ha suministrado la escuela moderna norteamericana, en la que se señala claramente que la fibra del miocardio no es atacada por las rickettsias, sino únicamente los espacios intersticiales, podemos opinar en el sentido de que el músculo cardíaco no sufre por estímulos intrínsecos de tipo infectivo, sino a consecuencia de las grandes alteraciones de la presión arterial que tantas oscilaciones desarrolla y que parece revestir el tipo de distonia neurovascular, también el trabajo del miocardio tendrá que ser alterado por la influencia que sobre él tengan los sufrimientos del aparato respiratorio y particularmente la participación del piso del cuarto ventrículo y centro hipo-talámico tan fielmente afectados por el gran proceso vascular que substancialmente es lo que más impresiona de la histopatología del tifo exante-

mático. Existe, pues, una relación perfecta entre el acaecer clínico y el estudio de los tejidos enfermos; pensamos que la conducta ideal del que hurga en la sintomatología de las enfermedades más diversas, debe de ser el encontrar un respaldo absoluto para los conocimientos de histopatología de que se dispongan y tratar de establecer un nexo bien definido entre esos distintos factores a fin de lograr una liga anatomo-clínica bien clara y cordial.

CONCLUSIONES

Podemos concluir de este trabajo, a título provisional, que:

Primero. Las alteraciones electrocardiográficas en el tifo son frecuentes sin ser constantes.

Segundo. De todas las alteraciones que presenta el electrocardiograma de los tifosos, las más frecuentes son las modificaciones del espacio ST y de la onda T.

Tercero. Por el estudio de los casos revisados anteriormente, no se puede concluir el que el electrocardiograma tenga un valor diagnóstico o pronóstico seguro en el tifo exantemático.

SUMMARY

1. The alterations which are found in the electrocardiogram taken to exanthematic typhus patients are frequent but not constant.

2. From the alterations observed in the electrocardiographic markings of these patients, the most frequent are those that modify the space ST and the wave T.

3. The modifications to the electrocardiographic markings previously mentioned have neither diagnostic nor pronostic value in this disease.

THE PATHOLOGY OF THE RICKETTSIAL DISEASES

ARTHUR C. ALLEN AND SOPHIE SPITZ
Army Institute of Pathology, Army Medical Museum
UNITED STATES

Although not a single death from classic, louse-borne typhus has occurred among our armed forces, the situation is altogether different with regard to scrub typhus (tsutsugamushi disease). The successful application of the type of vaccine and insecticide which were used with such incredible effectiveness in connection with louse-borne typhus has not yet been achieved for scrub typhus. It is still a matter of considerable importance to learn what we can about every aspect of this disease, including its pathology. Toward that end, we have had the opportunity, at the Army Institute of Pathology, to study the autopsy material from over 300 cases of scrub typhus and to compare those findings with the changes observed in other rickettsial diseases. It was our aim principally to determine if the histologic changes were of such constancy as to permit a histologic definition of the various rickettsioses, and to determine if there were any leads that would permit us to know how the rickettsiae actually produced their damage to tissues.

ESCHAR

The eschar is the cutaneous lesion which occurs at the site attacked by the larvael mite (Trombicula akamushi, deliensis, fletcheri). Clinically, the lesion begins as a macule, quickly develops into a papule, the surface of which becomes necrotic, forming an eschar (Fig. 1, 3). The necrotic portion subsequently sloughs, leaving an ulcer which later becomes scarred. This process takes place in about 4 to 5 weeks. The eschar varies in diameter from several millimeters to a centimeter and one-half. Occasionally, it may pass entirely unnoticed.

Histologically, the eschar consists of a superficial necrotic mass of tissue ex-

* Detailed presentation of this material by the authors appeared in "A Comparative Study of the Pathology of Scrub Typhus (Tsutsugamushi Disease) and other Rickettsial Diseases". American Jour. Path. 21:603-681, 1945.

tensively infiltrated with polymorphonuclear leukocytes (Fig. 3). Beneath this zone, there are collections of mononuclear cells including lymphocytes, plasma cells and histiocytes about the appendages and blood vessels. Deep in the corium and in the subcutaneous tissue, veins may be observed showing subendothelial edema and infiltration with the various mononuclear cells.

There are several pathogenetic problems associated with the eschar. In the first place, it is known that an eschar is generally absent in the native Malayan with rural or tropical typhus, the equivalent of scrub typhus. The reason for this feature is not clear. It is known that experimentally, a lesion resembling an eschar may be produced by the intradermal injection of rickettsiae of tsutsugamushi disease but that no local lesion occurs following the introduction of these organisms into subcutaneous tissue although the generalized disease is established. On this basis, it has been suggested by some observers, that perhaps the mite injects the rickettsiae at a deeper level in the Malayan. However, this notion is not reconciled with the fact that the thickness of the average epidermis and dermis exceeds in lenght the actual distance which the tiny proboscis of the mite could be expected to penetrate. A more likely explanation of the absence of the eschar in this particular form of typhus, lies in the variation of cutaneous immunity in different people. Dermatologists know well that various persons react in markedly different degrees to the bites of arthropods. It is conceivable that altered tissue reactivity in the skin may account for the resistance to eschar formation. Possibly more information on this subject may become available through the application of Castañeda's skin test for the demonstration of rickettsial allergy. Another pathogenetic problem is whether or not the eschar is produced by the venom of the mite, the rickettsiae, or both venom and organisms. The histologic evidence suggests that the lesion is provoked by the combined effects of venom and rickettsiae. It is of interest that very often attempts have been made to abort the disease by excising an eschar. There is no evidence that such therapy is of any avail. It would be of importance to know, however, how soon rickettsiae injected into the skin reach regional lymph nodes and the general circulation. If the situation is at all analogous to the speed of dissemination of small-pox virus, for example, it is to be anticipated that the organisms would reach the regional lymph nodes within less than an hour.

RASH

It has been stated that the severity of the rash in the rickettsioses parallels the severity of the disease. While it is true that a patient with a severe rash is very likely to have a fatal disease, this parallel must be qualified in two important respects. In the first place, many patients with mild rashes due to scrub typhus, have a fatal termination. In the second place, patients with fièvre boutonneuse

present a relatively severe rash, both clinically and histologically, and yet, this disease is fatal in few instances.

Histologically, the macule of scrub typhus is characterized by hyperemia of the papillae and adjacent corium, and the presence of "typhus nodules" in this part of the dermis. The typhus nodule consists of lymphocytes, plasma cells, histiocytes and occasional mast cells, gathered concentrically or eccentrically usually about capillaries or arterioles. Often the blood vessel shows evidence of swelling and hyperchromasia of the endothelium, fibrinoid alteration of a portion of its wall, partial and complete thrombosis, and karyorrhexis of some of its ideogenous cells or of the inflammatory cells (Fig. 4). This combination of histologic findings is for practical intents and purposes a lesion specific for the rickettsial diseases. However, it is to be pointed out that mononuclear collections of cells about vessels in the upper corium —even vessels with swollen endothelium— is a phenomenon common to many dermatoses. Therefore in absence of the degenerative ative changes mentioned, the lesion loses its specificity.

LUNGS

One of the more troublesome symptoms in patients with scrub typhus is their cough, which is due largely to a frequent complication of interstitial pneumonitis. This pneumonitis. is characterized by mononuclear cell infiltration of the alveolar septa, the alveolar spaces, and the bronchiolar wall as well by hyaline fibrinous bands which run the septa (Fig. 6). The bronchioles often contain mucus, purulent exudate and bacteria but no bacteria are found within the alveoli and septa. The septa are often lined by cells which resemble epithelium but which may actually represent histiocytes. Some of these cells are large and hyperchromatic and are strongly reminiscent of the corresponding septal cells which harbor the organisms of toxoplasmosis (Fig. 7). Because of the precarious possibility that these cells in the lungs of scrub typhus may harbor rickettsiae, it is hoped that attempts will be made to isolate the organisms from sputum. This interstitial or rickettsial pneumonitis is histologically indistinguishable from that observed in "atypical" or viral pneumonia, toxoplasmosis, Q fever, and in association with rheumatic fever as well as sensitivity to sulfonamides. The association with sensitivity to sulfonamides suggests that perhaps there is a factor, possibly an allergen common to each of these various etiologic agents.

Interstitial penumonitis is found also in classic, old world typhus and in Rocky Mountain spotted fever, but it occurs uncommonly and in mild form.

HEART

Much has been written from the clinical standpoint as to the degree, if any, of cardiac failure in scrub typhus. The question has been prompted chiefly be-

cause of the striking interstitial myocarditis that occurs in scrub typhus, louse-borne typhus, and Rocky Mountain spotted fever and with a severity corresponding in descending order to the diseases just mentioned. Although congestive failure in rickettsial diseases is uncommon, minor transient electrocardiographic changes occur as does other suggestive evidence of myocardial damage in the form of gallop rhythm, split sounds, muffled sounds, etc. The myocarditis is essentially an interstitial reaction of mononuclear cells including, lymphocytes, plasma cells, basophilic and acidophilic histiocytes, Anitschkow myocytes and infrequently a scattering of polymorphonuclear and eosinophilic leukocytes (Fig. 8). The myocardial fibers do not appear damaged on immediate examination, but on further study, under higher magnification there is detectable distinct fragmentation of fibers, especially in regions of inflammation. We cannot dismiss this change as a post-mortem alteration and we are concerned as to how such hearts heal. To conclude from the fact that there is no clinical evidence of myocardial damage in those who survive the disease, that therefore the heart becomes histologically restituted, is to fail to recall that focal scarring and inflammation may exist in the hearth without being clinically demonstrable.

There are several other findings of interest in the hearth in each of the rickettioses. The often dense infiltration of the mural endocardium by mononuclear cells is a common observation (Fig. 9). This is the same type of reaction that is seen in patients who die with serum sickness, as, for example, after the administration of anti-pneumococcus serum. Similar changes are produced in allergic animals. Additional evidence for a hypersensitivity factor in the production of the myocardial lesions includes the presence of fibrinoid degeneration of interstitial collagen, of the type seen in acute disseminated lupus erythematosus. The frequent abundance of Anitschkow myocytes suggests, too, the response to a toxin or allergen, as in rheumatic myocarditis, rather than to the direct local action of rickettsiae.

LYMPH NODES AND SPLEEN

The lymph nodes in each of the rickettsioses are generally enlarged due to marked "sinus catarrh" that is, due to hyperplasia characterized chiefly by distention of the sinusoids with various macrophages. In scrub typhus the lymph nodes, particularly the nodes regional to the eschar, are often partially necrotic (Fig. 5). A similar type of necrosis is found in the spleen, not only in scrub typhus, but in the other rickettsial diseases. These areas of necrosis may superficially suggest an infarct but occluded appertaining vessels are not found. It is therefore concluded that they are caused by the direct action of rickettsiae or by the action of rickettsial toxins or allergens. The ability to reproduce such lesions by the use of allergens points to the latter explanation. Moreover, the predominant cell in the

spleen in each of these diseases is the basophilic histiocyte. This cell is identical with the cell commonly referred to as the "acute splenic tumor cell" considered by Rich, on convincing evidence, to be a lymphoblast. Certainly there seems strong reason to believe the cell belongs to the lymphocytic series. Of considerable pertinence is the fact that Rich has been able to provoke the proliferation of these cells in the spleen of experimental animals through a response to hypersensitivity by the repeated injection of foreign protein. Of further interest is the presence of these same cells and other transition forms in every organ that is the seat of inflammation in the typhus fevers.

LIVER

The chief interest in the liver is the occurrence of a few small foci of necrosis in the parenchyma. This finding is of concern because, principally on the basis of this evidence, the hypoproteinemia which frequently occurs in the rickettsioses has been attributed to hepatic dysfunction. It is possible, of course, that dysfunction of an organ may not be reflected in histologic changes, but to attribute the derangement of a specific function of the liver to a few isolated foci of necrosis, placed in no particulary strategic position, is to fail to quantitate the ratio of normal to diseased tissue.

KIDNEY

There is considerable disparity in the interpretation of the glomerular changes. In about 30 per cent of the cases of scrub typhus, 50 per cent of those of Rocky Mountain spotted fever, and 75 per cent of the louse-borne cases, we find evidence of early acute diffuse glomerulonephritis. The criteria for the diagnosis are standard and include: (1) hyperplasia, hyperchromasia and swelling of chiefly the endothelial cells, and (2) relative ischemia of glomeruli (Fig. 10, 11). In addition, the focal interstitial nephritis and tubular damage that often accompany glomerulonephritis are present. This high incidence of early glomerulonephritis is in harmony with the evidence of renal dysfunction in the fatal cases. The situation is comparable to that which exists in many instances of severe sepsis. Of additional interest, is the mechanism of the glomerulonephritis. Just as the glomerulonephritis which follows scarlet fever is attributed not to the direct localization of the hemolytic streptococci in the glomeruli but, generally, to allergens derived, at least in part, from these bacteria, so in the typhus fevers, a similar pathogenesis appears to be involved.

BRAIN

The most distressing symptoms suffered by patients with rickettsial diseases are those referable to the meningitis and encephalitis, both of which are very com-

monly present in fatal cases. The meningitis consists usually of a leptomeningeal infiltration of the same type of mononuclear cells that exists in the other organs. The meningeal infiltration tends to be slight, as a rule, but, occasionally in scrub typhus it is very marked. The changes in the parenchyma consists of (1) the "typhus nodules", (2) perivascular mononuclear cell infiltration, (3) isolated neuronophagia and satellitosis, and (4) sparse, small hemorrhages. There is no correlation between the degree of meningitis and encephalitis. The principal feature of the encephalitis is the "typhus nodule" which consists, in scrub typhus, of a collection of about 15 to 35 mononuclear cells (glial cells, lymphocytes, histiocytes), in a single plane centered about a capillary (Fig. 14). The capillary usually can not be seen in routine sections but is easily demonstrable in sections stained with silver (Fig. 15). The nodule of louse-borne typhus, on the average is about one and a half times as large as that of scrub typus, is seen more frequently. The distribution of the nodules in these two diseases is essentially similar, the outstanding feature being their selectivity for the gray matter. The encephalitic nodule of Rocky Mountain spotted fever differs from that of scrub typhus and louse-borne typhus, in that (1) it is practically confined to the white matter, (2) it is usually larger, characterized by far greater evidence of destruction and is often referred to actually as a "microinfarct", and (3) the appertaining vessels are of greater calibre and show obvious, severe evidence of damage even in routine section (Fig. 16). Possibly the greater size of the vessel involved may be essential factor in the difference of distribution of these nodules in the three rickettsioses. If the pattern of these lesions were to be compared histologically with those of other diseases, the lesions of scrub and louse-borne typhus would be grouped with Chagas' disease, whereas those of Rocky Mountain spotted fever would be linked with the encephalitic "granuloma" of malaria. Concerning the pathogenesis of the typhus nodules, it appears more likely, in view of their association often with damaged vessels, particularly in epidemic typhus and in spotted fever, that here, at least, the direct action of rickettsia may be playing the responsible role.

ADRENAL

Clinically perhaps, the most alarming feature in the course of the rickettsial diseases is the occurrence of peripheral circulatory collapse. The shock is accompanied by hypotension, low blood volume, low blood chlorides and sodium, azotemia (blood potassium not known). This combination of findings, leading to and accompanying peripheral circulatory collapse, has, with insufficient histologic evidence, been attributed to the damage of blood vessels by rickettsiae. However, these findings are compatible with adrenal insufficiency, and to be sure, histologic evidence of degeneration of adrenal cortical cells is found in many cases

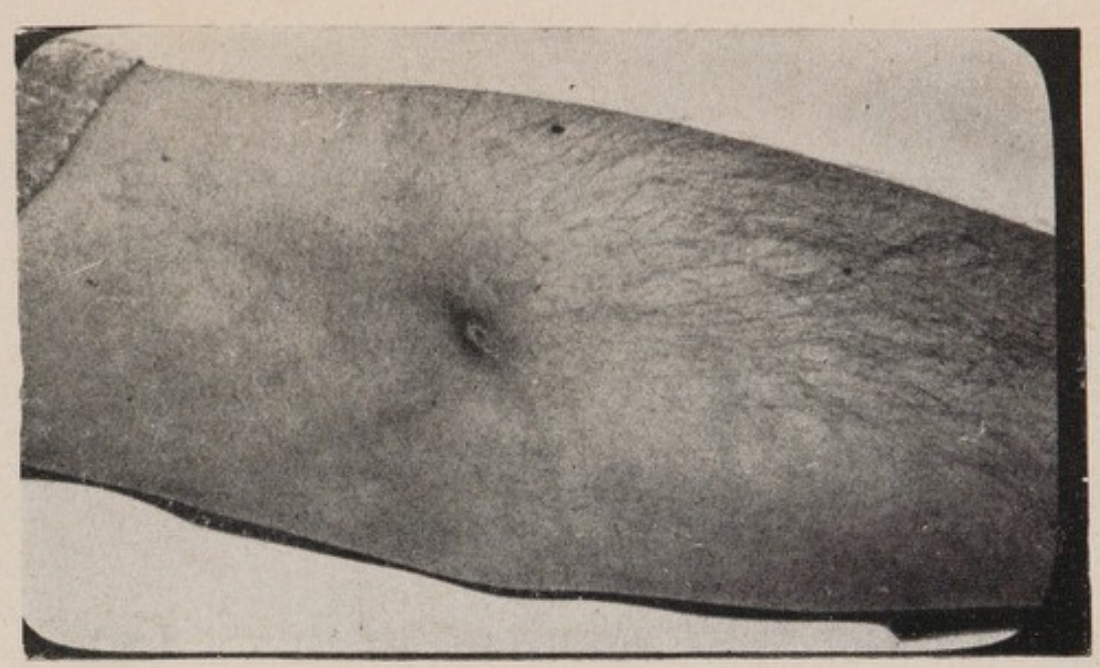


Fig. 1. Eschar of scrub typhus. File N° A 4430.

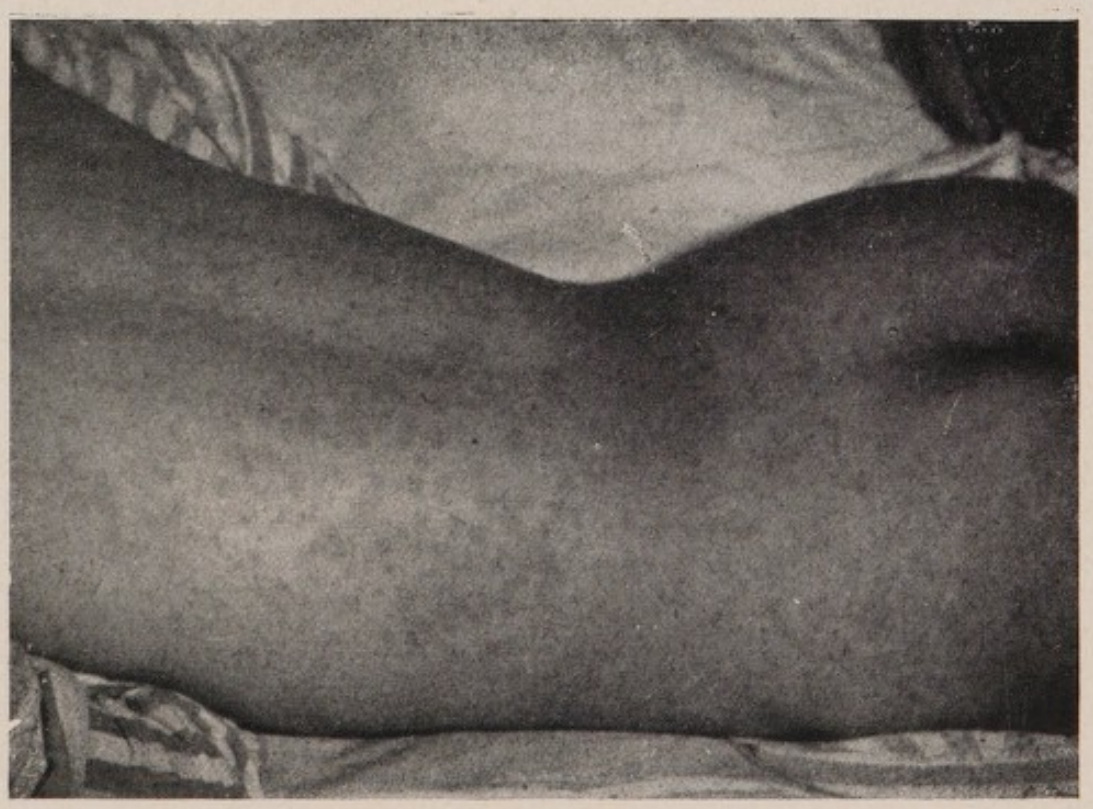


Fig. 2. Rush of scrub typhus. File N° A 4433.

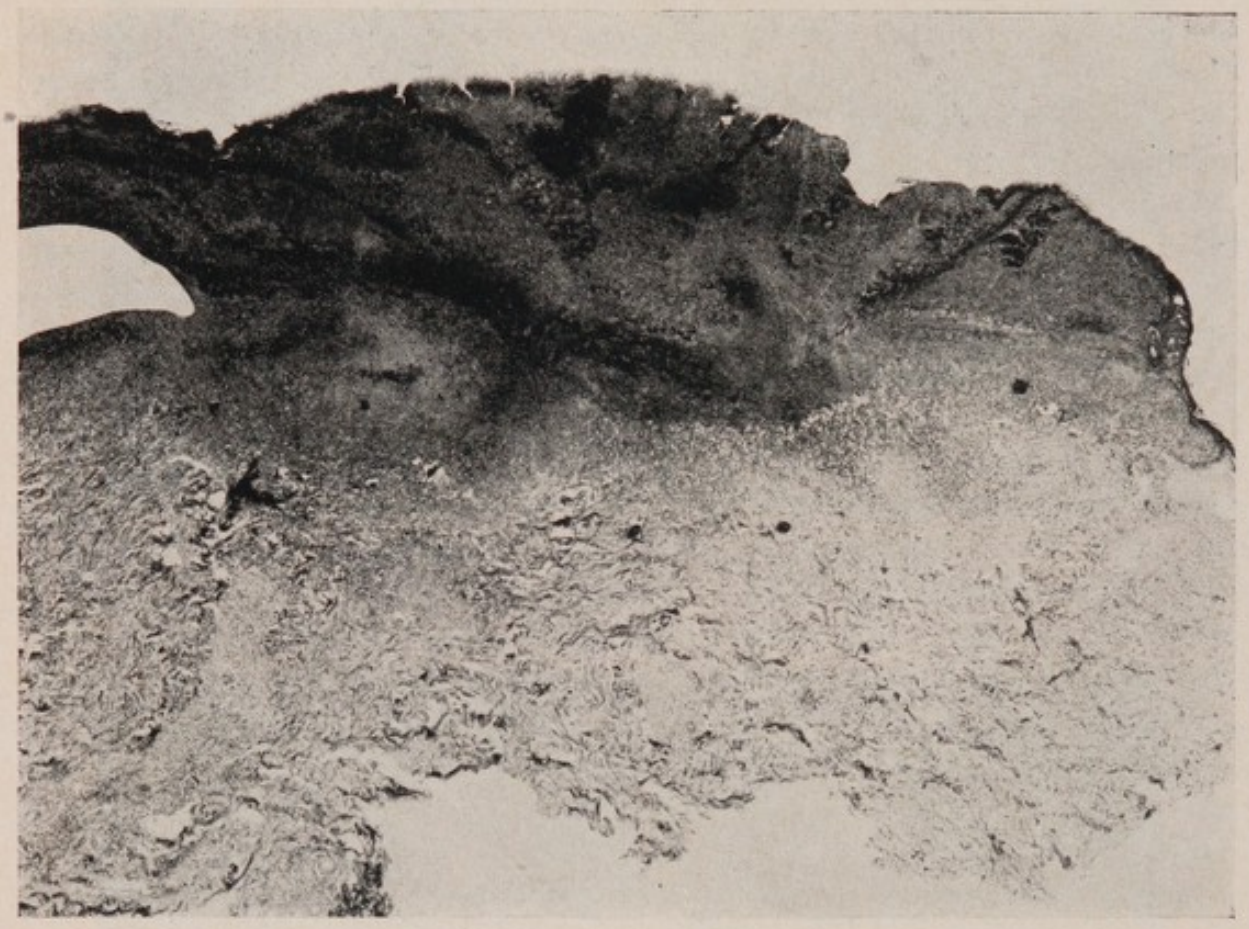


Fig. 3. Eschar of scrub typhus showing superficial, purulent, necrotic tissue overlying the dermis in which there are foci of mononuclear cells about vessels and appendages. Neg. 78920.

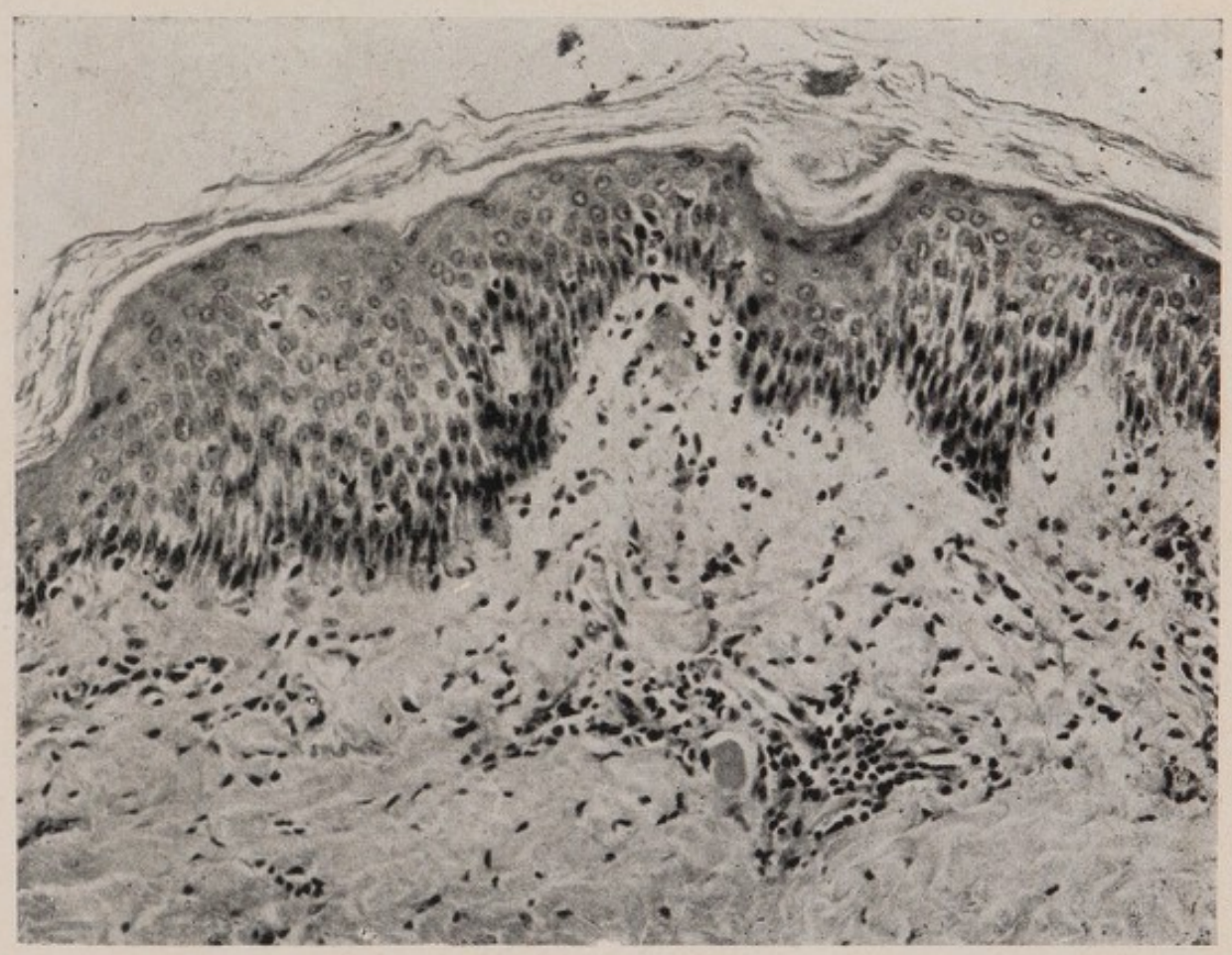


Fig. 4. Section of a macule from a case of louse-borne typhus showing a characteristic "typhus nodule" with a thrombosed arteriole. Neg. 82913.

Fig. 5. Extensive necrosis in a lymph node draining the region of an eschar of scrub typhus. Neg. 77483.

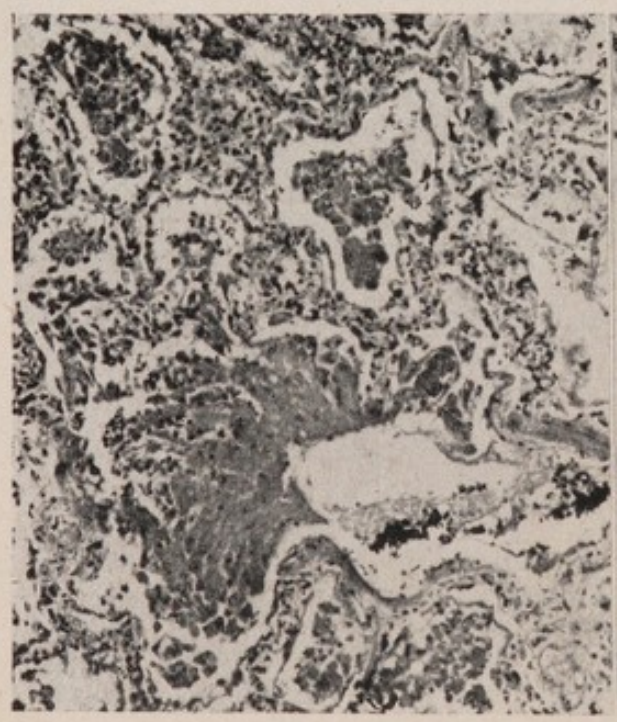


Fig. 6. Interstitial pneumonitis of scrub typhus. Neg. 82718.

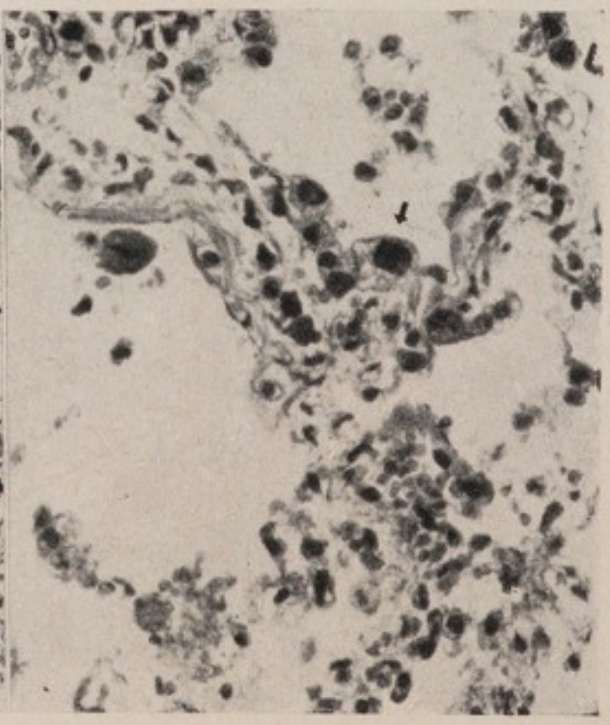


Fig. 7. Interstitial pneumonitis of scrub typhus with large alveolar lining cells. (Arrow) Neg. 82730.

Fig. 8. Interstitial myocarditis of scrub typhus. Neg. 83149.

Fig. 9. Mural endocarditis of scrub typhus. Neg. 83016.

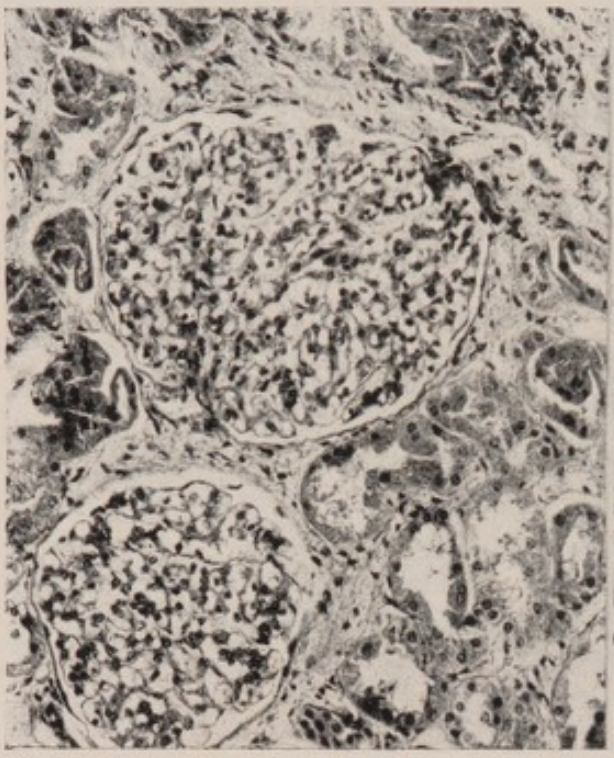


Fig. 10. Acute diffuse glomerulonephritis of scrub typhus. Neg. 82917.

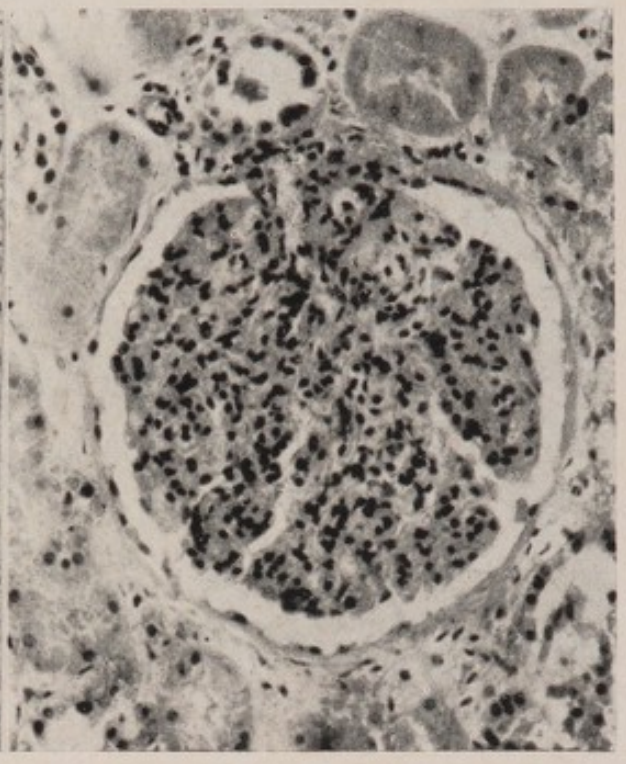


Fig. 11. Acute diffuse glomerulonephritis of louse-borne typhus. Neg. 82555.

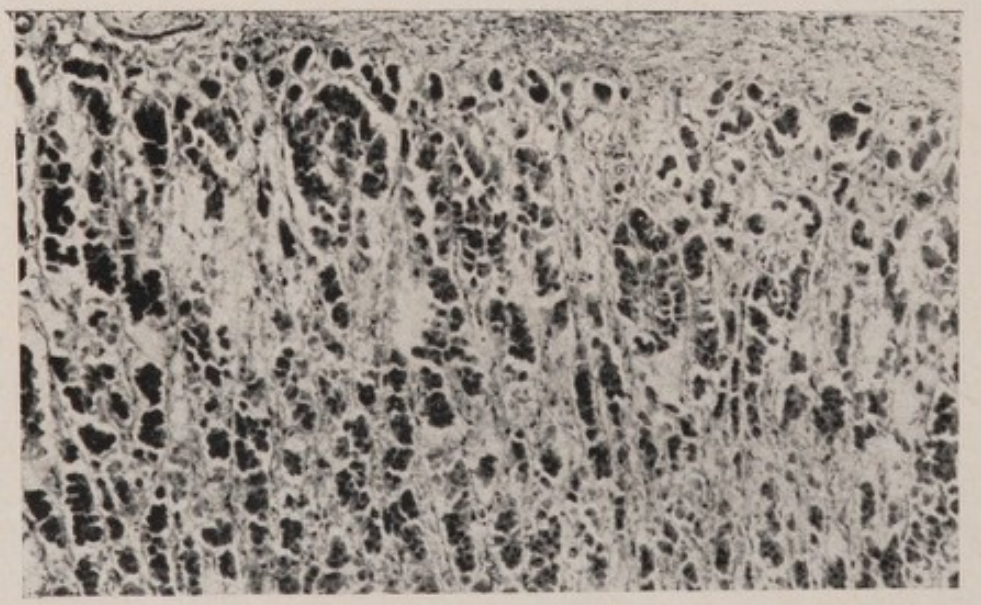


Fig. 12. Adrenal cortex showing degeneration in case of scrub typhus. Neg. 82923.

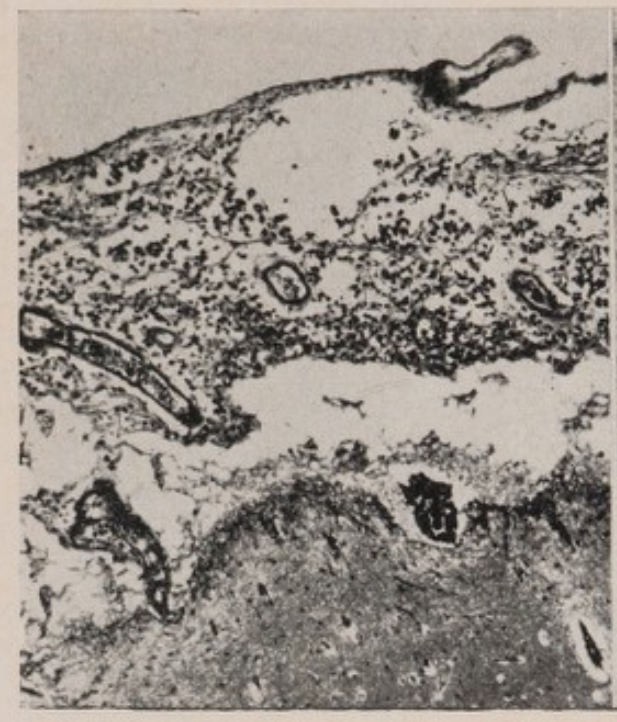


Fig. 13. Leptomeningitis in scrub typhus.
Neg. 83156.

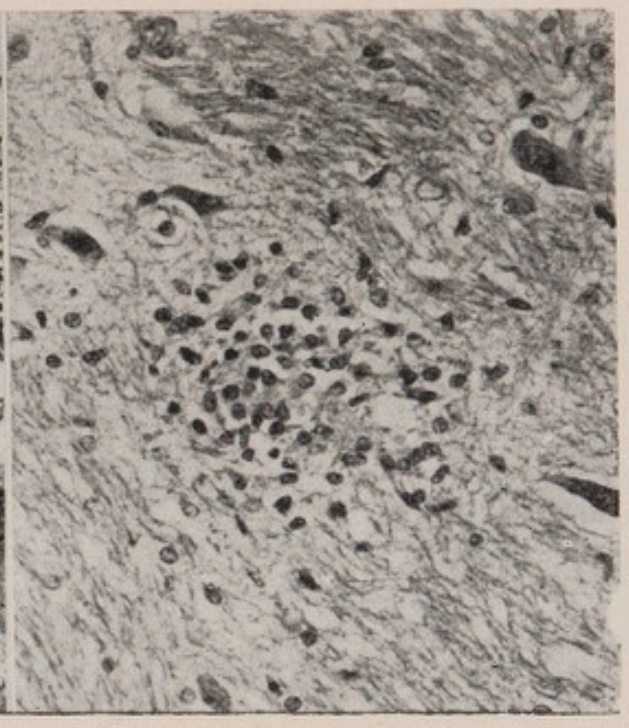


Fig. 14. "Typhus nodule", scrub typhus.
Neg. 82939.

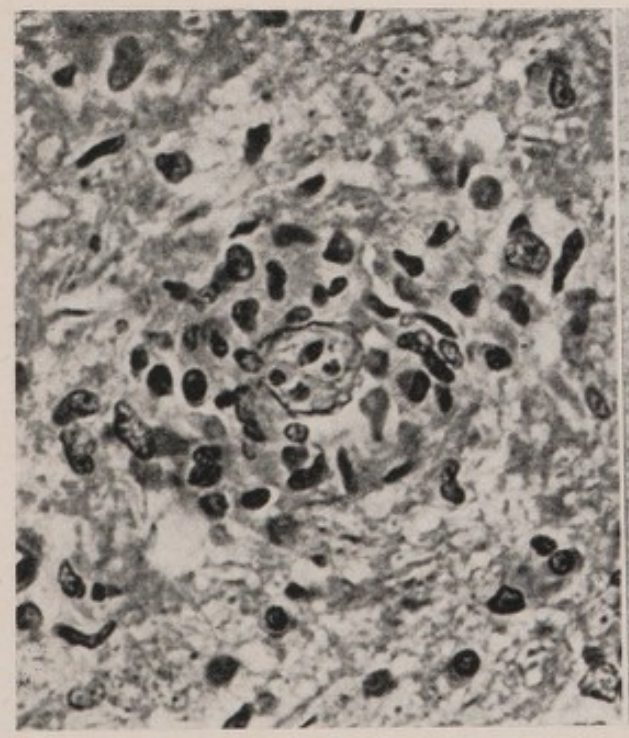


Fig. 15. "Typhus nodule", louse-borne y typhus. Silver stain showing central capillary.
Neg. 82506.

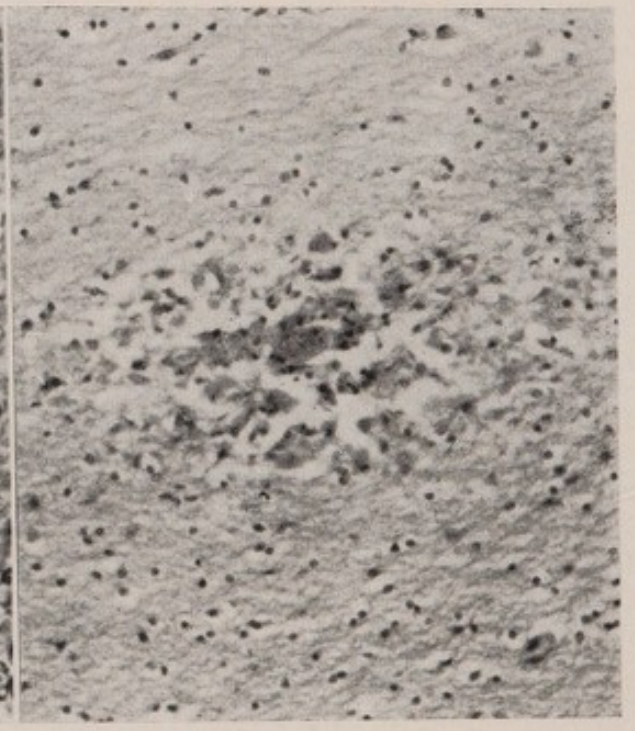


Fig. 16. "Microinfarct" of white matter in case of Rocky Mountain spotted fever.
Neg. 83007.

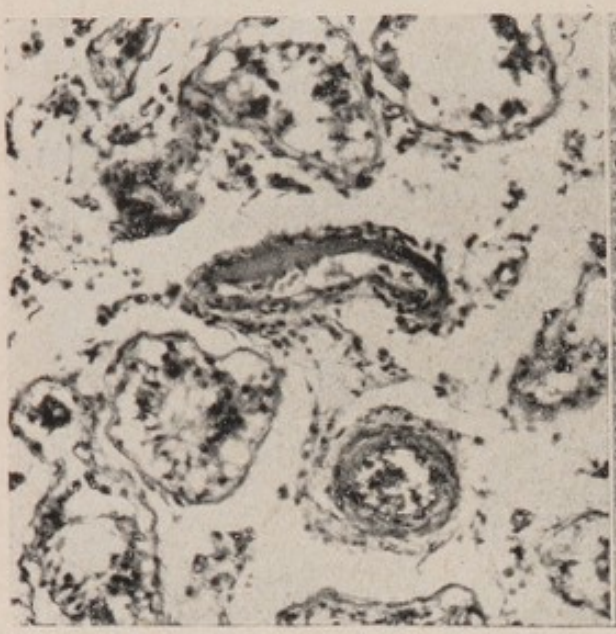


Fig. 17. Phlebitis, with fibrinoid degeneration of the wall, from the testis in a case of scrub typhus. Neg. 82717.

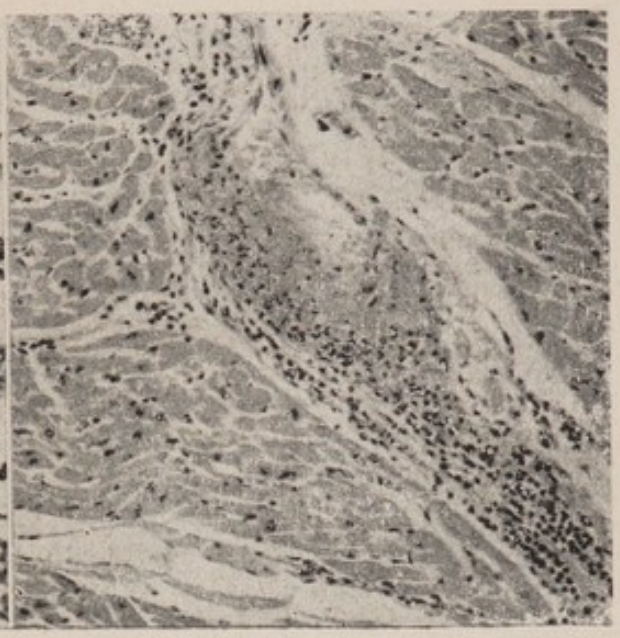


Fig. 18. Arteritis, with fibrinoid degeneration simulating periateritis nodosa, from the myocardium of a case of louse-borne typhus. Neg. 80318.

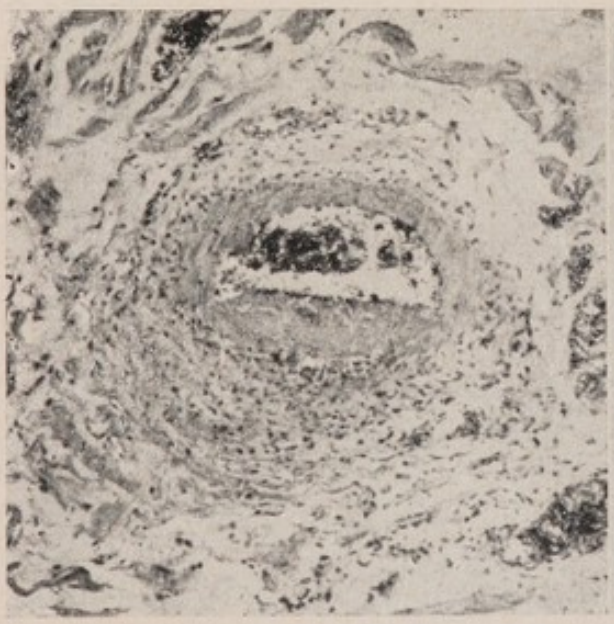


Fig. 19. Arteritis from the scrotum in a case of Rocky Mountain spotted fever. Neg. 82903.

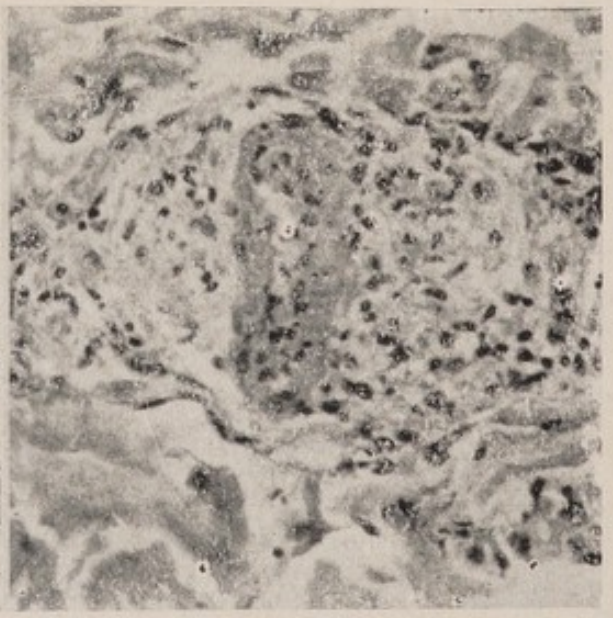


Fig. 20. Arteritis from the rash of fièvre boutonneuse. Neg. 82721.

(Fig. 12). This same type of degeneration was previously described (Rich) in bacterial sepses and it was concluded that the shock which was an important factor in the death of these patients, was contributed to by the adrenal, damaged during the course of the disease. Such evidence suggests the feasibility of the trial of adrenal cortical therapy as an adjuvant in the treatment of the peripheral circulatory collapse.

ROLE OF LYMPHOCYTES

In recent months attention has been focused on the adrenal gland because of its role in the control of the liberation of antibodies from lymphocytes. It has been demonstrated that lymphocytes transport (Dougherty, White, Ehrich) globulins that are potential antibodies and that these antibodies may be released through the action of adrenocorticotropic hormone or adrenocortical hormone. This discovery is of intriguing interest in connection with the pathology of typhus fevers for several reasons. In the first place, there is a tendency for a lymphopenia to occur in the fatal cases whereas those who survive seem able to develop a lymphocytosis, i. e. an abundance of cells that carry the antibodies. In the second place, in fatal cases, the basic nature of the infiltrate is lymphocytic, including the "basophilic macrophage". Thirdly, there appears to be a histologically demonstrable lesion of the adrenal cortex. The precise place of the adrenal alteration in the chain of events leading to death or survival of patients with typhus fevers remains to be clarified. In the meantime, in view of the role of the lymphocytic family of cells in the transportation of antibodies and in the process of allergy, it must be of importance to know at least daily fluctuations of these cells, their relationship to globulin levels in the blood, and the relationship of both of these variants to the degree of infiltration in the viscera as observed at autopsy.

BLOOD VESSELS

Contrary to the general impression, histologic changes in the arteries in scrub typhus are exceedingly rare. Occasionally, fibrinoid degeneration of the wall of the vein (Fig. 17) or mononuclear cell endophlebitis is found, particularly in the testis. On the other hand, in louse-borne typhus and Rocky Mountain spotted fever, marked destructive arteritis, in addition to phlebitis, may be seen (Fig. 18, 19, 20). This vascular reaction may simulate that of periarteritis nodosa or lupus erythematosus. However, very often the arteritic changes even in these two latter diseases must be hunted meticulously. Indeed in some fatal cases, they are exceedingly rare or absent, at least in a single set of sections. These facts are at distinct variance with the attempt to attribute the importance clinical phenomenon of peripheral circulatory failure to histologically demaged blood vessels. Moreover, the peripheral collapse is at least as severe in patients with scrub typhus

as in those with the other rickettsioses, notwithstanding the altogether different type and degree of vascular damage. It would surely appear that the histologic evidence does not justify the use of the cliché "diffuse vascular disease", particularly in connection with scrub typhus. To attribute peripheral circulatory collapse to this vascular injury is to oversimplify a complex phenomenon. The interpretation is made especially complicated by the existence of such potentially contributory factors as the myocarditis, the encephalitis often with involvement of important nuclei, the renal disturbance, and the damage to the adrenal gland.

PATHOGENETIC CONCEPT OF RICKETTSIOSES

While it is likely that certain lesions are produced by the direct action of the rickettsiae on tissues, the histologic evidence points clearly to the probability that much of the important damage is produced by the more remote effects of the products of the rickettsiae; namely, toxins and allergens. The histologic evidence indicating the action of allergens includes the basophilic macrophages, the fibrinoid degeneration of collagen, the necrosis of lymph nodes and spleen, the interstitial pneumonitis, the mural endocarditis, and the acute, diffuse glomerulonephritis. A completely parallel situation obtains in scarlet fever in which the *Streptococcus hemolyticus* may cause mastoiditis or bacterial endocarditis, its toxin produces a rash, and its allergens the glomerulonephritis. As it pertains to the rickettsioses, such a concept would appear to merit subjection to experimental test by the inoculation of toxic and allergic products of the rickettsiae.

SUMMARY

1. The histologic findings of the various rickettsial diseases are compared.

2. It is suggested that the absence of the eschar among a high percentage of Malayan natives with scrub typhus should be investigated from the point of view of altered cutaneous allergy or immunity.

3. The high incidence of interstitial pneumonitis in scrub typhus is noted in contrast with louse-borne typhus and Rocky Mountain spotted fever.

4. The histologic similarity of the interstitial pneumonitis to that of rheumatic fever, Q fever, toxoplasmosis, hypersensitiveness to sulfonamides, and "atypical" or viral penumonia is emphasized and the possibility of a denominator in the form if an allergen common to each of these agents is raised.

5. The severity of the interstitial myocarditis, particularly in scrub typhus is pointed out.

6. The high incidence of early acute diffuse glomerulonephritis in each of the rickettsioses is discussed.

7. The variation in distribution and quality of the encephalitic nodules in the various rickettsioses is described.

8. The rarity of arteritis in scrub typhus is emphasized and the lack of histologic validity for the concept of "diffuse vascular disease" as applied to scrub typhus is emphasized.

9. The complexity of the phenomenon of peripheral circulatory collapse is stressed and the possible role of the adrenal, as well as other organs, is indicated.

10. The importance of detailed studies of the cells belonging to the lymphocytic series is indicated, particularly from the point of view of their relationship to antibodies, allergy, control by the adrenal gland and quantitative relationship in the peripheral blood and visceral infiltrates.

11. It is concluded that rickettsiae produce damage to tissues in through different manners: (1) by direct action, (2) by their toxins, and (3) by their allergens. An analogous situation exists in other diseases; e. g., scarlet fever. It is hoped that this conclusion will be subjected to experimental studies.

RESUMEN

1. Se presenta un estudio histológico comparativo entre tifo epidémico, fiebre manchada de las Montañas Rocallosas y Tsutsugamushi.

2. La ausencia de escara en un alto porcentaje de enfermos de Tsutsugamushi sugiere la posibilidad de que sea provocada por fenómenos alérgicos o inmunológicos.

3. La alta incidencia de neumonía intersticial en enfermos de Tsutsugamushi es notable en contraste con la encontrada en enfermos de tifo epidémico y fiebre manchada de las Montañas Rocallosas.

4. Esta neumonía es indiferenciable de la encontrada en enfermos de fiebre reumática, fiebre Q, toxoplasmosis, neumonía atípica por virus y en individuos hipersensibles a sulfanilamidas; lo que sugiere, la existencia de un factor único, posiblemente un alergeno común a esos diversos agentes etiológicos.

5. La miocarditis intersticial encontrada principalmente en enfermos de Tsutsugamushi es severa.

6. Se encuentran precozmente lesiones agudas de glomerulonefritis difusa en porcentajes distintos en estos tres padecimientos.

7. Hay diferencia en la distribución y calidad de los nódulos típicos encefálicos en las distintas rickettsiosis.

8. El concepto histológico de "enfermedad vascular difusa" aplicado a otras rickettsiasis no puede ser aplicado al Tsutsugamushi debido a que en este padecimiento es raro observar arteritis.

9. Es posible que las cápsulas suprarrenales, así como otros órganos tengan un

papel importante en el desarrollo del colapso circulatorio periférico. Problema complejo de difícil estudio.

10. Es muy importante continuar el estudio detallado de las células pertenecientes a las series linfocíticas, desde el punto de vista de sus relaciones con anticuerpos, fenómenos alérgicos, control de las mismas por las cápsulas suprarrenales y sus relaciones cuantitativas en los infiltrados sanguineos de los vasos periféricos.

11. Las lesiones producidas en los tejidos por las rickettsias obedecen a tres mecanismos diferentes: por acción directa del virus, por medio de sus toxinas y por sus alérgenos. Una situación análoga se encuentra en otras enfermedades: por ejemplo, la escarlatina.

12. Se espera que puedan ser empleadas las conclusiones anteriores para estudios experimentales.

EL MIELOGRAMA EN EL TIFO HUMANO

IGNACIO GONZÁLEZ GUZMÁN
Escuela Nacional de Medicina
MEXICO

El estudio de la médula en el tifo exantemático ha sido desde algunos años de gran interés, ya que en esta enfermedad se observan importantes cambios celulares en ella.

Neuman (1869) en sus primeros trabajos sobre médula ósea consignaba haber encontrado en ella células que englobaban eritrocitos. Golgi (1873) señaló una hiperplasia moderada de la médula ósea que aparecía de un color rojo grisáceo, y que contenía numerosos leucocitos y megacariocitos. Orth (1877) reportó un aumento de las células sanguíneas rojas nucleadas. Stanischewskaja publicó en 1913 un extenso trabajo sobre las médula en 16 casos de tifo; esta investigadora al estudiar vértebras, costillas y la epífisis inferior del fémur encontró algunos fenómenos de perturbación circulatoria, y merece especial atención el dato que ella reporta sobre los polinucleares neutrófilos y eritrocitos que se encuentran grandemente aumentados. Observó en algunos casos, eritroblastos en grandes acúmulos, en un frotis a pequeño aumento, vió hasta 70 grupos semejantes, en un solo campo microscópico. Esta autora relacionaba el mayor número de neutrófilos, con la neutrofilia observada en la sangre periférica. Observó también un gran número de células con núcleos destruídos (polineucleares neutrófilos, eritrocariocitos (?), y la mayor parte de ellos mielocitos neutrófilos). El número de megacariocitos está aumentado sólo en algunos casos; el estudio de los protocolos de esta autora respecto a esta cifra es una prueba del aumento bastante palpable de estas células en comparación con otras enfermedades infecciosas estudiadas.

De los trabajos publicados sobre mielograma en el tifo exantemático, sólo encontré en la literatura dos artículos; el de Tuschinsky y Kotlarenko y el de D'Ignazio y D'Arcangelo, quienes llegan a importantes conclusiones que a continuación expongo:

D'Ignazio y D'Arcangelo después de un examen de 17 casos en varias fases de la enfermedad y de la convalecencia, afirman que en el tifo exantemático el estudio

del mielograma durante la segunda semana de la enfermedad muestra una franca hiperplasia medular con predominio de las formas metamielocíticas y mielocíticas neutrófilas que en algunos casos adquieren caracteres de verdadera reacción leucemoide; generalmente dominan las formas metamielocíticas neutrófilas sobre las mielocíticas y promielocíticas.

En la serie roja no observaron reaccionees particulares, sólo en algunos casos existía alguna ligera reacción eritroblástica, encontrándose especialmente las formas basófilas y en otros casos megaloblastos. Las cifras carioquinéticas de los elementos celulares eran raras.

En la convalecencia todavía se mantenían síntomas de irritación medular que consistía en un aumento de las formas metamielocíticas neutrófilas. En la serie roja observaron un mayor porcentaje de eritroblastos basófilos.

No había una correspondencia específica entre la fórmula leucocitaria de la sangre periférica y el mielograma en estudio.

En el trabajo de los investigadores italianos, llaman la atención los elevados porcentajes de promielocitos, células raras tanto en condiciones normales como en patológicas. Se hace también notable la afirmación de que existen megaloblastos en las células del tifoso, células que no han sido señaladas sino en condiciones patológicas muy especiales. En cambio no consignan la presencia de plasmocitos en cifras superiores a las normales, hecho que es casi constante en los mielogramas de los tifosos. Todo esto deja algunas dudas acerca de la exactitud y fidelidad con que hayan sido interpretados los variados elementos celulares de la médula ósea.

Tuschinsky y Kotlarenko encuentran para las células blancas privadas de granulaciones, porcentajes que oscilan entre 0.9 y 29 % cifras un tanto superiores a las normales señaladas por Arinkin. Sus datos sobre la línea eritroblástica son poco precisos y se limitan a señalar que antes de la crisis de la enfermedad predominan las formas jóvenes y con núcleo laxo y después de ella las formas más evolucionadas con núcleo denso y picnótico.

Los megacariocitos les parecen difíciles de contar dada la facilidad con que son destruídos al practicar los frotis con el producto de la punción medular. Por ello recurrieron a las numeraciones en la cámara cuenta glóbulos, y encontrando así en un caso 0.3 % en el 12° día de la enfermedad y en otro 0.4 % en el 14°. Este aumento en el número de los megacariocitos en los últimos días del padecimiento ha sido señalado antes por Stanischewskaja y por Dawidowski, es comprobado pues por los autores. Señalan igualmente el hecho interesante de que algunos megacariocitos han fagocitado leucocitos y eritrocitos.

En las formas leucocitarias privadas de granulaciones entre las que comprenden los hemocitoblastos, hemohistioblastos y leucoblastos encontraron porcentajes entre 1.5 y 32.3 %. En general estas cifras son inferiores a 10 antes del 10° día o del 12° de la enfermedad, y después los porcentajes de estos elementos no exceden

a 5 ó 6. El parecer de Anselmino relativo al mal pronóstico de los altos porcentajes de estas células inmaduras es compartido por los autores quienes consideran como él que la abundancia de las formas con protoplasma hialino señala un agotamiento orgánico.

Comprenden con el rubro de mielocitos a los promielocitos, mielocitos y metamielocitos y encuentran para ellos porcentajes que variaron entre 2.7 y 33.4 %. Las variaciones más frecuentes fueron entre 16 y 25 cifras que pueden ser mayores después de la crisis. Entre el 14º y 16º día los porcentajes de estos granulocitos jóvenes sobrepasan el 20 y en el 20º día pueden ser más del 30 %.

Los leucocitos neutrófilos maduros oscilan entre 32 y 69 %; los eosinófilos entre 0.2 y 0.5 % pudiendo llegar, sin embargo, hasta 2.5. Los basófilos del 0.2 al 0.3 %.

Los linfocitos muestran variaciones sin regularidad manifiesta; encuentran porcentajes entre 1.6 y 15 %.

Los monocitos son en términos generales muy numerosos, varían entre 2.7 y 30 %. Las cifras altas superiores al 15 % son constantes entre el décimo y el décimocuarto día.

Plasmocitos: Son también muy numerosos en la médula ósea de los tifosos; los porcentajes encontrados varían entre 0.4 y 18.8 %. Las cifras habituales son de 5 a 6 %. Con declinación a la temperatura se aprecia igualmente una disminución de los porcentajes plasmocitarios que llegan a ser inferiores a la unidad como en la médula normal.

En este excelente trabajo sobre la médula ósea en el tifo exantemático se encuentra un dato desconcertante; es el relativo a los altos porcentajes de monocitos. Dada la ausencia habitual de estas células en los frotis de médula ósea normal o patológica, parece probable que los autores rusos hayan interpretado como monocitos las células hemohistioblásticas que son frecuentes en la médula ósea de los tifosos.

Basándonos en lo anterior procedimos a estudiar 10 enfermos de tifo exantemático, con reacción de Weil Felix positiva, usando la técnica de Arinkin por parecernos la más viable para estos estudios.

Los resultados obtenidos los encontramos en la tabla Nº 1 y, a continuación hacemos algunas consideraciones sobre las alteraciones patológicas que encontramos en las células de la médula ósea de estos enfermos.

TABLA 1.—RESULTADO DEL ESTUDIO DE 10 ENFERMOS DE TIFO EXANTEMATICO

Casos	Día	Cels. nucl. por m m.c	Blancas	Rojas	Relación miel-eri.	Relación A/C	H	H.B.	H.C.B.	M. B.	P. M.	M.	M. N.	N.	E.	B.	L.	M.	Pl.	Meg.	P. E.	N. B.	N. P.	N.O.
P. G.	9°	14500	12470	2030	6.1	0.33	2.00	12.00	11.40	0.00	10.60	10.00	8.00	1.00	1.00	30.00	0.00	0.00	0.0	0.00	3.00	9.00	2.00
A. G.	10°	49000	44037	5963	7.2	0.19	2.03	9.13	8.62	0.00	11.16	21.82	10.15	5.07	0.00	16.75	0.00	2.53	0.5	0.00	2.53	8.12	1.52
F. S. C.	10°	22000	16720	5280	3.1	0.10	2.90	2.23	15.88	0.00	3.35	17.44	10.29	0.89	0.44	16.77	0.00	6.04	0.0	0.00	10.73	11.95	1.11
E. C.	10°	30000	28440	1560	18.2	0.09	4.08	2.65	22.60	0.00	4.29	17.99	23.90	2.86	0.20	10.02	0.00	5.93	0.0	0.00	2.24	2.86	0.20
M. J. G.	9°	27000	25920	1080	24.0	1.32	3.26	6.30	18.26	0.00	10.21	28.40	14.56	1.96	0.00	10.65	0.00	1.96	0.0	0.00	1.52	2.82	0.00
J. L. G.	10°	23200	19068	4132	4.6	0.12	0.00	6.93	8.91	0.00	1.68	10.19	36.63	0.00	0.00	1287	0.99	3.96	0.0	0.00	3.96	12.47	1.38
J. M. R.	9°	19750	18253	1497	10.8	0.007	0.00	0.57	2.27	0.00	2.27	2.84	63.50	0.19	0.38	16.12	0.00	4.16	0.0	0.19	4.74	2.65	0.00
J. V.	10°	24000	20640	3360	6.1	0.05	0.80	3.00	15.20	0.00	6.60	19.60	28.80	0.20	0.00	10.80	0.00	2.60	0.0	0.00	2.20	10.40	1.80
D. B.	11°	25000	21328	3672	5.8	0.01	0.00	0.96	7.94	0.00	4.52	13.75	35.80	0.19	0.00	14.53	0.00	6.58	0.0	0.77	13.56	0.38	0.00
F. N.	10°	23400	22230	1170	17.9	0.07	4.89	0.39	2.93	0.00	2.93	7.43	57.10	0.78	0.19	16.24	0.00	1.76	0.0	0.19	3.91	1.17	0.00
Media arit.		25785	22811	2974	10.38	0.23	1.99	4.40	11.40	0.00	5.85	14.95	28.89	1.31	0.2	15.47	0.02	3.55	0.05	0.11	4.84	6.18	0.80

ALGUNAS CONSIDERACIONES SOBRE LAS CELULAS PATOLOGICAS DE LA MEDULA DEL TIFOSO

El estudio de los protocolos correspondientes así como del cuadro que los resume permite mencionar los resultados obtenidos en dos partes:

I. La de variaciones numéricas de las células medulares.

II. Número total de elementos nucleados por m. m. c.

I. Variaciones numéricas de las células medulares.

a) Número total de elementos nucleados por m. m. c.

La técnica empleada recoge únicamente de 0.2 c. c. a 0.3 c. c. de líquido, de tal manera que la dilución de substancia medular con sangre es pequeña y la numeración de células nucleadas por m. m. c. adquiere especial significación para juzgar de la riqueza o pobreza de la médula en elementos celulares. La media de los casos estudiada fué de 25785, cifra que es claramente inferior a las normales consignadas por otros autores y un tanto semejantes a las señaladas por Tuschinsky y Kotlarenko. Señalan evidentemente una hipoplasia medular resultante muy probable de la toxi-infección tífica, que en la médula como en otros tejidos, origina graves lesiones fundamentalmente del tipo tóxico.

La disminución de elementos nucleados afecta tanto a la serie blanca como a la roja, pero de una manera más marcada a la última, como se ve al estudiar las variaciones de la:

b) Relación eritromieloide

Normalmente la relación existente entre las células blancas de cualquier especie y las hemoglobínicas en cualquier estadío evolutivo, oscila entre 3 y 5. En la mayor parte de los casos estudiados la relación eritromieloide fué superior a 5, su media aritmética es de 10.38, lo que señala claramente que la disminución de células nucleadas en la médula tífica, se refiere particularmente a las células hemoglobínicas.

Así como en la sangre periférica se habla de neutropenia y linfopenias, absolutas o relativas, en la médula puede hablarse de leucopenias y eritroblastopenias absolutas y relativas. Las cifras de células nucleadas por milímetro cúbico y la relación eritromieloide, permiten afirmar categóricamente que existe una eritroblasto-

penia absoluta y relativa. El estudio de la relación eritromieloide parecería indicar que hay mieloleucocitosis. En realidad no hay tal cosa, el aumento de las células blancas es sólo aparente, sólo porcentual, la disminución de las células nucleadas por m. m. c., señala que hay en realidad mieloleucopenia, completamente semejante a la neutro o linfocitosis relativas de la sangre, existentes en estados leucopénicos, en los que no disminuyen proporcional y armónicamente las diversas variedades leucocitarias, sino que todas están disminuídas en su número; pero es alguna de ellas la más fuertemente minorada.

c) Relación agránulo-granulocitaria

En condiciones normales oscila entre 1.5 y 0.16. En nuestros enfermos varían entre 0.007 a 1.32 con media aritmética de 0.228, como se ve, es ligeramente inferior a la señalada en condiciones fisiológicas. Este dato es muy importante, porque señala que no se encuentra comprometido el proceso de maduración leucocitaria y que los hemohistioblastos y hemocitoblastos evolucionan hacia la formación de granulocitos casi normalmente, a pesar de la hipoplasia medular y de las alteraciones citotóxicas de que después se hará mención. Este hecho es de gran importancia para explicar cómo pueden encontrarse altas cifras leucocitarias en la sangre periférica a pesar de la hipoplacia medular. Estos hallazgos demuestran una vez más que son cosas y mecanismos distintos, la hipo o hiperplacia medular, la aceleración, retardo o inhibición de los procesos de maduración y de la excitación o inhibición de la endodiapedesis medular, es decir, del paso de células rojas o blancas nucleadas de la médula hacia la sangre. Algunos procesos patológicos los modifican a todos en el mismo sentido; pero la mayoría los influye de modo distinto, encontrándose el tifo entre estos últimos.

d) Variaciones de las células cepas

Se consideran dentro de este grupo a los hemohistioblastos y a los hemocitoblastos generadores ambos de las diversas estirpes leucocitarias o eritroblásticas.

Los hemohistioblastos estuvieron presentes en todos los casos; pero en 3 de ellos en proporción tan reducida que no figuran en los porcentajes respectivos. Oscilaron entre 0.80 y 4.89 % con media aritmética de 1.99. Estas células difieren de los hemocitoblastos en los caracteres descritos en los protocolos individuales, por lo que no insisto en su descripción para evitar repeticiones inútiles. Es muy probable que sean estas células las que han clasificado Tuschinsky y Kotlarenko como monocitos, dadas las semejanzas que existen entre ambas y la rareza en la médula de células con la característica morfológica de los monocitos sanguíneos.

Los hemocitos estuvieron presentes constantemente en los frotis medulares, en cantidades ligeramente superiores a las normales. Sus valores porcentules variaron entre 0.39 y 12.0 con media aritmética de 4.41. Las amplias variaciones observadas, desde cifras muy reducidas hasta la muy elevada de 12.0 señalan las per-

turbaciones importantes que el tifo causa en la hemopoyesis medular. La suma hemohistioblastos, hemacitoblastos, muestra variaciones semejantes, porcentajes entre 0.57 y 14 con media aritmética de 6.40 más-menos 4.37.

e) Células granulosas inmaduras

En este grupo se comprenden a los mieloblastos de los unicistas, promielocitos, mielocitos y metamielocitos jóvenes, es decir, a las células específicamente granulares que no se encuentren normalmente en la sangre y que representen los estadíos inmaduros de la serie granular.

Antes de consignar cifras creo prudente señalar que en los mielogramas practicados, no se encuentran promielocitos, cifras que representan porcentaje relativamente elevado en los mielogramas consignados por D'Ignazio y D'Arcangelo, datos sobre los que antes había insistido. Las cifras porcentuales de este grupo, oscilaron entre 7.38 y 56.87 con media aritmética de 32.2 más-menos 9.69, representan pues, cifras ligeramente superiores a las encontradas en las médulas normales. Este hecho unido a los que se van a consignar en seguida, señala que el proceso de la maduración leucocitaria no se encuentra comprometido en el curso del tifo exantemático.

f) Granulocitos. Neutrófilos. Eosinófilos. Basófilos

Los polimorfonucleados de la serie neutrófila oscilaron dentro de muy amplios límites: 8.00 y 57.10 %. Su media aritmética en los casos estudiados fué de 28.9 más-menos 31.2, lo que indica que a pesar de la ligera hipoplasia medular la producción de granulocitos se verifica satisfactoriamente. Los leucocitos con granos monoxifilos o monobasófilos, son escasos en la médula de los tifosos en el acmé de su padecimiento; la media aritmética de los eosinófilos fué de 1.31 y la de los basófilos de 0.23 %, cifras inferiores a las que se encuentran en la médula normal. Esta pobreza de granulocitos acidófilos parece en concordancia con nuestras ideas, de que estas variedades de granulocitos representan formas floculadas, producto de las reacciones específicas antígeno-anticuerpo. En el acmé de la enfermedad estas reacciones no se producirían, llegan a verificarse hasta en la declinación del padecimiento, lo que está de acuerdo con nuestros hallazgos.

g) Linfocitos

Están ampliamente representadas en los mielogramas de los tifosos. Los porcentajes anotados, oscilaron entre 10.02 y 30.00 con media aritmética de 15.47. Estas cifras pueden considerarse como normales, por lo que no vamos a insistir en ellas. Sólo indicaré que el porcentaje más alto de los registrados: de 30 % fué obtenido en una médula pobre en células nucleadas, con 14,500 elementos por m. m. c. y que en tal virtud no se puede hablar de una hiperproducción o de un aflujo exagerado de linfocitos, sino de altos porcentajes relativos, ligados al número global bajo de células nucleadas por m. m. c.

h) Monocitos

Nuestros mielogramas señalan prácticamente la ausencia de estas células en los productos de punción. Sólo en un caso encontré 0.99 % de monocitos, lo que da para la media aritmética del conjunto la cifra de 0.01 prácticamente despreciable. Estos datos están francamente en contradicción con los de Tuschinsky y Kotlarenko quienes señalan porcentajes importantes de estas células en la médula ósea de los tifosos. Creemos que la discrepancia consiste en que en nuestros mielogramas sólo se han clasificado como monocitos a la célula cuya morfología corresponde exactamente a las de la sangre, mientras que Tuschinsky y Kotlarenko consideran dentro de este grupo a células hemohistioblásticas con semejanza más o menos grande a los monocitos. La divergencia de nuestros datos con los de los autores rusos, señala pues al mismo tiempo, diferentes conceptos morfológicos e interpretaciones doctrinales diversas.

i) Plasmocitos

Estas células casi siempre presentes en la médula de los tifosos, representan muy apreciables porcentajes del mieolograma. Sus cifras oscilaron entre 1.76 y 6.58 con media aritmética de 3.55 más-menos 2.48, cifra que es claramente superior a las consignadas por diversos autores en la médula normal.

La morfología de las células plasmáticas encontradas, es en extremo interesante. Muy pocas son las que presentan los atributos estructurales que corresponden a las del tipo Cajal-Unna-von Marschalkó; la inmensa mayoría presenta estructuras nucleares distintas que hacen considerarlas, no de origen linfoide, sino de estirpe hemocitoblástica o hemohiostioblástica y aún en algunas ocasiones como derivados eritroblásticos. Saldría de nuestro propósito entrar en las amplias consideraciones doctrinales, que fundamentan las aseveraciones antes hechas y remitidas al lector a los trabajos de Dawson y de González Guzmán donde encontrará ampliamente tratado este sugestivo problema hematológico.

j) Células eritroblásticas

Como fué dicho al tratar de la relación eritromieloide, la serie eritroblástica es la menos productiva en la médula hipoplástica de los tifosos. El conjunto de los eritroblastos basófilos, policromáticos y ortocromos, oscila entre 5.08 y 23.79 su media aritmética fué de 11.82 más-menos 6.26. Las cifras individuales de cada variedad fueron para los basófilos porcentajes de 1.52 a 12.56, con media aritmética de 4.84 para los policromáticos valores entre 0.38 y 12.47, con media de 6.18 y para los que poseen protoplasma ortocromo, cifras entre 0.00 y 2.00 con media aritmética de 0.80. Estos datos señalan una ligera disminución en el proceso de maduración de las células hemoglobínicas. Esta anaplasia está ligada muy verosímilmente con la hipoplasia medular, acentuada de modo claro en la serie roja y con los fenómenos tóxicos que hacen cortejo al padecimiento.

II. Consideraciones generales sobre las alteraciones citológicas de los elementos medulares.

a. Serie roja.

Los eritroblastos medulares presentan a veces alteraciones estructurales importantes. En algunos casos hemos visto eritroblastos policromos u ortocromáticos con granulaciones basófilas, lo que, de acuerdo con los hematologistas, significarían un proceso anormal de maduración, en cuyo fondo patogénico hay fenómenos tóxicos.

En otros mielogramas se encontraron formas plasmocitarias que por su evolución y caracteres protoplasmáticos y sobre todo por sus atributos nucleares, fueron clasificados como plasmocitos eritroblásticos.

b. Serie granular.

Las células de estirpe granular muestran frecuentes alteraciones. La lesión celular en las formas más jóvenes, hemocitoblastos y hemohistioblastos se manifiesta sobre todo por el aumento de la basofilia protoplásmica y la tendencia nuclear a la hipercromia y condensación, atributos ambos que orientan los elementos lesionados hacia la formación de plasmocitos.

En las más evolucionadas: mielocitos y sobre todo metamielocitos y polimorfonucleares, las alteraciones son de otro tipo, o por lo menos los protoplasmas oxífilos los esteriorizan de modo diverso. Aparecen como inclusiones de Doehle, como vacuolas o como cambios morfológicos de las granulaciones específicas.

El grado de alteración leucocitaria varía de una célula a otra y de un caso a otro. Los de curso clínico más severo, muestran en la médula mayor número de células lesionadas y alteraciones citotóxicas más acentuadas o más extensas.

Las modificaciones más leves se manifiestan por unas cuantas inclusiones de Doehle, pequeñas y diseminadas en el seno de la masa protoplásmica. A medida que el proceso lesional se acentúa, las conclusiones son más numerosas y más grandes y aparecen vacuolas protoplásmicas. A veces las inclusiones de Doehle son confluentes o muy extensas, de manera de dar al protoplasma un aspecto atigrado en rosa azul, o de formar amplias porciones periféricas degeneradas que a manera de ectoplasmas azules y privados de granulaciones circundan en trechos más o menos amplios el endoplasma exífilo, frecuentemente vacuolado y cargado de granulaciones específicas de aspecto normal.

Las vacuoladas aparecen en los frotis incoloras, pero las coloraciones vitales con azul brillante de cresil y sudán III, a la manera de Cesaris-Demil, señalan que están llenas de protoplasma degenerado que ha sufrido transformación lipóidica y grasienta, la cual aparece en las preparaciones con tonalidades diversas que van del amarillo-salmón al rojo. El número y tamaño de las vacuolas está también estrechamente relacionado con la gravedad clínica del caso.

Las alteraciones de las granulaciones específicas se manifiestan ya sea por escasez de ellas, ya por el aumento y la irregularidad de su tamaño y en pocas ocasiones por las diversas tonalidades aromáticas que dentro de la gama de violetas les confieren las coloraciones panópticas derivadas del Romanowski.

Estas diversas modalidades de las lesiones citotóxicas, pocas veces existen aisladas, casi siempre se combinan y entremezclan. En orden progresivo de importancia pueden enumerarse así: granulaciones patológicas. Inclusiones de Doehle. Vacuola lipóidicas. Vacuolas grasientas.

c. Formación de plasmocitos.

En los protocolos correspondientes, y en las páginas anteriores hemos señalado repetidas veces la presencia de plasmocitos de diversos orígenes y aun se ha hecho una somera descripción de la morfología de los diversos tipos observados. Esto nos ahorra nuevas descripciones, las que serían repeticiones inútiles, por ello nos limitamos a recapitular lo dicho, consignando en la medula ósea de los tifosos tres variedades de células plasmáticas: I. Las de origen linfoide, con estructuras nucleares del tipo Cajal-Unna-von Marschalkó, son raras, y de ellas sólo se observaron unos cuantos ejemplares. II. Las de origen eritroblástico, derivados de eritroblastos basófilos, con núcleo eritroblástico y protoplasma plasmocitario. Son también raras y presentan no pocas dificultades de identificación. III. Las de origen hemocitoblástico y sobre todo hemohistioblástico. De ellas se ha dado una descripción en los protocolos de los enfermos: F. S. C., J. V., J. L. G. y E. C.

Naturaleza de las lesiones medulares en el tifo exantemático.

Para la interpretación patogénica de ellas disponemos de datos muy valiosos:

I. El número de células por m. m. c. que señala una evidente hipoplasia.
II. La hipoplasia y ligera anaplasia de la serie eritroblástica.
III. La existencia de granulaciones basófilas en el protoplasma policromático u ortocromo de los eritroblastos.
IV. Las alteraciones estructurales de las células cepas.
V. Las lesiones citotóxicas intensas de los granulocitos, y
VI. La formación de plasmocitos a expensas de diversas estirpes celulares.

Cada uno de los datos enumerados puede individualmente ser atribuído a factores lesivos de orden tóxico; el conjunto suministra las bases para hacer la aseveración final que resume en forma doctrinaria las alteraciones observadas en la medula ósea de los tifosos.

"Las lesiones que el tifo exantemático provoca en las diversas estirpes celulares de la médula conducen a una hemopoyesis de tipo hipoplástico y reconocen como causa agentes tóxicos que libera el proceso patológico.

Las lesiones celulares son severas."

SUMMARY

The main lesions of the bone marrow found in 10 cases of typhus are the following: disminution of the number of cells per mmc., indicating an evident hypoplasia; hypoplasia and slight anaplasia of the erythroblastic elements; existence of basophilic granulations in the polychromatic or orthochromatic protoplasm of the erythroblasts; structural alterations of the mother cells; intense cytotoxic lesions of the granulocytes and formation of plasmocytes at the expense of cells of various lineages.

From the obtained data it may be concluded that the lesions caused by exanthematic typhus in the cells of various lineages of the bone marrow are severe; they lead to a hemopoietic of the hypoplastic type, and they are due to the action of toxic agents which are produced during the pathological process.

BIBLIOGRAFIA

Cook Beck R.—Laboratory Manual of hematologic technic. 1938.

Custer R. P.—Studies on structure and function of bone marrow; bone marrow-biopsy.—Amer. Journ. Med. Sc.—May. 1933.—185 p. 617-624.

D'Ignazio C. y D'Arcangelo D.—Il mielograma ottenuto con puntura sternale nel tifo esantemático, Rassegna Internat. Clin. Terap. 1939.—20 p. 867-879.

Dameshek W.—Biopsy of the sternal bone marrow, its value in the study of diseases of blood forming organs.—Amer. Jour. Med. Sci. Nov. 1935.—190 p. 617-640.

Doan Ch. Bone Marrow.—Normal and patologic physiology with especial references to diseases involving the cells of the blood.—Del Handbook of hematology de H. Downey III.—p. 1843-1961.

Etcheverry M. A.—Elementos de la médula ósea.—El día médico.—Abril 1939.—p. 25; Mayo 1939. —p. 41; Junio 1939.—p. 60; y Julio 1939 p. del vol. II.

Ferrata A.—L'Emopatie.—2ª Edic. Milán 1934.

Mallarmé J.—Le myélogramme normal et pathologique.—Le Sang. 1937.—11 p. 804-832.

Naegeli O.—Blutkranheiten und Blutdiagnostik.—4ª Edi. Berlín 1922.—y Tratado de Hematología clínica.—Madrid 1934 (Traducción de la 5ª Edición Alemana).

Osgood E.—Identification and clasification of cells of blood and marrow.—Amer. Jour. Med. Technol.—1938.—4 p. 93-101.

Tschinsky M. D. y Klotarenko B. N. Ueber konchenmarkveranderungen bei Flecktyphus mit Bemerkingen zur methodik der diagnostichen Punktion des Sternalmarks und der Anfertigung von Knochonmark spuntatprepaaten. Fol. Haematol.—1932.—46 p. 235-249.

Sabin F. R. y Miller F. R.—Normal Bone marrow.—Del Handbook of Hematology de H. Downey III. 1938.—p. 1791-1838.

Sánchez Illades L.—Estudio clínico de la médula ósea.—Medicina 1941-391.

Vogel P. Erf. L. A. y Rosenthal N.—Hematological observations on bone marrow obtained by sternal puncture.—Amer. Jour. Clin. Path. 1937.—7. p. 436-447 y 498-515.

Weerdt W. de.—Recherches hématologiques sur la biopsi medullaire. I.—La moella normale.—Rev. Belge Sci. Med.—Ag. Sept. 1939.—II.—p. 297-325 II.—Aspects de la moelle osseuse dans les hemopathies.—Ibid.—Oct. 1939 11 p. 337-414 III.—Interpretation des nonóos du myelogramme.—Ibid.—Nov. 1939. 11.—p. 440-466.

Weil P. E. y Perles S.—La Ponction Sternale. 1938.—p. 32.

ASPECTOS CLINICOS DE LAS ENFERMEDADES RICKETTSIALES EN ALGUNOS PAISES SUD-AMERICANOS

ATILIO MACCHIAVELLO

Epidemiólogo Consultor de la Oficina Sanitaria Panamericana

PERU

Hasta 1928, el tifo exantemático era una unidad clínica. Al establecerse las diferencias experimentales entre el tifo clásico y el murino, nació ficticiamente una diferenciación clínica paralela entre ambas variedades, y este error ha sido perpetuado en la literatura médica hasta el punto que textos exclusivamente de clínica persisten en mantener capítulos separados para la descripción de las enfermedades originadas por la *R. prowazeki* y la *R. mooseri.*

Por eso, previamente a considerar la clínica del tifo exantemático, deseamos establecer dos hechos fundamentales:

El primero se refiere a la falta de superposición entre los conceptos epidemiológicos, experimentales e inmunológicos del tifo, por una parte, y los conceptos clínicos, por otra.

El segundo, complemento del anterior, es la carencia de métodos clínicos capaces de diferenciar entre las variedades de tifo exantemático.

Analizando el primer punto, se hace evidente que la epidemiología del tifo clásico se diferencia claramente de la del tifo murino, pero sólo hasta el momento en que éste deja de ser un accidente humano de la natural transmisión rata-pulga-rata, o rata-poliplax-rata, para convertirse en una enfermedad humana de ciclo hombre-piojo-hombre idéntico al del tifo clásico. Es decir, ambas afecciones tifosas son epidemiológicamente diferenciables hasta el instante en que el tifo murino se "humaniza", según la feliz expresión de Zinsser.

Aun en este caso, cuando ya la epidemiología es incapaz de diferenciar entre ambos tifos, la experimentación animal permitirá descubrir aspectos clínicos en los animales receptivos inoculados, de valor diferencial, siempre que las cepas murinas "humanizadas" sean susceptibles de reversión. En el supuesto que una cepa murina pudiera fijar definitivamente su "humanización", los métodos experimentales de animales dejarían de ser efectivos para diferenciarla de una cepa clásica.

En este estado de cosas, todavía sería probable utilizar métodos serológicos (como la fijación específica del complemento) que fueran efectivos en diferenciar la constitución antigénica de ambos virus tifosos, y desde luego siempre que la "humanización" del virus murino no acarree un cambio paralelo de esa constitución antigénica en sentido del virus clásico, justamente como una consecuencia del proceso de humanización.

De lo dicho se deduce que epidemiológicamente los términos tifo endémico y epidémico, no son en absoluto sinónimo de tifus murino y clásico, respectivamente, y que, desde el punto de vista experimental, tampoco lo son las denominaciones de virus orquítico y no orquítico, si bien estos términos son expresiones más exactas de la realidad, que los primeros, porque si epidemiológicamente ambos virus pueden propagarse como endemias o epidemias, en cambio el virus clásico sólo por excepción toma el carácter orquítico.

Se observa que para un diagnóstico etiológico diferencial entre ambos virus, la serología reveladora de diferencias antigénicas aparece como el procedimiento de elección, pero esto en el entendido que dicha constitución antigénica fuera siempre fija. No hay ninguna certidumbre que nos indique que el virus murino completamente humanizado no cambia paralelamente su constitución antigénica hacia el tipo clásico, mientras que hipotéticamente, de ser cierta la filogenia de este último, necesariamente debemos aceptar en teoría que este cambio a lo menos una vez aconteció en el pasado.

Analizando el segundo punto, tenemos que en clínica humana no existen elementos diferenciales seguros para distinguir entre un tifo provocado por virus murino y un tifo producido por virus clásico, sea durante endemias o durante epidemias, sea que se trate de un virus intermedio según descritos por Castañeda. Por lo tanto las formas clínicas llamadas inaparentes, benignas, frustras, medianas o graves, como los tipos designados cutáneos, nerviosos, ataxodinámicos, etc., pueden ser producidos por cualquiera de los virus mencionados, ya que las formas clínicas dependerán de la virulencia del agente infeccioso, del terreno en que actúan y de otros factores independientes de la variedad de virus. Si clínicamente la constitución del soma rickettsial tuviera en el hombre manifestaciones privativas para los virus clásico y murino, tendríamos que confesar nuestra inhabilidad para distinguirlas sin ayuda de laboratorio.

A este respecto acontece con las rickettsiosis petequiales lo que sucede con ciertos tipos de salmonelas que provocan las llamadas intoxicaciones alimenticias. En ocasiones se puede llegar a sospechar epidemiológicamente la naturaleza etiológica de la infección; pero la clínica no podrá diferenciarlas por sí, mientras no recurra a los procedimientos de laboratorio que respecto a las salmonelas ha llegado a increíbles límites de sutileza.

En conclusión, tenemos que aceptar que clínicamente el tifo exantemático es

uno e indivisible y que la clínica carece de medios propios para hacer un diagnóstico etiológico diferencial entre el tifo clásico y el murino. Así, por ejemplo, en pleno período epidémico, en Santiago, hemos podido observar casos sobreagudos y fulminantes de tifo, al lado de las formas clínicas más variables incluyendo las benignas y las frustras. Todavía más, hemos comprobado por encuestas serológicas que el mayor número de casos inaparentes coexiste en el máximo de la epidemia, cuando se observan los casos más graves y con mayor letalidad.

Queremos insistir en que todas las descripciones en que se trata de caracterizar clínicamente ambas variedades de tifo, se basan por completo en conocimientos, estadísticos, epidemiológicos o en pruebas de laboratorio; pero que ni el clínico más sagaz, en presencia de un enfermo aislado de tifo, podría aventurarse a diagnosticarlo como caso de tifo clásico o murino, en ausencia de esos hechos concomitantes.

Lo que antecede es tan cierto, que Maxcy sospechó el tifo murino a través de la epidemiología y no de la clínica, y Mooser probó su existencia a través de la experimentación y no por el examen de enfermos.

Esto nos lleva a concluir que las descripciones separadas, de dos tipos clínicos diferentes de tifo: uno murino y otro clásico, son arbitrarias y deben ser excluídas de los textos de clínica para dar cabida a la simple descripción del tifo exantemático humano, como entidad nosológica única e indivisible, volviendo así al criterio clínico unicista que existía antes de 1928, y no queriendo con ello significar que ambas variedades de tifo no puedan ser distinguidas por otros métodos, ni menos que sean etiológicamente idénticos.

La descripción clínica del tifo exantemático acepta una generalización siempre que se tenga en mente que existen formas clínicas tan variables como el tifo grave hipertóxico y el tifo inaparente, subclínico, serológico, pasando por los casos de mediana gravedad, los benignos y los ambulatorios.

El tifo exantemático podría definirse clínicamente como una enfermedad transmisible que en su forma típica evoluciona con fiebre alta, estupor y exantema máculo petequial. Como en toda enfermedad, se le reconoce un período de incubación; un período de estado con dos fases: la pre eruptiva y la eruptiva; un período terminal que, después de una evolución cíclica, remata en la muerte o en la convalecencia.

Hacer una descripción del tifo sería duplicar los innumerables textos existentes, en que se encuentra detalladamente.

Esas descripciones son del todo esquemáticas y por lo tanto sería más conveniente señalar para cada zona y para cada epidemia la frecuencia de casos que presentan uno u otro síntoma y las condiciones en que ocurren. Es casi cierto que gran parte de los casos que no se diagnostican, sobre todo en las zonas de endemia, se debe a que los médicos no aceptan como de tifo los casos que no cumplen

con los requisitos que establece la descripción clásica de la enfermedad que aparece en los textos de medicina.

También es usual, y nosotros mismos lo hemos hecho así, comparar los síntomas de una epidemia de tifo con los encontrados por Wolbach y cols. en Polonia. Debemos anotar que los casos de Wolbach fueron seleccionados entre aquellos con diagnóstico cierto y claro de tifo, y por lo tanto se trata de casos más graves que el promedio. En realidad, el tifo de Polonia, que se toma como ejemplo de gravedad, no ha sido más grave que el tifo de Chile o de España, por ejemplo.

Con Cifuentes, 1939 (1942) analizamos una gran cantidad de observaciones clínicas del Hospital Barros Luco de Santiago, para establecer un tipo medio descriptivo del tifo chileno. Las variaciones de uno a otro caso fueron tan extraordinarias, que terminamos por no hacer una tal descripción; pero estas observaciones nos sirvieron para saber precisamente que durante la epidemia de Santiago en el año 1939, los síntomas habían variado con respecto a frecuencia en comparación con la epidemia de 1933-1938. En 1939, se estudiaron 225 casos seguidos de tifo, estableciendo ciertas conclusiones de interés. Desde luego recordaremos que este brote epidémico se instaló al comienzo de la epidemia y que los casos en conjunto no fueron tan graves como los de la gran epidemia mencionada.

En primer término, se observó mayor incidencia del tifo en jóvenes que en ancianos, por comparación con los hallazgos de Wolbach; enfermedad febril más corta, menor letalidad; cefaleas menos frecuentes, algias generalizadas más frecuentes, lo mismo el insomnio, el delirio, la relajación de los esfínteres y la sordera. El compromiso pulmonar fué paralelo en ambas series. Se estudió la duración absoluta de cada síntoma separadamente y a la vez en relación a la duración lo que sería largo de detallar.

En cuanto a los signos objetivos, fueron mucho más frecuentes que en la epidemia de Polonia el estupor y el embotamiento; fueron iguales las arritmias y el coma; fueron menores la lengua saburral y el exantema; y muchos menores la excitación, la esplenomegalia y el compromiso pulmonar. Indudablemente la frecuencia de los síntomas y signos objetivos, no implica gravedad ni duración. A *grosso modo* podemos juzgar que la levedad de los casos fué mayor que en Polonia, pues el 50 % casi tuvo doce o menos días de fiebre, sin contar los casos fatales y los de comienzo desconocido.

Aunque no hemos podido estudiar grandes series de casos en Perú, Ecuador, Bolivia y Colombia, podemos decir examinando las historias clínicas hospitalarias lo siguiente:

En Bolivia, de acuerdo con Veintemillas, es evidente que junto al caso grave, existe el leve y aun ambulatorio e inaparente.

En Perú, en la Zona Central, el tifo endémico es más frecuente en niños y en tales casos puede evolucionar como simple afección gripal, aun sin exantema. Ex-

ceptuados los casos de brotes epidémicos, el tifo de esta zona es más benigno que en Chile.

En Ecuador no se ha hecho la delimitación exacta de las zonas endémicas, entendiéndose hoy como tales toda la sierra. Pero esto no es del todo efectivo. En Quito, Riobamba, Ambato, el tifo es bastante más grave que en el Perú.

En Colombia hemos examinado algunas observaciones publicadas por Patiño Camargo y cuarenta y seis recolectadas en la tesis de Gutiérrez. En general, se tiene la impresión que se trata de un tifo más leve que el chileno.

Es claro que sobre los pocos casos examinados en el Perú, no habiendo estudiado la zona de Cuzco-Puno, no podemos sacar conclusiones.

En el total de los casos, la falta de un método estadístico de apreciación y la no consignación diaria de la evolución de cada síntoma, hace que no puedan sacarse conclusiones valiosas ni exactas. Aconsejaríamos el uso de una historia clínica compendiada, como la que usamos con Cifuentes en nuestro estudio de 1939.

Durante las endemias, toda la sintomatología descrita carece de significación, pues lo más común es que a lo menos un 50 % de los casos presenten formas atípicas, frustras y no sabemos cuántas inaparentes. La forma endémica gripal, como signos catarrales, inyección conjuntival, fotofobia, ligera bronquitis y estado como de ebriedad, *sin* presencia de exantema, sólo se diagnostica cuando se hacen pruebas de laboratorio complementarias o existe la noción clara de la endemia tifosa. La forma frustra ambulatoria, que puede consistir en simple cefalea y malestar general con fiebres fugaces, tampoco es diagnosticada, a menos que se empleen métodos serológicos, rutinariamente.

Estos casos endémicos son indiferenciables de los casos atenuados del tifo murino. Ya hemos dicho por qué este tifo es más leve, pero hay que cuidarse mucho de concluir que el tifo murino siempre es benigno, porque pueden observarse casos tan graves como los más de tifo clásico. Sin embargo, en términos generales, el tifo murino es menos tóxico, lo que parece de acuerdo con su constitución antigénica, según lo que hemos conceptuado anteriormente.

Los autores clásicos describen como complicaciones lo que podría considerarse como simples alteraciones viscerales o de ciertos sistemas, alteraciones propias de la infección con rickettsias y por lo tanto no complicaciones en el verdadero sentido de esta palabra.

De estas alteraciones han merecido estudios clínicos y se describen la miocarditis aguda, las alteraciones vasculares, las nerviosas y psíquicas, las renales, las respiratorias, etc.

Ahora bien, es necesario decir que en Chile estas alteraciones han sido bien estudiadas, bastando citar los trabajos electro-cardiográficos de Garretón Silva, Hervé y del Solar, 1936, y los trabajos anátomo-patológicos de la Escuela de Herzog, en Concepción.

La sintomatología del tifo es interpretada hoy día en forma muy diferente que años atrás. Las alteraciones cardíacas y renales han pasado a segundo plano, una vez que se ha comprendido mejor la fisiopatología de la infección tifosa.

La fisiopatología de la infección tifosa está siendo comprendida poco a poco, a través de las observaciones de numerosos investigadores. Los anatomo-patólogos, desde Fraenkel, Ceelen, Nicol y sobre todo Wolbach y cols. y luego Dawydowskie, establecieron las lesiones fundamentales del tifo que pueden resumirse brevemente así: proliferación del endotelio de los capilares y arteriolas, con trombosis, hemorragias, necrosis secundaria y gangrena. Infiltración perivascular de células redondas. Los cambios son más intensos en la piel, sistema nervioso, miocardio y ciertos nervios, como el vago. En la piel se forman lesiones típicas, como en el cerebro, que recientemente han sido descritas en el tifo chileno por Versin, 1934-1935.

Versin encuentra que las lesiones de la piel en el tifo exantemático pertenecen exclusivamente al sistema vascular (arteriolas, vénulas, pre capilares y capilares). El infiltrado perivascular compuesto de células linfocitarias, adventiciales, plasmacélulas y leucocitos, es la alteración más constante y principal. La lesión vascular misma que describen con relativa frecuencia los autores extranjeros, casi no se observa en Chile y los fenómenos de trombosis y degeneración son excepcionales. Las lesiones son precoces y se presentan en la primera semana de enfermedad. Los leucocitos participan activamente en el proceso, aparecen precozmente y duran todo el período de estado, según lo ha definido Herzog, de Concepción. A lesiones más graves, mayor gravedad de la enfermedad.

Pinkerton, 1944 (Moragues y Pinkerton) sugiere que la lesión cutánea es fundamental en el tifo y le concede tanta importancia, que al estudiar la función que el ambiente ejerce sobre el tifo (ambiente térmico) lo relaciona a la acción que puede tener sobre la piel, principal centro de localización de las lesiones endoteliales causadas por las rickettsias.

Ahora bien, la alteración del endotelio capilar, y en general de los más pequeños vasos, trae un aumento de la permeabilidad de éstos y edema que se nota desde el comienzo de la enfermedad. Cuando las lesiones progresan, los vasos sanguíneos dejan escapar el agua, las sales y el plasma. Como los tejidos pueden no estar deshidratados, se produce edema. A causa del estado del enfermo, de la intoxicación, del estado hepático con función reducida, del metabolismo protéico intensificado y de la alimentación deficiente, las proteínas del plasma no pueden ser repuestas. Si en este momento se recurre a la medicación por suero salado, la falta de presión osmótica de los cristaloides no hace sino agravar el problema, pues al pasar con toda facilidad a los tejidos acarrea todavía más albúmina empeorando la situación. Harrell y cols. comparan el cuadro al que se produce en las quemaduras.

Las lesiones endoteliales que acarrea la permeabilidad vascular permiten que

se produzca: 1) descenso del volumen sanguíneo; 2) hipoproteinemia, especialmente de la fracción albumínica; 3) hipocloremia; 4) dilución sanguínea sin destrucción celular; 5) alcalosis; 6) aumento del nitrógeno no proteico; 7) baja de la presión arterial; 8) edema; 9) relajación del tono vascular, etc.

Algunos de estos fenómenos pueden ser estudiados en mayor detalle, y Alessandri, 1934, y otros, recientemente Woodward y Bland, 1944, dan relaciones parciales, o más o menos completa de los distintos cambios.

Los últimos autores mencionados encuentran que el volumen celular por ciento baja de 46 (normal) a un promedio de 32. Encuentran una reducción de hematíes por mm^3. Las proteínas bajan a un promedio de 5.2 grm. por ciento, baja que se hace a expensas de las globulinas, pero más aún a expensas de la albúmina, posiblemente debido a que el pequeño tamaño de la molécula de albúmina permite más fácilmente su paso a través de los capilares cuyo endotelio se haya dañado. La albúmina puede descender a valores de menos de 1 grm. % (normal: 4,6-6, 7, suero).

Los cloruros muestran una reducción grande, aunque variable, Woodward y Bland, confirmando previos hallazgos de Alessandri, 1934, encuentran de 70 a 110 miliequivalentes por litro. La cloruria es normal o baja. El CO_2 contenido en la sangre venosa se eleva hasta noventa volúmenes por ciento en los casos graves; el nitrógeno no proteico sube a 90 mg. % o más (normal 25.3 %).

Es indudable que el volumen celular medido al hematocrito, a pesar de ser bajo, es más alto que el correspondiente a la anemia que tiene el enfermo en mayor o menor grado y que se aprecia durante la rehidratación. La reserva alcalina está en relación a la hipocloruremia y el estado de alcalosis resultante cuenta por mucho de los síntomas nerviosos y sobre todo convulsivos de ciertos casos graves.

El edema cerebral también es responsable de muchos de los síntomas encefálicos y especialmente de la cefalea.

La presión arterial fué bien estudiada por Macchiavello y Cifuentes, 1942, realizando cerca de trescientas mediciones en pacientes que clasifican por grupos de edades, en relación, además, de los días de enfermedad. En el grupo de cero a diecinueve años, encuentran que la presión inicial media de 100/59 desciende en el segundo septenario a un promedio de 93/54, con una presión diferencial promedia de 37, mientras en los grupos de mayor edad, si bien la presión no es tan baja, la diferencial puede llegar a 20, sobre todo por descenso de la presión sistólica. No encuentran una presión diastólica tan baja como la mencionada por otros autores, aunque lecturas ocasionales de 40 existieron en algunos enfermos.

Ahora bien, cuando se observa el conjunto de esta sintomatología, no puede uno dejar de sorprenderse por su semejanza con el choque traumático, o con el choque circulatorio subsecuente a quemaduras, como lo hace notar Harrell. Pero desde luego lo difícil es poder saber a qué shock se refiere de las muchas definicio-

nes y causas que se han atribuído a este fenómeno. Harkins, 1941, resume las definiciones de shock y luego hace la siguiente descripción: "oligoemia iniciada por pérdida local del flúido debida a traumatismo, trátese de plasma, sangre, o ambos a la vez; acompañada de débito sanguíneo disminuído y menor volumen circulante, presión venosa baja, consumo de oxígeno disminuído, vaso constricción arteriolar, acapnia y baja secundaria de la presión sanguínea, y perpetuada por la suma de estos factores y posiblemente hiper potasioemia; aumento general de la permeabilidad capilar, anoxia, acción de los metabolitos tisulares y deficiencia de la hormona cortical suprarrenal. Otros cambios, químicos y patológicos a la vez, ocurren a menudo en el shock, incluyendo el aumento de nitrógeno no proteico, disminución de la coagubilidad sanguínea, y en algunos casos aumentos del magnesio plasmático." Heidenhain estudió hace muchos años las relaciones del flujo linfático en la presión arterial, estudios que sirven de base para comprender el mecanismo de la hemoconcentración, que sería para Moon el primer signo detectable de insuficiencia circulatoria de origen capilar. Hoy se sabe que este fenómeno esencialmente reconoce lesión endotelial. La disparidad que existe entre el volumen de sangre disminuído y el aumento de la capacidad vascular se explica por esta lesión que a la vez que deja escapar el plasma, reduce el volumen efectivo de la sangre acumulándola en los capilares atónicos que han aumentado su capacidad volumétrica. La falla circulatoria de origen capilar se acompaña de un grupo de características separaciones de las constantes fisiologías, a saber:

Reducción de:	Volumen sanguíneo total
	volumen del débito circulatorio
	contenido de oxígeno
	poder de combinación del Anhidro carbónico CO_2
	cloruros
	coagubilidad de la sangre
	Todas las actividades metabólicas
Aumentadas:	Glóbulos rojos, en número
	hemoglobina
	gravedad específica
	nitrógeno no proteico
	azúcar
	potasio

La falta de oxígeno produce la degeneración de varios parénquimas.

El edema se manifiesta en los tejidos blandos y efusiones en las cavidades serosales.

Hasta este momento vemos que en el tifo existen muchos de estos mismos fenómenos que acompañan al shock traumático; pero en general se asemeja todavía más al shock producido por extensas quemaduras, según lo estudiado por Lee, Elkinton y Wolff, 1941. Las diferencias provienen de que el edema no es intenso y la anoxia sólo actúa en forma decisiva en el período más avanzado. Igualmente la infección por sí misma y especialmente por la toxina rickettsial, y la con-

comitancia de fiebre, son fenómenos que se suman al shock vascular. La huída de los líquidos del torrente circulatorio, puede no ir acompañada de edema y puede ocurrir una verdadera deshidratación, que los autores clásicos confundían con enflaquecimiento.

En resumen, la infección provoca la lesión endotelial que conduce a la permeabilidad capilar con paso de líquidos y albúmina de los tejidos, pérdida de cristaloides y fenómenos concomitantes a la hemo-concentración e hipoproteinemia. La pérdida de albúmina y cloruros trae alteraciones en los alcalinos de la sangre y esto a su vez altera el poder de combinar CO_2. De ahí que el plasma, el oxígeno y el extracto suprarrenal cortical sean la medicación de elección en estos estados, como también en el tifo. Alessandri, 1934, usa la suprarrenal a largas dosis. Se ve que sin haber llegado a describir exactamente la fisiopatología de la infección tifosa, ya, empíricamente, los clínicos chilenos habían comprendido las manifestaciones sustantivas del tifo y aplicaban una medicación que, aunque no es igual a la de hoy día, se le asemeja notablemente. Sólo les faltó introducir la inyección de plasma con la significación que se le ha dado hoy día.

No entraremos en detalles sobre las formas clínicas, complicaciones y diagnóstico diferencial, si bien existen algunos puntos al respecto que valdría la pena considerar detenidamente.

HEMATOLOGIA

Sólo deseo dedicar algunas pocas palabras a este tema que ha sido tan poco estudiado. Trabajos en ratas, 1936, 1939, en cobayos, conejos, 1938, y en hombres, referentes a hematología, nos permiten trazar un cuadro aproximado del hemograma. Por el momento, respecto a los animales de laboratorio, diremos que se han estudiado varios centenares en las más diversas condiciones, pero que las conclusiones deducidas no pueden ser aplicables al hombre, aunque enseñan algunos detalles que han ayudado a interpretar el hemograma humano.

Hemos estudiado varias series de enfermos en distintos lugares y en diferentes años y también por grupo de edades, y descartando los casos que no pudieron ser observados desde la iniciación de la enfermedad. Entre dos mil observaciones clínicas examinadas el año 1938, sólo seleccionamos 238 basándonos en el último requisito. Las historias correspondían a enfermos de los cuatro años anteriores y los exámenes habían sido realizados por técnicos diferentes, de manera que hubo que correlacionar la terminología. El estudio de esta serie no fué provechosa sino en el sentido de darnos la seguridad que los valores encontrados correspondían a dos órdenes de fenómenos: uno, era la variación misma de los elementos celulares tomados en conjunto y en relación de unos con otros; otro, era la variación ficticia impuesta por cambios de diversa categoría, independiente de las células mismas.

No conociendo la magnitud de estos cambios, como ser de la concentración

sanguínea, por deshidratación, los resultados carecían de valor absoluto. Estudiando las relaciones entre la alcalosis y la fórmula leucocitaria, concluimos que había una definida influencia, no dependiente de la infección misma. Experimentalmente, Macchiavello, 1936, demostró que la alcalosis en ratas tifosas favorece la leucocitocis, mientras la acidosis disminuye el número relativo de leucocitos.

En una serie de dieciocho enfermos se pudo comprobar que las variaciones en el número de leucocitos se debían a variaciones paralelas en el volumen sanguíneo. Esto explicaría por qué en la profunda deshidratación final de los enfermos la leucocitosis sube apreciablemente. A pesar de ello y de muchos otros factores que influyen en la alteración ficticia de la fórmula leucocitaria, puede establecerse lo siguiente:

Leucocitocis muy moderada a continuación de una fase inicial de leucopenia. Las elevadas leucocitocis son ficticias en su mayoría. Neutrofilia con desviación regenerativa muy marcada (formas juveniles y en cayado-tab) hasta 30 % del total, a veces más). La leucocitosis y neurofilia suben bruscamente al término de la enfermedad, cuando hay hiperpirexia. Los eosinofilos desaparecen lentamente en el curso de la enfermedad y en forma irregular. Los linfocitos están en relación inversa a los polinucleares neutrofilos, aumentando absoluta y relativamente después del primer septenario y más, al final del período febril. Los monocitos atípicos, como los linfocitos en muchos respectos, suben entre el 8º y el 16º día hasta cifras del 15 y 20 %. Células plasmáticas e irritativas es la regla. Los mielocitos son variables y a veces elevados en número. Es el cuadro abigarrado (*gay or colorful* blood picture) de Schilling. Mientras no se estudie la hematología en relación a los otros factores mencionados, no tendremos el cuadro hemático exacto del tifo.

Las plaquetas bajan durante la erupción, suben al final del período febril. Siempre hay cierto grado de anemia, a veces marcado.

TERAPEUTICA

La experiencia sud-americana en terapéutica del tifo exantemático, al igual que la experiencia mundial, se resumía hasta hace poco en la frase que figura en todos los textos: "No existe tratamiento específico."

En los últimos años este panorama ha cambiado hasta poder afirmar que ya se esboza una era en que el tifo y las otras rickettsiosis tendrán tratamiento, tanto específico como inespecífico.

Como es probable que las conclusiones a que se lleguen con un grupo de rickettsiosis pueda ser, en relación al tratamiento, aplicable a los otros grupos, creemos que el problema terapéutico se puede tratar en conjunto, sin aplicarlo a una enfermedad determinada.

Dos líneas generales se imponen: la del tratamiento específico y la del inespecífico. Comenzaremos por el último.

1. Tratamiento inespecífico

Se debe considerar como inespecífico todo tratamiento que no esté basado en productos biológicos u otros, derivados del agente infeccioso mismo. A este respecto sobresalen dos tipos de terapéuticas: la basada en el cuidado general del enfermo, por diferentes métodos, que se podrían clasificar de fisiológicos o generales, y la que se basa en el ataque directo del agente infeccioso mediante substancias químicas.

a) Terapéutica general

La terapéutica general acepta una nueva división, según trate de mantener el buen estado general del enfermo, evitando complicaciones, o según trate de mantener el correcto funcionamiento de algún órgano o sistema determinado.

Sólo mencionaremos de paso, entre los primeros: la dieta, la balneoterapia, los cuidados de la piel y sobre todo de las cavidades, especialmente la bucal, el uso de hielo a la cabeza, el cuidado del intestino, etc.

Entre la medicación relacionada con el funcionamiento de determinados órganos y sistemas, se ha dado importancia a los diuréticos (lactosa, escila, teobromina), a los tónicos cardíacos (digitalina a altas dosis, ouabaina intravenosa, alcanfor, esparteína, cafeína, hielo precordial, etc.), a los sedantes nerviosos, etc.

Ahora bien, merecen mención especial las nuevas orientaciones terapéuticas inespecíficas que se están derivando del conocimiento más completo de la fisio-patología de la infección tifosa. A este respecto, me adelanto a decir que en Chile, desde hace muchos años, el profesor Alessandri y sus colaboradores han seguido las líneas de tratamiento que sólo recientemente están siendo aconsejados por investigadores norteamericanos, si bien debemos reconocer que los resultados contradictorios obtenidos por Alessandri, 1934; Etcheverry, 1934; Lozada, 1934, y otros, se deben a que en aquella época la terapéutica del shock, que según veremos está estrechamente relacionada con la terapéutica inespecífica del tifo, era desconocida sobre sus actuales bases.

Del estudio que hemos hecho de la fisio-patología de la infección tifosa y maculosa, se desprende que tanto para Woodward y Bland, como para Harrell, Venning y Wolff, no existe en realidad una falla cardíaca, siendo los síntomas atribuídos a ésta dependientes más bien de una deficiencia o debilidad de la circulación periférica.

Los clásicos estudios sobre tifo y fiebre maculosa, como los de Wolbach, 1919, 1922; Geelen, 1919; Herzog, 1918; Nicol, 1919; Fraenkel, 1921, etc., y los más recientes de E. Herzog y sus colaboradores, en la Universidad de Concepción, Chi-

le, son precisos en establecer que la anatomía-patológica de estas afecciones tiene como base esencial las lesiones de los pequeños vasos sanguíneos de la periferia y las del sistema nervioso.

En el tifo y rickettsiosis afines, la histopatología vascular es una angeitis sin invasión de las capas profundas de los vasos; en la fiebre maculosa es una tromboangeitis, a menudo acompañada de necrosis e invasión de las células de los músculos lisos de la media; en ambos casos, como probablemente en todas las rickettsiosis, la localización de las rickettsias en los endotelios acarrea la tumefacción de los mismos y la trombosis de los capilares. Versín Castellón, 1935, encuentra que en Chile el infiltrado perivascular es la principal y más constante lesión de las arteriolas, venulas, capilares y precapilares, mientras la lesión vascular misma, descrita con relativa frecuencia por autores extranjeros, es mínima y los fenómenos destructivos trombótivos, excepcionales.

La permeabilidad vascular aumentada que acarrea la destrucción del endotelio, trae una alteración de la composición electrolítica de la sangre, con baja de la presión osmótica por escape de las proteínas plasmáticas a los tejidos, baja del volumen sanguíneo, falla circulatoria y anoxia, la cual aumenta la destrucción capilar. En último término, los enfermos de tifo presentan volumen sanguíneo reducido, hipoproteinemia, especialmente de la fracción albumínica, hipocloremia, sin destrucción celular y azotemia.

Estos hallazgos eran ya conocidos en detalle por los clínicos chilenos, desde 1932, gracias a que los estudios sobre diabetes, de Chabanier y Lobo-Onell, habían introducido como rutina en los hospitales las determinaciones de cloro sanguíneo, reserva alcalina, proteinemia, etc. Sobre esta base Alessandri sustentó la medicación de los tifosos, con suero salado, por diversas vías, suero glucosado hipertónico y transfusión, llegando a sostener que era el mejor tratamiento disponible. Referencias sobre el método se encuentran en las memorias de Etcheverry y Lozada, método que se incorporó a la rutina hospitalaria.

Ahora bien, en aquella época, fuera de la transfusión, no se utilizaba la administración de suero o plasma en la forma que se hace hoy día y, por lo tanto, los resultados eran contradictorios, pues mientras algunos sostenían haber obtenido una baja de la letalidad, otros declaraban haber tenido éxito sólo en enfermos tratados al principio de la enfermedad. Los autores americanos mencionados nos hacen saber ahora que, de acuerdo con lo establecido por Minot y Dodd, 1940, y Beard y Blalock, 1931, las soluciones salinas y glucosadas intravenosas, desde el momento que no mantienen presión osmótica de la sangre, pueden ser causa de una nueva fuga de proteínas hacia los tejidos y aumentar el shock y colapso circulatorio periférico.

Es posible que algunos de los resultados beneficiosos obtenidos por la llamada inmuno transfusión, como por las inyecciones intravenosas de suero de convale-

ciente, en realidad se deban a la terapéutica albumínica y no a la presencia de anticuerpos.

También resulta de lo anterior que los autores americanos mencionados no aconsejan el uso de los tónicos cardíacos, ni de diuréticos, ya que los trastornos del corazón y la azotemia son enteramente aparentes y no reales.

A este respecto, sin embargo, no estamos íntegramente de acuerdo con estos autores, por cuanto como vimos anteriormente al hablar de la clínica, el tifo chileno está a menudo acompañado de una verdadera miocarditis y de glomérulo-nefritis, según lo prueban estudios de Caffarena, 1935, y de Fernández, 1935. Además, anotamos que si los resultados electrocardiográficos obtenidos por Woodward y Bland, en la serie de sus enfermos, revelan alteraciones cardíacas mínimas, no acontece lo mismo con los relatados por Garretón Silva, Hervé y Del Solar, 1935, y previamente por Del Solar, 1934, quienes encuentran que las alteraciones cardíacas en el tifo son más frecuentes aun que en el reumatismo articular agudo o la difteria. Anotamos que la serie de enfermos de los autores americanos del norte aparece como sufriendo de un tifo relativamente benigno, mientras el tifo chileno tiene a lo menos una letalidad de 20 %.

Es por esto que sin desconocer lo esencial de la terapéutica encaminada a mantener el volumen sanguíneo, continuamos apoyando la terapéutica cardíaca específica, para aquellos casos en que esté indicada.

En la misma forma, estimamos que si en una cierta cantidad de enfermos, la rehidratación de por sí acarrea la baja de la uremia, en otros casos hay evidencia que ésta es de origen renal y deben ser tratados consecuentemente.

La técnica del tratamiento debe ser la misma empleada para el shock por deficiencia de volumen sanguíneo, o sea, cuatro litros diarios de líquidos, por vía oral de preferencia, pudiendo usarse, además, la intravenosa. La vía subcutánea no es aconsejable. En casos de anuria u oliguria, el suero glucosado hipertónico al 50 % es útil. La albúmina sanguínea se puede restaurar en cualquier forma indicada, siendo preferible el uso de suero o plasma.

Otra mención especial merece el *tratamiento clorurado.* Macchiavello, 1936, realizó ciertos estudios tendientes a demostrar las relaciones entre el grado de leucopenia y la intensidad de la infección tifosa experimental. Zinsser y Castañeda, desde 1932, habían probado que cualquier método que provocara una leucopenia constante era útil para aumentar la gravedad del tifo experimental en ratas y cobayos. De ahí que utilizaran las radiaciones por Rayos X para obtener gran cantidad de rickettsias en el peritoneo de ratas inoculadas por vía intraperitoneal con tifo murino. El uso del benzol y otras substancias leucopenizantes probó la verdad del principio, aunque demostraron no ser tan poderosas como los Rayos X en producir agranulocitosis. Macchiavello, 1936, 1938, ensayó una larga serie de sustancias leucopenizantes con el mismo fin, realizando estudios hematológicos para-

lelos, que demostraron que no siempre el grado de leucopenia en la sangre circulante correspondía al grado de infección tifosa, si bien, por otra parte, en lo referente a infección rickettsial en el peritoneo de las ratas, ya, con Dresser, 1936, había demostrado que la cantidad de rickettsias era inversamente proporcional a la de los leucocitos presentes.

Los estudios hematológicos a que nos referimos en otro sitio fueron completados experimentando con sustancias ácidas y alcalinas, observando su efecto sobre la evolución del tifo, tanto en ratas sometidas a la acción de los Rayos X, como solamente inoculadas con tifo murino, por vía peritoneal. En ratas normales, bajo dieta constante de bicarbonato de sodio o de cloruro de amonio, los cambios son más bien cualitativos que cuantitativos, y no los mencionaremos. Si bajo las mismas dietas se inoculan con tifo murino, las ratas fallan en presentar la leucocitosis típica que presentan las ratas alimentadas con dieta normal. Cuando ratas normales se irradian con Rayos X, hay una leucopenia inicial, luego una leucocitosis y por fin, después de doce horas, se instala la leucopenia progresiva y fatal cuando la dosis de Rayos X es elevada. Cuando se hace lo mismo, con ratas sometidas a dietas ácida o alcalina, la leucocitosis inicial no se produce.

Por fin, si las ratas se irradian con Rayos X y se inoculan con tifo murino, las sometidas a dieta ácida muestran la máxima leucopenia, y luego también el número de leucocitos en el exudado peritoneal o de la vaginal del testículo es menos que el de las ratas sometidas a dieta alcalina o normal. Como se ha probado que las rickettsias aquí están presentes en relación inversa a los leucocitos, las ratas a dieta ácida presentan mayor número de rickettsias en el peritoneo y túnica.

Cabría, por lo tanto, concluir que la infección tifosa es más intensa en estas últimas y así parece ser en efecto, pero con gran sorpresa la observación de las ratas alimentadas con bicarbonato de sodio revela animales adinámicos, quietos, de pelo hirsuto y sucio, consignos de edema en las extremidades y muy a menudo con encías hemorrágicas, fuliginosas y epistaxis; mientras las ratas alimentadas con cloruro de amonio se ven ágiles, vivaces, limpias y no muestran el menor signo de enfermedad. Sabemos que la irradiación usada por Zinsser y Castañeda, 1932, como la modificación de Macchiavello y Dresser, 1936, utiliza tal cantidad de Rayos X, que las ratas siempre mueren. La sobrevida en las ratas ácidas es mucho mayor que las alcalinas y, hasta la muerte por agranulocitosis, conservan su buen estado general.

Esta situación paradojal entre el grado de infección tifosa y el aspecto clínico, nos llevó a concluir que si la primera depende de la mayor o menor defensa leucocitaria, el segundo, es decir, la evolución clínica, dependía íntegramente del estado de alcalosis o acidosis.

La radiación por los Rayos X produce en las ratas un cuadro completamente comparable al de una quemadura. En la quemadura hay una enorme pérdida de

plasma en el sitio de la quemadura y por hipermeabilidad capilar difusa debida a la acción de las substancias tóxicas, la proteína plasmática desciende a cifras insignificantes. El uso de cristaloides, como ser suero fisiológico, puede agravar la situación porque, dada la permeabilidad capilar, arrastra las proteínas que aún quedan en circulación hacia los espacios extravasculares, aumentando el edema.

La extravasación de los cristaloides trae un aumento de los bicarbonatos tal vez de potasio de preferencia y un estado de alcalosis. El CO_2 puede llegar a 90 vol. %. El tifo murino en ratas normales no es muy grave, pero al ser irradiadas por los Rayos X a la acción granulocitopénica, se suma el shock por quemadura, dependiendo de aquella el grado de infección rickettsial y de éste la evolución clínica. La administración previa de cloruro de amonio a grandes dosis suprime la fase de shock vascular, aunque no suprima el progreso de la infección amparada por la acción deletérea de los Rayos X sobre los leucotitos. Por una coincidencia, lo que la quemadura por Rayos X hace en las ratas, experimentalmente, lo hace el tifo espontáneamente en el sistema vascular humano. Ya en 1938 ensayamos en enfermos tifosos el uso de cloruro de amonio a dosis de seis gramos diarios y los resultados fueron contradictorios: brillantes, cuando se trataba de enfermos de mediana gravedad o cuando se administraba desde los primeros días de enfermedad; inútil, cuando se administraba tardíamente a enfermos graves. Después de los estudios sobre shock y plasmoterapia comprendemos el por qué de estos resultados.

Como se ve, el tratamiento general del tifo ha entrado en una fase prometedora, mostrando la posibilidad de bajar la mortalidad hospitalaria que todavía es elevada.

Otros métodos de estimulación general que han sido utilizados son el abceso de fijación y la inyección subcutánea de pus aséptico, según el procedimiento de Bridé y Senevé. Tal vez en el mismo grupo podría incluirse la inyección de leucocitos y el uso de proteínas y otras sustancias inespecíficas, como es la omnadina, la leche aséptica, vacunas inespecíficas. El autor ha ensayado estos procedimientos sin ningún resultado (inédito).

b) Quimioterapia

La quimioterapia del tifo y de las rickettsiosis en general incluye una lista de todas las sustancias a las cuales alguna vez se ha concedido valor anti-infeccioso, sea general, sea específico para otras enfermedades.

Nosotros hemos utilizado los siguientes con resultados negativos: Neosalvarsán y Acetilarsan, Solución de Lugol, mercurocromo, tripaflavina, diversos mercuriales, electrargol.

Magalhaes, 1942, ha usado con resultados negativos los siguientes: sulfato de cobre coloidal, fuadina, tártaro emético, Septicemina, Paludán, electrargol, om-

nadina, difenolformina Zambeletti, alcohol absoluto más suero glucosado, Lantol, Ortofenol, Atropina, Neostibosán, Tarván, mercurocromo, Bayer 205, Atebrina, Prontosil, Sanocrisina a dosis mínimas.

Alessandri, 1934, utiliza, sin bajar la mortalidad, mercurocromo y tripaflavina.

En los textos se recomienda o menciona el uso del electrargol, electromartiol, urotropina (Glatard), salicilato de sodio (Derrien), colobiasa de oro (Philippon), etc.

Veintemillas, 1943, ensaya el Tártaro emético yodurado al 1 y 2 %, en inyecciones intravenosas de 5 cm_3. Menciona que baja rápidamente la temperatura, mejora el estado general, amenguan los síntomas generales y acelera la convalecencia. Pinkerton y v. Hofgaarden usan fuadina y atebrina en cobayos con fiebre maculosa, con resultados negativos, 1942.

Las más recientes investigaciones se relacionan con los siguientes grupos de sustancias: vitaminas, sulfónamidos, V 147, ac.p–amino benzoico, Penicilina, colorantes.

Vitaminas. Desde 1938 comenzamos a ensayar vitaminas en el tratamiento del tifo experimental y humano (Macchiavello, 1938, 1939; Macchiavello, Cifuentes y Ovalle, 1940). El ácido ascórbico fué ensayado exaustivamente, tanto la acción *in vitro* sobre de tifo clásico y murino, como la acción sobre el tifo clásico experimental del cobayo y sobre enfermos tifosos de diversa gravedad. En resumen, encontramos que *in vitro* su acción es negativa, que *in vivo* produce una baja de la temperatura, hasta poder eliminarla completamente con dosis muy elevadas, pero que esta acción no se relaciona con ningún poder anti-infeccioso. En el hombre tifoso hay, además, un notable mejoramiento de algunos síntomas generales, pudiendo relacionar la acción de la vitamina C, además de la propiedad antitérmica mencionada, con una protección de los capilares sanguíneos, según pareció demostrarlo experimentalmente la menor formación de nódulos tifosos cerebrales. El virus tifoso pudo ser recobrado de animales enfermos, en cualquier período de la enfermedad, aun en enfermos o animales afebriles, al igual que en los controles.

Vitamina B_1 fué usada con efectos variables sobre el estado general de enfermos tifosos, siendo un tratamiento casi de urgencia en estados de anoxemia. En unos pocos casos de arritmia normalizó el ritmo cardíaco usando dosis elevadas. Experimentalmente, una sola serie de cobayos tratados no mostró mejoría apreciable sobre los controles. Pinkerton y Bessey, 1939, demostraron una pérdida de resistencia al virus del tifo murino, por parte de ratas sometidas a dieta carente de riboflavina. La demostración por parte de Najjar *et al*, 1944, de que el hombre es capaz de obtener enormes cantidades de riboflavina por biosintesis en el tracto intestinal, hace presumir que el tratamiento con riboflavina no dé mayores resultados beneficiosos.

Sulfonamidos. Tan pronto sobrevino la era de los sulfonamidos, la mayor parte de los clínicos chilenos los empezaron a utilizar en el tratamiento del tifo, comunicando resultados contradictorios. En 1938, como parte de nuestro programa de buscar una terapéutica adecuada, ensayamos la sulfapiridina en unos 50 enfermos de distinta gravedad, utilizando como control el método de admisión alterna. La mortalidad en el grupo tratado fué de siete pacientes, y en el grupo control de ocho, sobre cuarenta y nueve enfermos en cada grupo. La impresión fué que los tifos graves se agravaron, pero que los de mediana gravedad tuvieron una evolución más favorable en cuanto a la intensidad de los síntomas, aunque no en relación a la duración de la enfermedad. Más tarde ensayamos el sulfatiazol en un número de no menos de noventa enfermos, con resultados negativos, si bien anotamos menores complicaciones de todo orden. Tampoco obtuvimos resultados favorables con sulfonamidos por vía parenteral, siendo en este caso observado que algunos pacientes se reagravaron, después de uno o dos días de aparente mejoría.

Kikuth, 1939 (1940), menciona efecto beneficioso de las sulfonamidas en las rickettsiosis. Topping, 1939, relata en cambio efectos nocivos en fiebre maculosa y tifo murino experimental del cobayo. Pinkerton y von Hofgaarden, 1942, ha probado en cobayos infectados experimentalmente de fiebre maculosa, el sulfatiazol, el neoprontosil y la sulfadiazina y encuentra que el efecto es deprimente, comprobando que en los cobayos tratados con sulfadiazina se podían observar, por primera vez, abundantes rickettsias intranucleares en frotes de saco escrotal y cortes de testículo. Durand y Balozet, 1941, insisten en el efecto deprimente y pernicioso de los sulfonamidos, en el tifo.

Menk, 1942, relata que en Varsovia se han tratado pacientes con sulfapiridina desde comienzos de 1940, obteniendo buenos resultados en las complicaciones, especialmente pneumónicas, sin influir la evolución del tifo.

Steinhaus, 1943, estudia la acción del sulfatiazol, sulfatiazol sódico por vía subcutánea, sulfaguanidina y sulfadiazina, obteniendo resultados negativos y aún efecto nocivo en altas dosis, especialmente de sulfaguanidina (el ensayo está hecho en cobayos. Adicionalmente prueba la atebrina en conejos, con igual resultado negativo o tóxico).

Nos parece inútil seguir amontonando evidencia sobre la inefectividad de este grupo de drogas.

Colorantes. En el Repport Anual de la Fundación Rockefeller, International Health Division, 1943, se menciona que se ha emprendido un extenso trabajo en relación a la quimioterapia del tifo. Se han usado gran número de sustancias, entre ellas vitaminas, inositol, amino ácidos, hidroquinonas, ácido fólico, Forbisen y azul de toluidina. Sólo los dos últimos han demostrado actividad terapéutica, pero el Forbisen, únicamente en laucha y no en rata de algodón. (Peterson.)

Peterson, 1944, asevera que el azul de toluidina neutraliza la toxina del virus del tifo murino, moderadamente, y la cepa Breinl, de virus clásico, más ligeramente, siendo bastante activo contra la infección tifosa murina en ratones, pero inactivo contra la infección de ratas de algodón, por cualquiera de los tifos mencionados. Como la toxina tifosa mata los ratones por coagulación masiva intravascular, como el colorante es a la vez anticogulante, se sugiere que allí resida su acción terapéutica, si bien otros anticoagulantes como la heparina y el dicumarol, no tienen acción neutralizante de la toxina.

V 147, V 186 y drogas afines. El uso de estas drogas en la terapéutica del tifo, en forma sistemática, por un núcleo de investigadores de laboratorio y de clínicos, demuestra el enorme interés que al presente tiene la quimioterapia de las rickettsiosis.

V 147 y V 186, son los agentes terapéuticos más efectivos contra el tifo experimental del ratón, de un grupo de sustancias similares, elaborada por Boots y sometidas al National Institute for Medical Research de Inglaterra, donde han sido ensayadas por Andrewe, King, Van den Ende y Walker, 1944. Las experiencias comportan sobre 84 drogas similares que no tuvieron la acción antitifosa de las mencionadas. Además se ensayaron 70 drogas diversas, no relacionadas al V 147, que tampoco tuvieron acción antitifosa. Las sustancias encontradas activas, que se mencionan más abajo, fueron derivadas del V 147, o muy próximas, pues, al revés de lo que sucede con las sulfonamidas se vió que sólo conservaban actividad antitifosa aquellas sustancias en que las modificaciones eran y no las que se separaban mayormente del V 147. Todas son relativamente poco tóxicas y se pueden administrar por vía oral, subcutánea o intraperitoneal, siendo la mayor parte muy solubles en agua. La eliminación es rápida y las dosis deben ser repetidas.

La fórmula química de los compuestos es la siguiente:

V 147 p-sulphonamidobenzamidina hidroclórica
V 186 p-sulphonamidobenzamidoxima hidroclórica
V 207 p-sulphonamidobenzamidoxima, base libre de V 186.
V 192 p-sulphonmetilamidobenzamidina hidroclórica
V 262 p-sulphonhidroxilamidobenzamidoxima base
V 279 p-sulphonamido-m-tolamidoxima hidroclórica
V 276 p-sulphonamido-m-tolamidina hidroclórica
V 231 p-sulphonamidobenzamidoxima metil éter HCL
V 232 p-sulphonamidobenzamidoxima etil éter H C1
V 280 N,N'-dipropoxybenzamidina-p-sulphonamida
V 281 N,N'-dimethoxybenzamidina-p-sulphonamida
V 283 N,N'-tiethoxybenzamidina-p-sulphonamida
V 238 p-sulphonamidobenzamidoxima ureido

Estos compuestos no son sulfonamidas en el sentido general de este término, por no tener un átomo de nitrógeno directamente ligado al anillo, y por lo tanto,

no son inhibidas por el ácido p-aminobenzoico. Los dos primeros responden a las fórmula ssiguientes:

V 147: $(NH_2SO_2 == C(:NH)NH_2,HC_1)$
V 186 $NH_2SO_2 == C(:NOH)NH_2,HC_1$

Las otras drogas resultan de la introducción de un grupo metilo en el azufre del NH_2SO_2, en el anillo o en la amidoxima; o de la introducción de un OH en el final que lleva el azufre, etc., pero cambios mayores transforman los compuestos en inefectivos. Prácticamente son poco tóxicos. No tienen actividad contra las rickettsias in vitro, pero sí para el estreptococo. Suprimen la infección tifosa de los ratones infectados por vía nasal (pulmonar), tanto de la a virus murino como a virus clásico, siempre que se den oportunamente. No tiene acción contra la toxina rickettsial. Tampoco la tiene contra varios virus ensayados, incluso el del linfogranuloma venéreo, lo que sugiere una prueba adicional de los virus de este grupo (psitacosis, tracoma) todos sensibles a la sulfonamidoterapia, no son rickettsias como más de una vez se ha supuesto.

Ahora bien estas drogas tan efectivas contra el tifo del ratón, no dió resultados satisfactorios con cobayos. Más aún, eran tan brillantes los resultados que se obtenían, que una comisión compuesta por Stuart-Harris van den Ende, MacDonald, Proudfoot, partió al Africa y luego con White y Hawley, fueron a Nápoles. Según los autores, los resultados del tratamiento humano fueron decepcionantes. Las drogas fueron a veces tóxicas para algunos enfermos y por los demás rara vez el tratamiento pudo ser iniciado al comienzo de la enfermedad. (Ver referencias van den Ende *et al.*)

PENICILINA *y otros antibióticos*. Es de presumir que durante la guerra, y especialmente en Africa y Nápoles, la penicilina debe haber sido ensayada extensamente en el tifo. Sin embargo, los conocimientos que tenemos sobre la acción de la penicilina sobre las rickettsiosis son muy pequeños.

Greiff, D. y Pinkerton, 1944, demostraron que la penicilina, inyectada en 3 dosis a intervalos de 48 horas, ejerce una notable acción inhibidora sobre la multiplicación de rickettsias del tifo murino en la yema (saco vitelino) de huevo fértil de gallina. Como la penicilina es destruída rápidamente, y como lo mismo debe pasar en el huevo, los resultados son tanto más notables cuanto que no se trató de mantener una concentración efectiva constante. Por otra parte, siendo la rickettsia parásito intracelular obligado y la penicilina un simple bacteriostático, ésta sólo puede ejercer su acción penetrando en la célula, a menos que su acción se deba a alguna clase de alteración del metabolismo de la célula misma, que a su vez perjudica el crecimiento de las rickettsias.

Moragues, Pinkerton y Greiff, 1944, ensayan la actividad terapéutica de la penicilina en el tifo murino experimental de los ratones, cepa dba, encontrando que dosis elevadas, aunque no tóxicas, resultan en una marcada reducción de la

mortalidad, especialmente cuando se utilizan dosis iniciales de rickettsias relativamente pequeñas, próximas a la dosis letal mínima.

Edmunds, P. K. 1944, relata un caso de fiebre maculosa tratado con penicilina, seguido de curación.

Fitz-Patrick, 1945, experimenta con la cepa Bitter Root de fiebre maculosa de los Montes Rocallosos, en dos series de cobayos, obteniendo resultados no sólo negativos, sino desfavorables. Supone que en parte ello se debe a la acción tóxica de la penicilina sobre estos animales, según relatado por Hamre, Rake, McKee & MacPhillany y Pinkerton.

De paso Fitzpatrick menciona que estos resultados son comparables a los ya obtenidos con sulfamerizina, sulfadiazina, sulfapiridina y sulfatiazol.

Yeomans *et al*, 1944, tratan cuatro casos con penicilina, sin que deriven conclusiones, sobre si influencia o no el curso del tifo. En cambio, creen que la penicilina debe ser dada en todos aquellos casos que muestran complicaciones bacterianas que ceden a su acción.

Steinhaus, usa experimentalmente la tyrothricina, tanto por vía intraperitoneal, como por vía oral, en cobayos, contra la fiebre maculosa, a dosis de 2 mg. hasta 10 mg. Los resultados aparecen nulos.

En resumen, aun no se puede concluir nada sobre la efectividad de la penicilina para el tratamiento de las rickettsiosis.

Acido p-aminobenzoico: En 1942, Snyder, Maier y Anderson, utilizaron ácido p-amino-benzoico para tratar el tifo murino experimental de ratones blancos, utilizando cultivos de rickettsia murina, cepa Wilmington (método de Cox) por vía intraperitoneal. El tratamiento oral, aunque iniciado uno a dos días después de la inoculación del virus tifoso, produjo un efecto favorable apreciado en más de un 80 % de sobrevida en los ratones tratados, contra un 80 % de mortalidad en los controles. En el Repport de la Fundación Rockefeller, 1943, se establece que el mismo efecto no se pudo obtener en ratas de algodón infectadas de tifo murino o clásico. Tampoco hubo efecto preventivo o antitóxico en esta cepa de ratones, e igual resultado inefectivo se obtuvo con otros compuestos relacionados a la droga.

Andrewes, King y van den Ende, 1943, experimentando con ac. p-amino benzoico encuentran que a dosis máximas tiene un ligero efecto beneficioso en el tifo experimental del ratón. Con Walker tratando de demostrar la acción antagónica posible del ácido sobre el V147, lo inyectan simultáneamente en ratones tifosos obteniendo un resultado satisfactorio, lo que ayuda a establecer que el V. 147, no tiene la estructura, ni ejerce la acción de un sulfonamida. Este dato es interesante pues sugiere que ambas sustancias se podrían usar combinadas en el tratamiento del tifo.

Hamilton, Plotz y Smadel, 1943, notan un efecto inhibidor sobre las ricket-

tsias cultivadas en saco vitelino de huevo fértil, cuando el ac. p-aminobenzoico se administra en altas dosis.

Yeomans, Snyder, Murray, Zarafonetis y Ecke, 1944, relatan las experiencias obtenidas tratando en el Cairo, enfermos tifosos con ac. para-aminobenzoico. Veinte enfermos reciben 8 gramos iniciales de ácido p-aminobenzoico, y 2 grs. adicionales cada 2 hrs. hasta un promedio de 127 grs. por tratamiento. La droga se administra por vía oral en agua bicarbonatada, para evitar vómitos. La administración frecuente y continuada se debe a la fácil eliminación de la droga, siendo necesario mantener una concentración sanguínea de 10 a 20 mg. por ciento. Las titulaciones se hacen por el método de Marahall y Litchfield, para sulfanilamida, cambiando el patrón por uno de ácido p-aminobenzoico.

Los enfermos tratados mostraron un acortamiento del período febril; menor desarrollo del exantema, aunque se presentó en todos los casos, aún aquellos tratados desde la iniciación de la enfermedad; la función renal aparentemente fué mejorada; los síntomas generales fueron más benignos, las complicaciones menos frecuentes; la mortalidad nula, comparada con 18 % de los casos controles. Las contraindicaciones son una leucopenia que a veces provoca la droga, y la deshidratación que tiende a dar una concentración sanguínea muy elevada de la misma. En este caso, el tratamiento se inicia en el momento en que se restablece una micción normal. En los enfermos inconscientes es necesario tomar precauciones para que la solución de la droga no pase a los pulmones por defecto de deglución, lo que acarrearía una seria traqueitis.

La acción de ac. p-aminobenzoico no es directa, es decir, es inactiva *in vitro* contra las rickettsias. Posiblemente su acción sea la de inhibir ciertos enzimos celulares necesarios al metabolismo del agente infeccioso; o bien la producción de metabolitos que no pueden ser sintetizados por las rickettsias.

En resumen, podemos decir que a la hora actual, la quimioterapia promete una era novedosa en el tratamiento del tifo, si bien las experiencias realizadas no permiten decidir sobre la real ventaja de la misma en relación a los simples métodos de tratamiento general basado en la fisiopatología de la afección.

II. Tratamiento específico

Suero de convaleciente. Son bastante conocidas las experiencias de Legrain, 1894, Feliú y Franckmann, 1933, Decourt y Sallar, 1930, Durand, 1933, con suero de convalecientes de tifo exantemático como terapéutica antitifosa. Los resultados discordantes carecen de valor, como ya lo establecieron Levaditi y Lepine, 1938. Tal vez en toda gran epidemia de tifo, se ha aplicado suero de convaleciente, como preventivo o terapéutico, en mayor o menor escala.

Ashenhov, Feffer y Gauwerky, Alwens y Frank y Rasttig, relatan buenos o

regulares resultados si bien solamente sobre la evolución de los síntomas generales. Igual Castaño Castillo, en Colombia. En este capítulo tal vez podrían incluirse las experiencias de Helman, 1934, y Bühler, que obtienen efectos favorables con la inyección intramuscular de sangre completa y las numerosas experiencias inéditas de inmuno transfusión hechas en varios hospitales de Santiago, especialmente en el tifoso, con resultados variables.

A pesar de lo establecido, durante la epidemia de Tifo de Santiago, 1939, por encargo del Dr. Guzmán, Director General de Sanidad, preparamos sueros de convalecientes de tifo, en relativa larga escala. Los ensayos demostraron su pequeño valor terapéutico. Ideamos entonces, con Ovalle, un método para concentrar el suero, que pudiera ser aplicado en cualquier laboratorio. Ovalle, 1939, detalló nuestras experiencias sobre protección en cobayos contra infección tifosa clásica experimental. Los resultados fueron brillantes, pues se pudo prevenir la aparición de la enfermedad, cuando el suero se administró en período de incubación hasta cinco días después de la infección experimental. Posteriormente, durante el curso de la enfermedad tifosa febril, el suero concentrado no demostró valor terapéutico. Por esto mismo, la aplicación humana como tratamiento curativo se hizo en pequeña escala, con resultados a veces favorables, a veces negativos. Como preventivo el suero concentrado fué muy eficiente, no sólo para contactos de tifosos cuya real infección no se podía establecer con certidumbre, sino para individuos en que se tenía la seguridad de estar en períodos de incubación de tifo, como ser casos de accidentes de laboratorio. Macchiavello, 1943, relata en detalle la técnica seguida para concentrar el suero de convalecientes. En resumen, podemos concluir que el suero de convaleciente es útil para el período preclínico, o pre-febril de la infección tifosa, aquel que corresponde al período de incubación, pero terapéuticamente es de escaso valor. Como preventivo es admirable.

A la luz, de los recientes trabajos sobre la terapéutica del shock, uno se encuentra inclinado a creer que gran parte de los efectos beneficiosos relatados con el uso de suero a grandes dosis, puede deberse, no a los anticuerpos contenidos en el suero, sino al suero mismo, que de por sí constituye una terapéutica de elección en los casos de colapso circulatorio periférico con disminución de volumen sanguíneo e hipoproteinemia.

Sueros de animales hiperinmunizados. Nicolle, en Bizerta, trata casos de tifo, con suero inmune de asno. Los resultados fueron dudosos, si bien el suero protegía experimentalmente. Zinsser y Castañeda, en 1934, logran inmunizar un caballo con rickettsias murinas en inyecciones repetidas de altas dosis, Plotz y Giroud, 1935, comprueban el valor protector, pero no el curativo, a lo menos para el tifo europeo experimental. La concentración del suero (Zinsser y Castañeda, 1934), aumenta el poder protector para los tifos experimentales murino y

clásico. El suero de caballo hiperinmune de estos autores, conocido como suero de Harvard, fué ensayado en su valor preventivo contra el tifo murino, por Bustamante, Varela y Bosque Pichardo, 1934, y Bustamante, Varela y Ríos Negri, 1935, en México, mientras Machiavello, 1937, probaba en Valparaíso su valor preventivo frente al tifo clásico epidémico (1938). Estos resultados alentaron el ensayo terapéutico del mencionado suero. En México, la Comisión de Médicos nombrada por el Departamento de Salubridad Pública, para este objeto, incluyó que el suero podía ser beneficioso en el tratamiento del tifo murino humano. Macchiavello 1938, concluye que el suero de Harvard fué efectivo en el tratamiento de enfermos de tifo clásico, cuando aplicado precozmente y a dosis suficientes.

Castañeda, 1940, resumiendo las experiencias de Macchiavello, concluye que son superponibles a lo que se ha observado en México, en numerosos casos tratados posteriormente con suero. Recientemente Leon recomienda suero de conejo hiperinmune, Woldman, suero antitifoso de caballo.

En lo que respecta a la fiebre maculosa, Topping, 1941, y 1943, resume las tentativas terapéuticas realizadas con suero antimaculoso de animales hiperinmunes, citando los trabajos de Ricketts y Gómez, 1908, Heineman y Moore, 1911, 1912, Noguchi, 1923, Parker, 1933, todos en ensayos experimentales. Topping, usa suero inmune de conejo, en el tratamiento experimental de cobayos y monos inoculados con virus de fiebre maculosa, obteniendo resultados comparables a los que nosotros obtuvimos en tifo, con suero de convaleciente o de caballo inmune como preventivos o protectores, y con suero de caballo inmune como curativo. En el tratamiento humano, los resultados no fueron tan claros, aunque pueda decirse que el resultado está en relación a la precocidad del tratamiento y a la dosis administrada.

Fitzpatrick hace notar, recientemente, 1945, que como un contraste al fracaso de los sulfonamidas y penicilina, el suero inmune de conejo (o globulinas) es de positivo valor en el tratamiento de la fiebre maculosa experimental del cobayo.

Kurotchin, van der Scheer y Wyckoff, 1940, preparan en conejo un suero antimaculoso hiperinmune de alto poder neutralizante, usando como antígeno cultivos de virus maculoso en huevo fértil, y demuestran la posibilidad de refinarlo, por el mismo procedimiento utilizado para purificar suero antineumocóccico de conejo.

En relación a las Fiebres "Q", Burnet y Freeman, 1937, demostraron la presencia de anticuerpos protectores en el suero de convalecientes, por experimentación en animales. Bengtson, 1941, logra preparar en conejo un suero hiperinmune capaz de neutralizar 250,000 a 500,000 dosis infectantes mínimas para cobayo, por 1 cm^3. No sabemos si la inmunidad pasiva conferida por el suero se ha utilizado

solamente como protector contra la diseminación y generalización del virus, o si también se ha ensayado como terapéutica de la infección ya declarada clínicamente.

Desde 1938 (1943), nosotros encontramos que el poder aglutinante de un suero no es comparable a su poder neutralizante en todos los casos y recomendamos que la titulación serológica se completara la experimentación en animales. Así por ejemplo, el suero concentrado de convalecientes, con Reacción de Weil-Felix positiva a título de 1/15,000, es menos efectivo terapéuticamente, que el suero de Harvard que sólo posee un título de 1/2,500.

En resumen, la seroterapia en la fiebre maculosa aparece como más efectiva que en el tifo, lo que puede deberse a la calidad de los productos biológicos empleados, calidad que parece en relación directa al título en anticuerpos neutralizantes del virus.

Conclusión. El tratamiento fisiológico mejorado tomando en cuenta la fisiopatología de la afección; la quimioterapia a base de ácido p-aminobenzoico y la seroterapia, parecen rivalizar en el favoritismo con que se les está distinguiendo por diversos grupos de investigadores. Nosotros pensamos que una máxima ventaja se puede sacar del uso combinado de las distintas terapéuticas hasta hoy ensayadas separadamente. Si se pudiera aconsejar un plan de tratamiento, propondríamos el siguiente:

1. Para las infecciones ciertas y para contactos con infección probable antes del período febril, usar suero hiperinmune de conejo o caballo, o suero de convaleciente, de preferencia concentrado, a dosis efectiva.

2. Para enfermos febriles tifosos en comienzo, ácido para-aminobenzoico vitamina C, cloruro de amonio, hidratación suficiente, y en casos justificados, suero-terapia con sueros hiperinmunes de alta potencia. Casos justificados serían aquellos que pueden tratarse en los primeros dos días febriles.

3. Para enfermos con falla circulatoria periférica, hipocloruremia, hipoproteinemia, bajo volumen sanguíneo, edemas, anoxia, síntomas nerviosos acentuados, alcalosis intensa, oliguria o anuria; suero, plasma, plasma seco o sangre total, en primer término; cloruración por vía oral con cloruro de amonio y en todo caso suero salado intravenoso una vez repuesta la cifra normal de proteina; hidratación intensa al comienzo, evitando un posible exceso subsecuente de volumen sanguíneo; vitamina C intravenosa; vitamina B1 en caso de anoxia o falla cardíaca; suero glucosado en caso de oliguria o anuria, de preferencia hipertónico.

Como estos síntomas se presentan por lo general después de varios días de enfermedad, son justamente aquellos que no se podrían beneficiar de la aplicación de suero inmune, los mismos en que el ácido p-aminobenzoico parece ser inefectivo.

Ninguna terapéutica debe ser ensayada en estos casos, antes de que el enfermo

se recupere de su estado de *shock* vascular. La alimentación, con sonda si es preciso, debe ser altamente rica en proteínas.

4. Aplicar en las complicaciones y cuando sea necesario, penicilina y si ésta no es disponible, sulfatiazol o sulfadiazina. Sólo por compromiso real comprobado, tratar el corazón, los riñones y otros órganos.

5. Tratamiento general higiénico, según rutina.

6. Control constante del laboratorio sobre la proteinemia, reserva alcalina, cloruria y cloruremia, nitrógeno no proteico, hematocrito, leucocitosis, presión arterial y venosa y nivel sanguíneo de las medicaciones específicas.

SUMMARY

The clinical forms of exanthematic typhus observed in South America range from that which is not apparent to the hypertoxic form. The diagnosis of the classic or murine variety in patients suffering from this disease is made only by laboratory test, it may be suspected from stadistical or epidemiological data, but can never be made only on the basis of clinical symptoms.

The physiopathology of typhus is better understood as the alterations caused in the organism by the typical lesions produced by typhus in the endotelial system are better recognized. This lesion provokes capillary permeability with the passage of fluids and albumin in to the tissues, loss of cristaloids and phenomena which are the corollary of hemoconcentration and hypoproteinemia.

The hemogram of exanthematic typhus shows leucopenia at the beginning of the disease, followed by a moderate leukocytosis. There is neutrophilia with an abundance of juvenile forms, abscence of eosinophils, lymphocytosis and monocytosis at the terminal stages of the disease. Plasmatic and irritation cells, an abundance of platelets as well as a certain degree of anemia are also observed at the end of the disease.

The therapeutics of this disease may be schematically outlined as follows: in case of infections recognized with certainly before the period of fever specific antityphus serum in an effective quantity. During the first 3 or 4 days, p-aminobenzoic acid, vitamin C and ammonium chloride. After that time, serum, plasma or whole blood in the first period, later ammonium chloride, physiological saline by intravenous saline with glucose and vitamin B_1. In case of complications of this disease, penicillin and sulfanilamides. General hygiene treatment as usual with a diet rich in proteins and abundant in liquids.

ANOTACIONES AL PROBLEMA DE NOMENCLATURA Y CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES TIFO-EXANTEMATICAS PRODUCIDAS POR RICKETTSIAS

LUIS PATIÑO CAMARGO

Instituto Nacional de Epidemiología e Investigaciones Médicas

COLOMBIA

INTRODUCCIÓN. La nomenclatura y clasificación de las enfermedades tifo-exantemáticas determinadas por rickettsias, son temas arduos y complicados como lo han reconocido investigadores de todos los países. Félix Veintemillas, en su notable tratado "Las Rickettsiasis y las Fiebres Exantemáticas, el Tifo Altiplánico", revisa las clasificaciones existentes y anota la complejidad del problema; Octavio Magalhães, en la XI Conferencia Sanitaria Panamericana de Río de Janeiro, hizo un amplio y erudito estudio crítico del tema, llegando a conclusiones semejantes.

Pero como es indispensable buscarle solución al problema, considero que la Conferencia debe compulsar los distintos pareceres y tratar de unificar en cuanto sea posible la nomenclatura y división, en obsequio de la claridad científica, persiguiendo los objetivos de unidad, universalidad y sencillez.

Consultando entre otras clasificaciones las de Félix y Rhodex, de Amaral y Monteiro, de los investigadores norteamericanos, singularmente Dyer, Zinsser, Bunet, Wolbach, Strong y Pinkerton, de Maximiliano Ruiz Castañeda, de Félix Veintemillas y los estudios del profesor Mackenie de Lima, me permito leer el siguiente esquema de nomenclatura y clasificación:

NOMBRE. Tifus, rickettsiasis o rickettsiosis. Enfermedades tifo-exantemáticas.

DEFINICIÓN. Enfermedades infecciosas agudas caracterizadas clínicamente por fiebre continua, erupción, estupor y otros fenómenos cerebrales, producidas por microorganismos parásitos de los endotelios y túnicas vasculares y transmitidas por atrópodos hematófagos.

AGENTE ETIOLÓGICO. Rickettsia. Género creado en 1916 por Da Rocha

Lima, para honrar la eximia memoria de Howard Taylor Ricketts, descubridor del parásito, muerto por tifo en México durante las investigaciones.

Descripción del parásito. Fino microorganismo polimorfo, inmóvil, parásito de células de artrópodos y hospedadores vertebrados. Colorable por procedimientos especiales como Castañeda, Macchiavello, Giemsa. Cultivable estrictamente en células vivientes. En la escala biológica ocupa sitio intermedio entre las bacterias y los virus filtrables.

Especies patógenas para el hombre. Tipos patrones. *Rickettsia prowazeki,* Da Rocha Lima, 1916, especie designada en homenaje a von Prowazek otro investigador mártir. *Rickettsia rickettzi* (Dermacentroxenus rickettsi) Wolbach, 1919. *Rickettsia orientalis,* Nagayo, 1930.

División de las enfermedades. Con criterio clínico, epidemiológico inmunológico e histológico, divídense las enfermedades tíficas humanas producidas por rickettsias, en tres grupos genéricos a saber:

Primer grupo genérico. Tifo. *Definición.* Entidades febriles exantemáticas, estuporosas, endemoepidémicas, transmitidas por deyección o picadura de insectos. El virus vive en el aparato digestivo de los artrópodos vectores, es patógeno para el insecto y no se transmite a su descendencia. Las fuentes son animales vertebrados, roedores singularmente y el hombre mismo. El microorganismo patógeno coloniza en el citoplasma de células de los endotelios vasculares del hospedador vertebrado. Hacia el final de la enfermedad el suero de los pacientes aglutina bacilos proteus OX19.

Enfermedades específicas. Tifo clásico, o europeo, o epidémico, o typhus major, transmitido por piojos *Pediculus humanus.* Tifo murino o endémico o typhus minor, transmitido por pulgas.

En este género quedan comprendidos entre otras los tipos conocidos en América, con las siguientes denominaciones: enfermedad de Brill, tifo altiplánico de Bolivia, tifo negro de Colombia, chabalongo de Chile, tifo del Perú, tabardillo de México y de Colombia y las demás entidades de Europa y los otros Continentes que reúnan los caracteres esenciales comunes del género.

Segundo grupo genérico. *Fiebre petequial,* o tifo petequial o tifo de garrapatas.

Definición. Enfermedades agudas, petequiales, nodulares y escaronodulares transmitidas por ixodidos (garrapatas y cuescas). Reservorio de virus, roedores y otros vertebrados. En los vectores artrópodos, hállase el virus en todo el organismo sin causarles molestia y es hereditario. En el hospedador vertebrado la *Rickettsia* invade el citoplasma y en veces el núcleo de células endoteliales y también células de la capa muscular de las paredes arteriales. Fácilmente transmisibles a curíes y otros animales de laboratorio.

Enfermedades típicas. Rocky Mountain spotted fever, transmitida por *Der-*

macentor andersoni y otras garraptas. Fiebre petequial de Tobia en Colombia, transmitida por *Amblyomma cajennense*. Fiebre botonosa del Mediterráneo, por *Rhipicephalus sanguineus*. Tifo de Sao Paulo, por *Amblyomma cajennense*. Fiebre de Sinaloa de México. Aquí se agruparán las demás entidades que reúnan las condiciones de la definición.

Tercer grupo genérico. Tsutsugamushi. Enfermedades exantemáticas, necrosantes y ulcerativas, oriundas de las hoyas fluviales japonesas y otras islas del Pacífico. Transmisores: larvas de trombidideos, parásitos designados en los climas cálidos de América yayas, pucas, mismises, ácaros. Las fuentes de virus son roedores. El suero sanguíneo de enfermos y convalecientes aglutina el bacilo Proteus OXK.

Enfermedades típicas. Tsutsugamushi, transmitido por *Trombícula akamushi*, Tifo de Sumatra, etc. Las demás entidades que reúnan las condiciones esenciales de la definición.

Otras enfermedades producidas por rickettsias. Fiebre de las trincheras, causada posiblemente por la *Rickettsia pediculi*. Fiebre "Q" producida por la *Rickettsia burnetti*. Probablemente transmitida por la garrapata *Haomaphysalis humerosa*. Fiebre de las 9 millas (Nine-mile fever) por la *Rickettsia diapórica* Cox (1940).

Otras enfermedades causadas por organismos rickettsiformes. Dengue, al parecer producido por un microorganismo rickettsiforme visto por Siler y Sellards (1931). Tracoma por *R. trachomitis* de Foley y Panot. Psitacosis. *R. psitaci* Lilly. Linfogranuloma inguinal por el microorganismo de Miyagawa (1935), denominado *Miyagawenella linfogranulomatosis* por el Profesor Brumpt.

Exposición de motivos. El nombre tifo debe conservarse a la cabeza de la nomenclatura por ley de prioridad y por universal consentimiento. Rickettsiasis es término etiológico en buena hora dado a las enfermedades tifo-exantemáticas, por Lemos Monteiro de grata memoria. Así como decimos leishmaniasis, tripanosomiasis, esquistosomiasis, bartoneliasis, debemos, en trabajos científicos escribir rickettsiasis.[1] Enfermedades tifo-exantemáticas es designación que encierra dos esenciales características clínicas: estupor y erupción.

Solamente abogo por las especies patronales de rickettsias patógenas para el hombre, *prowazcki*, *rickettsi* (*Dermacentroxenus rickettsé*) y *orientalis*. Estimo que no hay suficiente casuística para determinar si todas las demás son especies o meras razas o variedades. Este punto va en contra de mi personal interés: Veintemillas, el ilustre investigador y publicista, me honra grandemente al bautizar *Rickettsia colombiensis Patiño* al agente productor de la fiebre petequial de Tobia. Sin embargo, estimo necesario mucho mayor trabajo de los bacteriólogos para la

[1] En la mayor parte de los países de habla hispana se ha adoptado el término de "richettsiosis" *Nota de los editores.*

definición específica de tales organismos. Paréceme que el tifo exantemático murino sí tiene un agente etiológico específico la *Rickettsia mooseri*. Igual anotación hago para la fiebre botonosa del Mediterráneo y su agente *R. conori* Brumpt. 1932.

Considero que cada entidad tiene su artrópodo vector jefe y muchos otros vicariantes. Estimo apresurado pretender que solamente haya un vector para cada entidad, pero sí uno que los encabeza. Creo que en cada región hay uno principal. Por ejemplo, *Amblyyomma cajennense* para la Fiebre Petequial de Tobia en Colombia, *Leptosylla segnis* para el tifo murino de Bogotá, etc.

Conceptúo sin valor práctico la prueba de aglutinación con proteus en el grupo genérico de las fiebres petequiales. Cuando se encuentran altas positividades en casos humanos de tifo rural, es posible que se trate de tipos murinos preponderantes, por ejemplo, ahora en regiones campesinas, templadas y cálidas de Colombia.

Creo útil la conservación de los nombres populares y regionales como chabalongo, tabardillo, tifo negro, etc., en lenguaje corriente.

Doy el término *petequial* a los tifos transmitidos por ixodidios, por las siguientes razones: en la gran mayoría de los casos la erupción tiene como figura primordial la petequia. Es decir, elementos limitados, redondos y pequeños, rojos o purpúricos, histológicamente caracterizados por pequeñas hemorragias intradérmicas, como expresión de lesiones parasitarias de las paredes vasculares. El término petequial, antiquísimo, puede encontrarse en la literatura médica anterior a 1500. Las demás designaciones: fiebre manchada, purpúrea, maculosa, pintada, etc., son inadecuadas, Mancha, por ejemplo, según la definición de los clásicos, es modificación de coloración, generalmente circunscrita, relativamente extensa, difusa o sobre todos los tegumentos, de tinte variable, que ordinariamente no desaparece a la vitropresión y que por lo común es persistente. La mayoría de las manchas se refieren a lesiones del pigmento o a modificaciones de las capas superficiales de la piel. Las hemorragias cutáneas, las púrpuras, las mismas petequias del tifo exantemático y de las fiebres petequiales, pueden dejar como consecuencia por tiempo más o menos largo, una pigmentación oscura debida a hemosiderina, vale decir, una mancha. Mancha es término genérico. Petequia, específico.

Mácula en castellano se refiere más bien a cuestiones morales: "Cosa que deslustra y deshonra." "Túnica inmaculada del bautismo." "Inmaculada Concepción." Son términos equivalentes a pureza y castidad.

A pesar de que los libros clásicos traen la fiebre de las trincheras y la fiebre "Q" catalogadas entre las enfermedades tifo-exantemáticas, las pongo aparte, aun cuando sean producidas por rickettsias y transmitidas por artrópodos hematófagos, porque no reúnen las condiciones clínicas de la definición.

Y considerando el tema en primer debate de discusión, sugiero a la Conferencia designar una comisión permanente de nomenclatura y clasificación para que en

otra reunión rinda un informe documentado, y acorde con los últimos adelantos y conocimientos.

SUMMARY

The nomenclature and classification of the disease caused by rickettsiae is a complex and difficult problem to solve. Their division should be made based on following points: unity, universality and simplicity. Therefore the following classification is proposed.

NAME. Rickettsial diseases. Exanthematic diseases.

Definition. Acute infectious diseases clinically characterized by fever exanthem, stupor and other cerebral symptoms; produced by microorganism parasitizing the endotelial cells and vascular tunics and transmitted by hematophagus arthropods.

Etiological agents. Rickettsiae.

Pathogenic species for man. Standard types. Rickettsia prowazeki, Rickettsia rickettsi and Rickettsia orientalis.

Division of the diseases based on a clinical, epidemiological, inmunological and histological criteria.

1st group. Typhus. Endemo-epidemic exanthematic fever diseases.

Vector: arthropods for which they are pathogenic and not hereditary.

Reservoir: rodents and man.

Affinity of the virus. intraprotoplasmic life in the endotelial cells.

Immunological response. Produces agglutinins for the proteo OX-19 in the serum of the patients.

Subgroups. Classic typhus and Murine typhus.

2nd group. Petechial fever. Fever, petechial, nodular and escharnodular diseases.

Vector: ixodidae, not pathogenic for them but hereditary.

Reservoir: rodents and others vertebrates.

Affinity of the virus. Intraprotoplasmic and intranuclear life in the endotelial cells and muscular layer of the blood vessels.

Inmunological response. Produces agglutinins for the proteos OX-19 and X2 in the serum of the patients.

3rd group. Tsutsugamushi. Fever, exanthem, necrotic and ulcerative diseases.

Vector: mites.

Reservoir: rodents.

Immunological response. Produces agglutinins for the proteo XK in the serum of the patients.

This three generic groups include the varieties which combine the essential conditions common to each group.

The following varieties are not considered under this classification, because they do not fulfill clinical conditions.

1st. Diseases caused by rickettsiae. Trench fever, Q fever and Nine mile fever.

2nd. Diseases caused by rickettsiform organism. Dengue, trachoma, psittacosis lymphogranuloma venereum, et

Finally, it is suggested that a permanent committee be appointed to make this study and report at the next meeting on the latest facts obtained.

PROBLEMS OF NOMENCLATURE IN THE RICKETTSIAL DISEASES

HENRY PINKERTON
Saint Louis Missouri University
UNITED STATES

I would like first to take this opportunity of expressing my appreciation of the hospitality extended to me here in Mexico and my pleasure in meeting fellow-workers from other countries. I feel that this conference is proving most successful, both from the scientific and from the personal point of view.

The main problem for consideration in this paper is the nomenclature of the rickettsial diseases. It is however impossible to discuss this question without considering to some extent the clasification of the rickettsiae themselves, since knowledge of the biological properties of these agents is a most important factor in deciding upon satisfactory names for the diseases which they produce.

Much confusion has existed concerning the nomenclature of the rickettsial diseases and of their etiologic agents. Early attempts in this field, based on incomplete knowledge of essential facts, led inevitably to the accumulation in the literature of many invalid terms. In many instances, several different names have been applied to identical diseases studied in different countries and to the associated organisms. The application of place names has been particularly unfortunate, since rickettsial infections tend to disregard geographical barriers, and to appear at a distance from the areas originally assigned to them.

Clinical differences between strains of a rickettsial disease often are the result of variations in virulence rather than of more fundamental differences. Partial loss of virulence in pathogenic bacteria may result from many causes, including prolonged cultivation in artificial media. Full virulence may be restored by passage through animals. We do not apply different names to such temporarily modified strains of bacteria or to the diseases which they produce, and there would seem to be no reason for doing so in the case of rickettsiae. Typhoid fever is typhoid fever, whether the disease takes the form of a mild febrile illness, without rash in an ambulatory patient, or that of an exanthematic disease with intestinal

ulceration. Infection with *Histoplasma capsulatum* may manifest itself as primary disease of the lungs, heart, hematopoietic system, gastrointestinal tract, nasopharynx, or joints, and the varied manifestations of tuberculosis and syphilis are too well known to require enumeration. These considerations serve to emphasize the fact that clinical differences are in general rather unsatisfactory guides to nomenclature.

Clinical variations in bacterial disease may, in some instances be referable to variations in the reaction of individual hosts, but in other instances they result from more or less permanent modification of virulence. Certain strains of anthrax, for example, have marked diminution in virulence for both man and animals.

In the case of the rickettsiae, the multiplicity of insect vectors and mammalian hosts results in conditions particularly favorable for permanent strain modification. In naming rickettsial diseases, it would seem logical to follow precedents established in naming bacteria diseases. The best analogy in the bacterial field for the human and murine varieties of typhus rickettsiae is perhaps the human and bovine varieties of the tubercle bacillus. In both cases, the biological modification in the organism is associated with prolonged residence in different mammalian hosts. In the case of the tubercle bacillus, the differences are indicated by the use of variety names: Mycobacterium tuberculosis hominis, and M. tuberculosis bovis. Similar treatment of the two strains of typhus rickettsiae appears logical, and I have suggested the names *Rickettsia prowazeki prowazeki and R. prowazeki mooseri.* For the diseases, I prefer the terms human typhus and murine typhus. Synonyms for human typhus are "European", "classical", "louse borne", and "epidemic", for murine typhus "endemic" and "flea borne".

In recent years, the development of methods for the study of rickettsiae and rickettsial diseases in the laboratory has made possible the simplification and clarification of our nomenclature. Although many facts essential for the final classification of rickettsiae are still lacking, certain criteria of available for determining the main group in which an unknown rickettsial disease should be placed and certain other tests may then be applied to determine the exact relationship of the new strain to previously established strains within the group.

An ideal system of nomenclature cannot be devised at the present time because of the lack of certain essential data. Our present system must be judged largely on the basis of its pragmatic value. Obviously, some concessions must be made to established nomenclature. Nomenclature is built up by usage, and changes from customary terminology should in general not be made unless the need for such changes is imperative. A simpler and better system than any now in use could no doubt be worked out, but an attempt to introduce such a system would only re-establish the state of confusion which existed twenty years ago.

The first problem which arises is that of deciding what organisms should be included with the rickettsiae. It has become increasingly clear in recent years that the organisms commonly called rickettsiae do not form an isolated group with sharp boundaries. They are, on the contrary, surrounded on all sides by closely related organisms, some of which resemble bacteria while others are classed as viruses. Rickettsiae are usually defined as small, gram-negative, bacterium-like microorganisms, which are obligate intracellular parasites, and which inhabit the tissues of arthropods. Limiting the term to organisms inhabiting arthropod tissues is obviously an arbitrary method of forming a group.

Bartonella bacilliformis and other bartonellae certainly have many characteristics in common with the rickettsiae; likewise *P. tularense* and the etiologic agents of psittacosis, trachoma, and lymphogranuloma venereum. I will not give a detailed analysis of the similarities and differences between such organisms and those classed as rickettsiae, but merely suggest that the organisms usually grouped together as rickettsiae do appear to be more closely related to each other than to other organisms which resemble them. Admitting that the group is an arbitrary one, it has nevertheless great practical value in the present state of our knowledge. In the case of the bartonellae, for example, I should have no objection, on theoretical grounds, to grouping them with the rickettsiae but such a procedure would not, at the present time, serve any useful purpose. Since the bartonellae were originally placed in a group by themselves, it seems wiser to keep them so isolated until their metabolic relationship to rickettsiae has been clarified.

Certain organisms infecting dogs, sheep, and cattle have been named *Rickettsia canis*, *R. ovinga*, and *R. bovis*. These organisms apparently grow in clusters within monocytes of the circulating blood, and resemble in many ways the bartonellae and related organisms. Further study is necessary to clarify the relation of these organisms to the rickettsiae and to the bartonellae.

Bacteria are classified largely on the basis of their cultural characteristics. A certain organism produces gas in a medium containing a certain sugar, while another liquifies gelatin. These reactions, in the last analysis, are a measure of the enzymatic components of the organism. In the future, methods undoubtedly will be devised for studying the metabolic peculiarities of rickettsiae and viruses, and the data thus obtained will furnish a basis for accurate scientific classification.

In some of our recent experiments we have attempted to approach this problem using specific inhibitors of enzymatic activity. Rickettsiae grow best in cells metabolizing slowly, in contrast to many smaller viruses which grow best in rapidly metabolising cells. Low temperature, riboflavin deficiency, and sublethal concentrations of potassium cyanide all tend to increase rickettsial growth in cells. Since the rickettsiostatic action of higher temperatures is neutralized

by KCN, it seems justifiable to conclude that the effect of higher temperature is due, in large measure, to the increased activity of the cyanide sensitive respiratory enzyme, cytochrome oxidase. Similarly riboflavin deficiency causes increased growth of rickettsiae in cells, almost certainly because roboflavin is an essential component of this respiratory enzyme. Much careful work will be needed, however, before rickettsiae and viruses can be classified on the basis of their metabolic peculiarities. The type of chemical work being done by Doctor Chambers would appear to give particularly great promise in this connection. Until such methods are perfected, simpler and cruder methods must be relied upon.

TABLE I.—RICKETTSIAL DISEASES OF MAN

(Main Groups)

1.)	Typhus Group
2.)	Spotted Fever Group
3.)	Tsutsugamushi Disease Group
4.)	Q-Fever Group
5.)	Trench Fever?
6.)	Bullis Fever?

Before discussing these currently available methods, I should like to make one further suggestion. In the past, new names have been applied freely to rickettsial diseases and their etiological agents, and it has been the task of the laboratory student to prove that these diseases and agents were or were not identical with others already isolated and thoroughly studied. In the future, after determining the main group in which a rickettsial disease belongs, it would seem wiser not to use a new name until evidence of significant and constant differences between the new disease and other members of the group have been demonstrated.

TABLE II.—CRITERIA FOR CLASSIFICATION

1.)	Immunological tests	
		a.) Cross immunity
		b.) Protection test
		c.) Complement fixation
		d.) Agglutination of rickettsiae
		e.) Weil Felix Reaction
		f.) Cross-vaccination
2.)	Cytological study	
		a.) Mammalian tissues in vivo
		b.) Mammalian tissues in vitro
		c.) Arthropod tissues
3.)	Pathogenicity for animals	
4.)	Histopathological study	
5.)	Arthropod Vectors	
6.)	Morphology of organisms	
7.)	Clinical picture in animals	
8.)	Clinical picture in man	
9.)	Response to chemotherapeutic agents	

If we exclude the organisms which I have already mentioned, taking the point of view that they are rickettsia-like organisms rather than true rickettsiae, we can enumerate the rickettsial diseases of man as shown in table I. (The reason for using this terminology I will discuss later.) The typhus, spotted fever, and tsutsugamushi groups are quite similar in their clinical and pathological manifestations, and in the biological characteristics of their etiologic agents. Q-fever stands somewhat apart from these three.

Table II shows the various criteria which are of use for purposes of classification. Some of these criteria are of fundamental importance, while other have only minor or confirmatory value.

Criteria for Classification

Cross-Immunity Tests. For the purpose of establishing the broad lines of classification, cross-immunity reactions are by far the most important method. Animals recovered from the unknown disease are challenged by known strains of rickettsial diseases, and vice versa. By this method alone, group identification of an unknown rickettsial disease may readily be made in the great majority of cases, since there is little or no immunological overlapping between groups. (The reported exceptions to this statement are, in my opinion, examples of non-specific partial immunity, and do not invalidate the test).

The Weil Felix reaction has confirmatory value in establishing group identification. Major agglutinins for Proteus OX19 are characteristic of typhus, and major agglutinins for Proteus OXK are characteristic of Tsutsugamushi disease, while spotted fever usually agglutinates both strains in relatively lower titres. The other rickettsial diseases give negative results. Agglutination of suspension of rickettsiae was found by Zinsser and Castañeda to be of great value in differentiating the human and murine strains of typhus, since immune serum from each strain agglutinates its own rickettsiae in higher dilution than those of the other strain. The crucial importance of the complement fixation test for strain differentiation has already been stressed by others.

Since the identification of human and murine strains of typhus is practically the only well established example of variety occurrence within a group, it may be well to point out here the various criteria on which the separation is based. (Table III.)

Cross-vaccination has definite value. Parker has shown that, although there is complete cross-immunity between Rocky Mountain spotted fever and fievre boutonneuse, spotted fever vaccine does not protect against Fievre boutonneuse. In other words, there is unilateral failure, at least, of cross-vaccination. Other minor differences are 1.) the invariably milder nature of fièvre boutonneuse 2.) the occurrence of a local lesion (tache noire) 3.) different mammalian host rel-

ationship (the dog) and 4.) transmission by a different variety of tick. Without the demonstrations of the above mentioned immunological difference, evidence for considering fièvre boutonneuse as a separate variety would be regarded as inadequate. Even with this knowledge, its variety status is perhaps debatable.

Cytological studies. I have been particularly interested in certain constant differences in the pattern of cell infection produced by the various rickettsiae. This criterion is used much as the type of colony formation on solid media is used for the classification of bacteria. The patterns are best developed in infected tissue cultures or in the infected fertile egg membranes. As shown in the lantern slides, typhus rickettsiae distend the cytoplasm of their host cells, without in-

TABLE III.—CRITERIA FOR SEPARATION OF HUMAN AND MURINE TYPHUS

	Human	*Murine*
1.) Agglutination	In higher titre with homologous rickettsiae	
2.) Complement Fixation	Specific	Specific
3.) Cross-vaccination	Specific	Specific
4.) Reaction in louse	Death in a few days	Death in several weeks
5.) Reaction in rat	Inapparent infection	Febrile illness with rickettsial peritonitis
6.) Vector to men	Louse	Flea
7.) Reaction in guinea pig	Scrotal reaction mild and transient	Scrotal reaction severe and constant

vading nuclei. Spotted fever rickettsiae form spherical clusters in cell nuclei, or even greatly distend the nuclei, infecting the cytoplasm only sparsely or not at all. Q-fever rickettsiae form compact clusters in the cytoplasm of infected cells. Tsutsugamushi rickettsiae have not been studied under similar conditions, but apparently do not invade nuclei. In the scrotal sac of guinea pigs reacting to typhus and spotted fever, even though nuclear invasion is rarely seen, a diagnosis may be made with considerable accuracy on the basis of the number and distribution of the organism. In typhus, we find cells distended with rickettsiae, while in spotted fever only a few, widely scattered organisms are seen.

The cell infection pattern has given definite results in certain strains where, because of attenuation of virulence, cross-immunity tests have given ambiguous results. This method of study could, I believe, be applied profitably to tsutsugamushi disease and other rickettsial diseases which have been less thoroughly studied.

Pathogenicity for animals. The constant difference in the reaction of the white rat to human and murine typhus is an example of the value of this criterion. Study of many rickettsial strains might bring to light other similar varia-

tions. Any such variation, when constant, should be considered as of some value in classification.

Histopathological study. Typhus, spotted fever, and tsutsugamushi rickettsiae all produce vascular lesion by growing in vascular endothelium. Soptted fever rickettsiae also invade the smooth muscle cells in the arteriolar walls. This difference in cytotropism is constant and has diagnostic value. Spotted fever may thus be diagnosed by cutaneous biopsy. This criterion has not been applied to other rickettsial diseases.

Thrombus formation is greatest in spotted fever and least in tsutsugamushi disease, typhus occupying an intermediate position.

Arthropod vectors. The vectors of typhus, spotted fever, and tsutsugamushi disease are so specific that certain workers have proposed classifying these three diseases as louse typhus, tick typhus, and mite typhus. Although this classification has the advantage of simplicity, I fear that it would cause future difficulties. Already it would be necessary to include flea typhus as a variety of louse typhus. The rickettsiae of Q-fever inhabit the tissues of ticks, and it is impossible to predict what future vector and intermediate host relationships may be brought to light. If the term typhus is applied to all of these diseases, I am confident that much confusion would result.

Morphology of organisms. Although minor morphological differences undoubtedly exist between the different rickettsiae which are pathogenic for man, it is my belief that they have little value as criteria for classification. In spotted fever, relatively large lanceolate diplococci are often seen. Bipolar diphtheroid forms are most characteristic of tsutsugamushi disease, but are seen in typhus under certain conditions. *Rickettsia rumantium,* the cause of heartwater in cattle and sheep, is coccoid rather than bacillary, and such pronounced morphological variation is of course important in classification.

Clinical picture in animals. It has already been pointed out that the intensity of the scrotal reaction in guinea pigs has some slight diagnostic value in differentiating human from murine typhus. Scrotal necrosis and gangrene is diagnostic of spotted fever. The scrotal reaction does not occur in other rickettsial diseases. Such observations may have considerable confirmatory value in classifying rickettsial diseases. The occurrence of mucinous generalized peritonitis in guinea pigs and mice reacting to tsutsugamushi disease appears to be a distinguishing feature of this infection. I have found recently, however, that a similar generalized rickettsial peritonitis occurs in typhus and spotted fever guinea pigs if these animals are starved from the time of inoculation and kept in a cool room.

The *clinical picture in man,* on the whole, has proven unreliable. The occurrence of a rash on the palms and soles in spotted fever, the non-hemorrhagic nature of the rash in tsutsugamushi disease, and the occurrence of the tache noir

in fièvre boutonneuse are exceptions to this general rule. It is noteworthy that the local ulcer occurs in the mildest type of spotted fever (fièvre boutonneuse) but is seen in the more severe forms of tsutsugamushi disease. The occurrence of a local ulcer in two groups of rickettsial diseases reduces its value as a criterion for classification.

The *response to chemotherapeutic agents* may be mentioned as having possible application to the classification of rickettsial diseases, since it may be a measure of certain fundamental biological traits. Penicillin and para-aminobenzoic acid inhibit the multiplication of typhus rickettsiae both *in vitro* and *in vivo* (in mice, and perhaps in man). Penicillin has not been satisfactorily tested in spotted fever, since it is lethal for guinea pigs in low concentration. Paba is said to reduce the mortality in spotted fever guinea pigs, and to be rickettsiostatic in the yolk

TABLE IV.—RICKETTSIAL DISEASES OF MAN
(with Varieties)

1.)	Typhus	
		a.) Human
		b.) Murine
2.)	Spotted Fever	
		a.) Fièvre Boutonneuse
		b.) All other strains?
3.)	Ttutsugamushi Disease	
		Varieties not yet established
4.)	Q-Fever	
		Identity of Australian and American strains not yet clear
5.)	Trench Fever?	
6.)	Bullis Fever?	

sac, but is said to be ineffective in tsutsugamushi disease. Penicillin has no effect on *Bartonella muris* infection in rats, and similar negative results have recently been obtained with paba by Navarro.

Table IV shows the system of nomenclature of the rickettsial diseases which I suggest. This is based on the total picture obtained up to the present time by the application of the criteria which I have discussed. It is important to point out that the various criteria have given results which are in complete harmony with one another, in so far as they have been applied. I will make no defense of this system other than to say that it appears to have practical value, that it fits the facts insofar as we know them, and that it allows for the future establishment of varieties within the main groups, whenever evidence for the existance of such varieties may be obtained. I would suggest that the multiplicity of names which have been applied to the various rickettsial diseases be dropped for the present. In the case of the tsutsugamushi group, for example, this would include

such terms as scrub typhus, mite borne typhus, mite fever, tropical typhus, type K., rural tropical typhus, and many others.

I do not wish to deny the possibility, or perhaps even the probability, that varieties of tsutsugamushi disease, comparable to those found in the typhus group, eventually may be shown to exist. It is my belief, however, that the interests of nosological clarity will best be served by retaining the group name tsutsugamushi disease until valid criteria for the introduction of variety names have been established.

TABLE V.—CLASSIFICATION OF THE PATHOGENIC RICKETTSIAE

Family	*Genus*	*Species*	*Variety*	*Disease*
Rickettsiacea	Rickettsia	prowazeki (Rocha Lima)	prowazeki	Human typhus
		Prowaseki	mooseri	Murine tyhpus
		orientalis (Nagayo)		tsutsugamushi disease
		ruminantium (Cowdry)		Heartwater (cattle and sheep)
		pediculi		Trench fever?
		burneti (diaporica)		Q-fever
	Dermacentroxenus (Wolbach)	Rickettsi		Spotted fever
		Conori		Fièvre boutonneuse

Table V gives my conception of a logical classification of the pathogenic rickettsiae, although I realize that this problem is even more difficult of solution at the present time than the problem of naming the diseases and that the attempt is possibly premature. This system is an amplification of the one which I proposed in 1936. The generic name applied by Wolbach to the spotted fever rickettsia *(Dermacentroxenus)* is used rather than *Rickettsia* (suggested later by Brumpt) because it has priority and there is no valid reason for changing it. The family name *RICKETTSIACEAE* is applied in order to establish a group sufficiently broad to include the two genera already named and others which may be named in the future.

My personal preference would have been to assign different generic names to the rickettsiae of heartwater and Q-fever, since these organisms stand apart from those of typhus, spotted fever, and tsutsugamushi disease. The criteria for generic status are a matter of opinion, however, and since the name assigned to these

organisms are valid, and on the whole satisfactory from the point of view of avoiding confusion, there is no justification for attempting to alter them.

In the case of future isolation of new pathogenic rickettsiae, however, it may be well to consider carefully whether or not there is justification for the creation of new genera.

Throughout this discussion I have used the common term rickettsia (pleural rickettsiae) not as a generic name but as a loose synonym for the family name *RICKETTSIACEAE,* much as we use the term actinomycetes for the various species of the family actiniomycetaceae.

The questions which I have discussed, dealing with the nomenclature and classification of the rickettsial diseases and their etiologic agents, would perhaps be appropriate for discussion at a future meeting of this organization.

RESUMEN

La confusión que existe en la nomenclatura de las rickettsias patógenas al hombre va desapareciendo conforme se han ido aplicando métodos de estudio cada vez más precisos. Estas técnicas nos han dado el conocimiento de muchos datos sobre el comportamiento de las rickettsias, los cuales nos permiten presentar la siguiente clasificación.

Datos usados para la clasificación.

1. Pruebas serológicas.
   - a.) Inmunidad cruzada.
   - b.) Pruebas de protección.
   - c.) Fijación de complemento.
   - d.) Aglutinación de rickettsias.
   - e.) Reacción de Weil Felix.
   - f.) Vacunación cruzada.
2. Estudios citológicos.
   - a.) Tejidos in vivo.
   - b.) Tejidos in vitro.
   - c.) Tejidos de artropodos.
3. Patogenicidad para animales.
4. Estudios histopatológicos.
5. Artrópodos vectores.
6. Morfología de las rickettsias.
7. Cuadro clínico en animales.
8. Cuadro clínico en hombres.
9. Comportamiento ante agentes quimioterápicos.

Clasificación de las enfermedades producidas por rickettsias en el hombre.

1. Tifo exantemático.
   - a.) Humano.
   - b.) Murino.

2. Fiebre manchada de las Montañas Rocallosas.
   a.) Fiebre Botonosa del Mediterráneo.
   b.) ¿Todas las otras cepas?
3. Tsutsugamushi.
   Variedades todavía no establecidas.
4. Fiebre Q.
   Identidad de las variedades Australiana y Americana que no es clara todavía.
5. ¿Fiebre de las trincheras?
6. ¿Fiebre de Bullis?

Clasificación de las rickettsias patógenas.

Familia	*Género*	*Especie*	*Variedad*	*Enfermedad que produce*
Rickettsiácea	Rickettsia	prowazeki (Rocha Lima)	prowazeki	Tifo humano
		prowazeki	mooseri	Tifo murino
		orientalis (Nagayo)		Tsutsugamushi
		ruminantitum (Cowdry)		Heartwater vacas y borregos
		pediculi		¿Fiebre de las trincheras?
		Burneti (diaporica)		Fiebre Q
	Dermacentroxenus (Wolbach)	rickettsi		Fiebre manchada
		Conori		Fiebre botonosa

Esta clasificación es indudablemente incompleta, ya que todavía no tenemos un conocimiento total de la biología de las rickettsias, que es la única base para poder hacerla de una manera correcta.

Sin embargo, es necesaria para la continuación de estos estudios y se propone como base para discutir el problema en próxima reunión.

NOTES ON THE TAXONOMY OF THE RICKETTSIAS AND THE CLASSIFICATION OF THE RICKETTSIOSES *, **

ATILIO MACCHIAVELLO

Consultant Epidemiologist Pan American Sanitary Bureau

PERU

The classification of the rickettsias, and of the diseases —the rickettsioses— caused by these organisms, has been studied by many workers, each one of whom has arrived at a different solution, depending upon which of several criteria of the group —clinical or pathological, bacteriological or experimental, serological and immunological, etc.— the individual studies were based.

The etiological classification attempted by Amaral and Monteiro was not accompanied by a previous classification of the infectious agent, which therefore resulted in the repetition of many clinical entities, possibly caused by the same rickettsia which was arbitrarily given different names for the lack of a specific characterization.

We have believed it necessary to begin by defining the rickettsias on a base more adaptable to our actual knowledge, in which, restating the definitions of Arkwright, Wolbach, Cowdry, and the recent one of Pinkerton, we conserve morphological characterizations, amplify those relating to staining properties, and define more precisely the significance of the term "obligate cellular parasite," not only with respect to the localization of the organisms in the cell, but also as regards the grade of adaptation to the arthropod host and to susceptible animals, including with this last the concept of pathogenicity which, although objected to by some authors, forms an obvious basis for bacteriological taxonomy.

We find that an important advance in the systematology of the rickettsias was made by Pinkerton in creating the Family *Rickettsiaceae* and in suggesting that many of the microörganisms which he deals with in his splendid review of

* Resumé of the original paper presented at the First Inter-American Conference on Typhus Fever, Mexico, D. F., October, 1945.

** The author expresses his sincere thanks to Dr. Anthony Donovan, Surgeon, United States Public Health Service and Traveling Representative, Pan American Sanitary Bureau, Lima, Perú, for the excellent and exact translation into English from the original Spanish.

1942 should form new genera, along with those already recognized as such, to wit: *Rickettsia* da Rocha Lima, 1916, *Dermacentroxenus* Wolbach, 1919, and *Wolbachia* Hertig, 1936.

The creation of new genera cannot be done arbitrarily; and therefore, since of the three characteristics which define the rickettsial group two are fixed — morphology and staining properties— and one is variable —the specific degree of adaptation to the arthropod host and to susceptible animals— we have selected the last as the differentiating characteristic. This selection has proved to be correct, since the differentiating characteristic can be classified in dichotomous subdivisions which go from the generic to the specific without losing the differentiating meaning which must govern in all classifications to facilitate tthe cataloguing of the component groups.

The dichotomous key mentioned in this resumé leads us to characterize seven rickettsial genera; it may be observed that these genera coincide exactly in that there are included within each one the rickettsias which have been pointed out as having group affinities as well as characteristics differentiating them from other rickettsias which have been included in other genera. Moreover, five of the genera adopted group together the pathogenic agents of five groups of diseases clinically recognized as distinct, even though similar within each group. This group similarity, as well as the dissimilarity with other groups, is linked up with common serological and immunological reactions which, in their turn, prove that the genera of the rickettsias into which the family has been subdivided, have sufficient common antigenic properties to warrant such generic designation.

To name the new genera we have fallen back on the tradition established by da Rocha Lima and followed by Hertig. We believe that every investigator in this field will agree in wishing to honor those masters who have contributed most to the advance of our knowledge in this chapter of bacteriology, without overlooking the merits of other notable investigators. *Burnetia, Zinssera, Nicollea,* and *Cowdryia,* as genera, and *Dyera* and *Rocha-limae* as subgenera, are derived from the names of F. M. Burnet, whose studies of Australian "Q" Fever widened our knowledge of the rickettsioses; Hans Zinsser, beloved master of generations of students scattered throughout the world who are trying to continue in a modest way his outstanding work in the field under discussion, one of whom (Savoot) has most contributed to our understanding of the group of disease whose etiological agent is thus named in his teacher's honor; Charles Nicolle, the great classical master who by himself worthily represents Europe in the field of the rickettsioses, and whose name heads a group of animal diseases to the knowledge of which French authors have contributed in such an outstanding manner; E. V. Cowdry, a pioneer in the study of the non-pathogenic rickettsias of arthropods, and brilliant in his investigations of heartwater disease of cattle; R. E. Dyer, note-

FAMILY *RICKETTSIACEAE*, Pinkerton, 1936
(Parasitology *28*:172-189, 1936)

Small bacteriform organisms, usually pleomorphic; Gram negative, with staining affinities sui-generis; obligate cellular parasites with distinct grades of speci°c adaptation for arthropod hosts and susceptible animals.

Type genus: *Rickettsia* (da Rocha Lima) Pinkerton, 1936

Dichotomous key

					Genera
1. Facultative intracellular parasites					BURNETIA
	1. Variable degree of pathogenicity for host or				RICKETTSIA
2. Obligate intracellular parasites		1. Pathogenic for mammals	1. Host and vector *Trombidiidae*		ZINSSERA
	2. Not pathogenic for the arthropod host		2. Not pathogenic for mammals	1. Intracytoplasmic	NICOLLEA
				2. Intracytoplasmic or intranuclear	DERMACENTROXENUS
		2. Host and vector *Ixodidae*		1. Localization in various tissues and organs of host	COWDRYIA
				2. Localization specific for certain organs (only one, or similar types, of tissues)	WOLBACHIA

worthy for his studies on murine typhus and for other important contributions to the study with which we are dealing; and H. da Rocha Lima, the Brazilian investigator who with his precise and accurate methods opened a new horizon in bacteriology.

The division of the genera need not be discussed in detail, as it is self-explanatory in the following description. An attempt has been made to comply with all the rules of botanical nomenclature, respecting priorities in nomenclature and in new combinations. Except for those names subject to the rules of priority, an harmonic system has been followed in the naming of the new species. Insofar as possible, references sustaining the nomenclature have been cited, and a special effort has been made to collect synonyms. Any omission is involuntary, and is due to the limitations of the bibliography at our disposal; we trust that this defect does not obscure the general outlines of the work.

The classification of the family *Rickettsiaceae* in the form described clarifies our concepts of the rickettsioses and affords a foundation for an etiological classification, the only one which eliminates the objections inherent in other types of classification. Considering, nevertheless, that the field of bacteriology deviates at times from that of clinical medicine, and that diseases concern principally the latter, we have thought it convenient to combine etiological with clinical designations which, without affecting the first, will clarify and will increase their usefulness for doctors in general, who are accustomed to an established terminology universally used in medical literature.

On these principles the rickettsioses are divided primarily in accord with the name of the symptom which has supervened in the clinical diagnosis of the rickettsial diseases, that is, the exanthem. Rickettsioses without exanthems are subdivided in accordance with the type of fever, and the exanthematic rickettsioses in accordance with the type of exanthem. For each new etiological-clinical denomination there has been recommended, as a transitional bridge, the most useful and common designation in ordinary use, and the definite abandonment of the extensive synonomy detailed in the body of the article has been advised.

The classification proposed should be considered as an attempt to end the chaotic terminology which impedes mutual understanding. The author will welcome all suggestions for its improvement.

I. Genus *BURNETIA*, n. gen.

Rickettsias slightly larger than the species *R. prowazeki* (type-species); more uniform morphology; more intense staining; facultative intracellular but not cultivable in abscence of living cells. Pathogenic for mammals.

Type species; *Burnetia burneti*, n. comb.

Dichotomous key for the genus BURNETIA

	Sub-genera
1. Generic characteristics as regards morphology and staining properites; host: *Ixodidae;* differ in serology and immunology from the other groups of rickettsias	*DYERA* n. subgen.
2. Generic characteristics as regards morphology and staining properties; host: *Pediculidae;* etiological agents of the recurrent rickettsioses (E. Burnet, 1937).	*ROCHA-LIMAE* n. subgen.

A. *BURNETIA (DYERA)* n. gen.; n. subgen.
Type: *Burnetia (Dyera) burneti*

1. *BURNETIA (DYERA) BURNETI* (Derrick, 1939) n. comb. Described by Burnet and Freeman as the etiological agent of "Q fever" of Australia (Med. J. Australia *2*:299-305, 1937). Studied and named by Derrick, 1939.

Synonym: *Rickettsia burneti* Derrick, 1939.
(Med. J. Australia *1*:14, 1939)

Rickettsia with the morphological and staining characteristics of the genus; filtrable through Berkefeld N and W filters; host of *Haemaphysalis humerosa* (vector among bandicoots (*(Isodon* spp.)), which are reservoirs); less pathogenic for rodents than the American variety.

a. *B.* (Dyera) burneti (Derrick 1939) var.
diaporica (Cox 1939) n. comb.

Described and cultivated by Cox 1938; isolated by Davis and Cox from *D. andersoni,* 1938; experimental transmission, and heriditary transmission proved, by Parker 1938; human infection described by Dyer 1938.
(U. S. Public Health Reports 53 (52):2259-2282, 1938. Reprint 2017.)

Synonyms: "Filter-passing virus" from *D. andersoni,* Noguchi 1926 (?)
(J. Exp. Med. 44:1-10)
Rickettsia diaporica Cox 1939.
Rickettsia burneti subsp. *diaporica* Plotz 1944.
(in Simmons, J. S. and Gentzkow, C. J., Laboratory Methods of the United States Army, 5 ed., Lea & Febiger, Philadelphia 1944, p. 560.)
Rickettsia burneti (diaporica) Pinkerton 1942
(Bact. Rev. 6(1):37-78.)

Rickettsias with the characteristics of the type species, with which they show serological and immunological identity, being differentiated by their greater pathogenicity and by their adaptation to the host (vector and reservoir) *D. andersoni* (also to *A. americanum*).

B. *BURNETIA (ROCHA-LIMAE)* n. subgen.
Type: *Burnetia (Rocha-Limae)* wolhynica (Töpfer 1916) n. comb.

1. *BURNETIA (ROCHA-LIMAE)* n. gen.; n. subgen.; *WOLHYNICA* (Töpfer) n. comb.

Described in lice and associated etiologically with trench fever or Wolhynian fever by Töpfer, 1916 (Berlin klin. Wochenschr. 53 (12):323, 1916; Deut. med. Wochenschr., Berlin, 42(41):1251, 1916; Munch. med. Wochenschr. 63 (42):1495, 1916). Confirmation by Munk and da Rocha-Lima, denying its etiological and pathological role and designating it as *R. pediculi* (Munch. med. Wochenschr. 64(44):1422-1426, 1917). Identity accepted by Wolbach and Todd 1920, (mentioned in Wolbach, Todd, and Palfrey, The Etiology and Pathology of Typhus, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass. 1922), and Bacot (Brit. Med. Jour. (3135):156, 1921), who accept the etiological relationship discussed, suggesting a massive immunity in the population of Central Europe of the type called by the Americans "tolerance immunity" and by the French "premunition."

Synonyms: *Rickettsia wolhynica* (Töpfer 1916)
Rickettsia quintana Munk and da Rocha-Lima 1917 (Schmincke)
Rickettsia pediculi Munk and da Rocha-Lima 1917

Rickettsia with the characteristics of the type-species of the genus as regards morphology and staining properties; probably filtrable, but this not confirmed (Strong 1918); chiefly extra-cellular in *Pediculus humanus*, rarely intracellular (Sikora 1920); at all events uncultivable *in vitro*, appearing linked with cellular metabolism; the etiological agent of wolhynian or quintana fever, a recurrent fever; immunity of tolerance develops from the prolonged presence of the parasite in recovered individuals; greater resistance and vitality than other rickettsias; non-pathogenic (or slightly so) for laboratory animals; (possibly heriditary in the host, Bacot).

2. *BURNETIA (ROCHA-LIMAE)* n. gen.; n. subgen.; *WEIGLI* (Mosing) n. comb.

Described by Mosing in association with a non-exanthematic recurrent febrile disease, designated "rickettsiaemia Weigl" (Polska Gac. Lek. (1), Jan. 1935); (Warhaftig, Le Typhus Exanthematique en Pologne, Paris thesis, 1937). Considered a mutation (?) of *R. prowazeki*. Wolbach, Todd, and Palfrey (loc. cit.) similarly include under *R. prowazeki* the *R. Rocha-limae* Weigl 1921, an intra-

cellular microörganism found in the stomachs of lice fed on Weigl himself and on healthy soldiers of Denekine.

Synonym: *Rickettsia rocha-limae* Weigl 1921 (?)

A slightly pathogenic extracellular rickettsia with generic morphological and staining properties, producing in man a recurrent three-day fever which is called "rickettsiaemia".

II. Genus *RICKETTSIA* Pinkerton 1936
(Parasitology *28*:172-189, 1936)

Rickettsias which are obligate intracellular cytoplasmic parasites, with the morphological and staining characteristics common to the family as a whole; marked pleomorphism. Pathogenic in variable degree for the arthropod host or vector (Class *Insecta)*, and for mammals. Constitute a definite serological and immunological group. Etiological agents of the different varieties of exanthematic typhus fever.

Type species: *Rickettsia prowazeki* da Rocha Lima 1916

1. *RICKETTSIA PROWAZEKI* da Rocha Lima, 1916

Incompletely described by Ricketts and Wilder 1910 (J. A. M. A. *54*:1353); Gaviño and Gerard, 1910 (Publicac. del Inst. Bact. Nac. N° 2, May 20); Hegler and Prowazek, 1913, (Berl. klin. Wochenschr. *1*(44):2035); Sergent, Foley, and Vialette, 1914 (Mem. Soc. Biol. 77(2):101); da Rocha-Lima, 1916 (Arch. f. Schiffs-und Tropen Hyg., (Leipzig, 20(2):17).

Redescribed, named, and characterized by da Rocha-Lima, 1916 (Berl. klin. Wochenschr. 53(21):567), with the confirmation of Nöller, 1916 (Berl. klin. Wochenschr. 53(28):778), Töpfer and Schüssler, 1916 (Deut. med. Wochenschr. 62(38):1157), Töpfer, 1916 (Deut. med. Wochenschr., Berlin, 62(41): 1251), and Otto and Dietrich, 1917 (Deut. med. Wochenschr., Berlin, 63 (19):577).

Extensive summaries have been published on the characteristics of this rickettsia, especially by Pinkerton, 1942 (loc. cit.). Described in mammals by Kuczinski, 1918, 1927; Wolbach and Todd, 1920; Wolbach, Todd, and Palfrey, 1922; Stevenson and Balfour, 1921; and many others. Cultivated in lice by Weigl, 1920, Bacot, 1922, Schnabel, 1923, Arkwright and Bacot, 1923, Sikora, 1924, etc.; in tissue-cultures with plasma by Wolbach and Schlesinger, 1923; in Maitland tissue-cultures by Nigg and Landsteiner, 1932; Kliger and Aschner, 1934, Zinsser and Macchiavello, 1936, etc.; in agar-tissue by Zinsser, FitzPatrick and Wei, 1939; in developing chick embryo by Cox, 1941, in the chorio-allantoic membrane of hen's egg by Zia, 1934; by various methods, Pinkerton *et*

al, 1931, 1932, 1934, etc. (For bibliography see Pinkerton, 1936, Parasitol. *28:* 172-189; Macchiavello, Rickettsia, Rev. chilena de Hig. y Med. Prev. (1) 1): 5-25, 1937; Macchiavello, Estudios sobre la Bacteriología e Inmunología del tifo exantemático, Santiago de Chile, Imp. Universo, 1938; Pinkerton, The Pathogenic Rickettsiae, Bact. Rev. 6(1):37-78, 1942.)

Synonyms: *Strickeria jungensi*, Stempell, 1916 (Deutsch. med. Wochenschr. *42:* 439, 1916).

Rickettsia prawazeki var. *prowazeki* Pinkerton, 1936.

Rickettsia altiplanica Veintemillas, 1944. (Tratado sobre las Rickettsiasis y las fiebres exantemáticas, Esc. Tip. Salesiana, La Paz, Bolivia, 1944.)

Type rickettsia; pathogenic for *P. hominis;* etiological agent of European or classical exanthematic typhus fever; slight murine pathogenicity; natural reservoir unknown (probably man); related antigenically with *R. mooseri*, but not identical (complement fixation specific). Not hereditary in the vector.

2. *RICKETTSIA MOOSERI* Monteiro, 1931
(Mem. Inst. Butantan 6:3-135, 1931)

Described by Mooser (J. Inf. Dis. *43:*241, 1928; named by Monteiro, 1931; studied and cultivated by Zinsser and Batchelder, 1930 (Jour. Exp. Med. *51*(6): 847-858, 1930); discussed epidemiologically by Maxcy, 1926 (Pub. Health Rep. *41:*1213 & *41:*2967); isolated from rats by Dyer, Rumreich and Baadger, 1931 (Pub. Health Rep. *46:*334), and Mooser, Castañeda and Zinsser, 1931 (J. A. M. A. *97:*231); transmitted by *X. cheopis* (Dyer *et al*, Pub. Health Rep. *46:* 2415, 1931), *Poliplax spinulosum* (Mooser, Castañeda and Zinsser, J. Exp. Med. *54:*567, 1931), *L. bacoti* (Dove and Shelmire, J. A. M. A. *97:*1506, 1931), etc., among rodents, and by fleas, and *P. humanus* from rat to man; extensive immunological studies by Zinsser and Castañeda, and others.

Synonyms: *Rickettsia muricola*, Monteiro and Fonseca, 1932. Mooser corpuscles, Nicolle, Arch. Inst. Pasteur Tunis *22:*325, 1933.

Rickettsia mandchouriae Kodama, 1932. (Kitasato, Arch. Exp. Med. *9:*97, 1932.)

Rickettsia murina Megaw, 1935.
(Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. *29:*105.)

Rickettsia prowazeki var. mooseri (Pinkerton, 1936 (loc. cit.)

Rickettsia murina mooseri Veintemillas, 1944 (loc. cit.).

A rickettsia with morphological and staining properties identical with, or indistinguishable from, *R. prowazeki;* has better adaptation than the latter to the host *Insecta Publicidae*, but less to *P. humanus;* rodents are the natural

reservoirs, and in general it is better adapted to living tissues (animals or tissue cultures); specific serological and immunological differences in part (complement fixation).

III. Genus *DERMACENTROXENUS* Wolbach, 1919
(J. Med. Research *41*:1-197, 1919)

Rickettsias with obligate intracellular parasitism —intranuclear or intracytoplasmic—; morphological and staining characteristics common to the family, with morphological variations and distribution patterns in parasitized cells limited to the genus; non-pathogenic for the arthropod host *Ixodidae* (in which it is hereditary); but pathogenic for mammals. Constitute a serologically and immunologically defined group. Etiological agents of exanthematic fevers of the maculo-boutonneuse type.

Type species: *Dermacentroxenus rickettsi* (Wolbach, 1919)

1. *DERMACENTROXENUS RICKETTSI* Wolbach, 1919
(J. Med. Res. *41*:1-197, 1919)

Described, 1909, transmitted experimentally to laboratory animals, 1906, and directly or by means of ticks *D. andersoni* (1907), by Ricketts; redescribed, minutely studied, and named by Wolbach, 1919, including etiological and pathological studies in man and in animals spontaneously or experimentally infected; cultivated by Wolbach, Pinkerton and Schlesinger, 1923, in tissue cultures, and exhaustively studied by Pinkerton and Hass, 1931, etc.; cultivated in hen's egg by Cox, 1932. (Bibliographic references in Wolbach, 1919, loc. cit.).

Synonyms: *Rickettsia rickettsi* (Wolbach, 1919), Brumpt, 1927.
Rickettsia typhi Wolbach and Todd, 1920 (?).
Rickettsia brasiliensie Monteiro, 1931 (Brazil Méd. *45*:1096).
Rickettsia colombiensis Patiño, 1940 (cited in Veintemillas, loc. cit. p. 102).
R. mekawi var. *fletcheri* Amaral and Monteiro, 1932. (Mem. Inst. Butantán *7*:345-376, 1932.)

Note: With regard to this last terminology, Amaral and Monteiro applied it to the etiological agent of tropical rickettsiosis, Indian type, relating it with the Malayan type (rural, "K"). Although Indian typhus is a mixture of tsutsugamushi, spotted fever, and typhus, since these authors have described an Ixodidae (*A. hebraeum*) (?) as the vector, and in accordance with the serological findings of Topping, Heiling, and Naidu (Pub. Health Rep. *58*:1208-1210, 1943) in cases of Indian typhus, we believe that the denomination should be considered as synonymous with *D. rickettsi*. This criterion is strengthened by the fact that

the authors made a similar error with African typhus, considering *R. pijperi* as a variety of *megawi*, the latter being, for them, the agent of Malayan typhus.

A rickettsia with the characteristics of the genus. Nonpathogenic for the hosts which act as vectors and natural reservoirs: *D. andersoni* (Rocky Mountain spotted fever), *Dermacentor variabilis* (Eastern spotted fever), *Amblyomma americanum; A. cajennense* (São Paulo typhus; Tobia fever and Santander fever, Colombia) is the vector in man; *Haemaphysalis leporis-palustris* and the Argasida *Ornithodoros parkeri* are animal vectors. The etiological agent of the spotted fevers. Antigenic and serologic unity.

2. *DERMACENTROXENUS* (Wolbach) *CONORI* (Brumpt), n. comb.
(Brumpt, Compt. rend. Soc. Biol. *110*:1199, 1932)

Described by Brumpt, 1932, and by Caminopetros *et al*, 1933 (Bull. Acad. Med. *109*:835), as etiological agents of Boutonneuse Fever (Conor's and Brüch's disease, 1910). (Bull. Soc. Path. Exot. *3*:492, 1910). Transmitted experimentally to man, Combiesco, 1932 (Arch. Roumaines path. exp. et microbiol. *5*:311); proved hereditary in *Rhipicephalus sanguineus* by Blanc and Caminopetros, 1931 (Bull. Acad. Med. *105*:(620); immunological relationships with *D. rickettsi* studied by Badger, 1933 (Public Health Rep. *48*:507), and Hass and Pinkerton, 1936 (J. Exp. Med. *64*:601); in its relationships and morphological identity by Hass and Pinkerton, 1936, and Alexander and Mason, 1939 (Onderstepoort J. Vet. Sc. & Animal Industry, Pretoria *13*:19-74); immunological and serological differences by Parker, Pinkerton, 1936. Inapparent infection in dogs (reservoirs), Durand, 1932; host: *R. sanguineus* (Raybaud and others).

Synonyms: *Rickettsia conori* Brumpt, 1932.
Rickettsia blanci Caminopetros, Pheloukis and Contos, 1933.
Dermacentroxenus rickettsi var. *conori* Alexander and Masson, 1939.
Rickettsia (Dermacentroxenus) rickettsi, subsp. *conori* Plotz, 1944.

A rickettsia morphologically identical with the type species of the genus, from which it is differentiated by a lesser tendency to intranuclear parasitism, specific complement fixation, and absence of cross-vaccination. Hereditary in the host *Rh. sanguineus*, the dog being the reservoir and intermediate host. Etiological agent of Boutonneuse fever.

3. *DERMACENTROXENUS* (Wolbach) *PIJPERI*
(Amaral and Monteiro), n. comb.
(Amaral and Monteiro, 1932, loc. cit.;
Alexander and Mason, 1939)

Named by Amaral and Monteiro without being described; described by Pijper and collaborators, but identified with the genus by Alexander and Mason.

Etiological agent of South African tick bite fever, according to Pijper and Dau (J. Trop. Med. & Hyg. 33 (7):93, 1930; Brit. J. Exp. Path. *11* (5):287, 1930, *12* (3):123, 1931, *13* (1):33, 1932; Zentrbl. Bakt. I. Abt., Orig. *133*:7, 1934-5, J. Hyg. Cambr. 35:116, 1935), and Pijper (J. Med. Ass. S. Afr. 5 (16):519, 1931; Arch. Inst. Pasteur de Tunis 25:388, 1936), who have studied the host and vector *Amblyomma hebraeum,* the immunological relationships with other typhus fevers, and in 1936 the relationship with Boutonneuse Fever. Intermediate host (dog) and host and transmissor *Haemaphysalis leachi* established by Gear and Douthwaite, 1938 (South African Med. J. *12*:53). Plotz, 1945, indicates specific complement fixation (Manual of Tropical Medicine, National Reserach Council, Saunders, Philadelphia, 1945).

Synonyms: *Rickettsia megawi* var. *pijperi* Amaral and Monteiro, 1932.
Rickettsia pijperi
Rickettsia rickettsi conori
Dermacentroxenus rickettsi pijperi Alexander and Mason, 1939.
Rickettsia (Dermacentroxenus) rickettsi subsp. *pijperi,* Plotz, 1945 (loc. cit.).

Rickettsia morphologically identical with the type species of the genus, from which it is differentiated, the same as *D. conori,* by a lesser tendency to intranuclear localization. Hosts: *A. hebraeum* and *H. leachi,* the dog being the intermediate host. Less pathogenic than *D. conori* for man and susceptible animals. Specific complement fixation. Agent of South African Tick Bite Fever.

IV. Genus *NICOLLEA* n. gen.

Rickettsias of an obligate intracellular intracytoplasmic parasitism related to distinct cell types; with morphological and staining characteristics common to the family; but with patterns of grouping and distribution in the parasitized cells distinct for the genus; non-pathogenic for the arthropod host Ixodidae; pathogenic for mammals, causing exanthematous diseases which show, after recovery, a simple "immunity of tolerance" (premunition).

Type: *Nicollea ruminantium* (Cowdry) new combination

1. *NICOLLEA RUMINANTIUM* (Cowdry, 1925) n. comb.
(Cowdry, J. Exp. Med. *42*:231-252, 1925)

Described in detail by Cowdry, 1925, in animals (cattle) as well as in the vector *Amblyomma hebraeum* (J. Exp. Med. *42*:253-274, 1925). Studied in relation with the exanthematic fevers by Balozet, 1935 (Bull. Acad. Med. *114*: 418-421, 1935). Revised and studied as regards immunology by Donatien and Lestoquard, 1937 (Arch. Inst. Pasteur, Algeria *15*:142-187, 1937).

Synonym: *Rickettsia ruminantum* Cowdry, 1925.

Rickettsia with the staining and morphological characteristics of the genus, with compact intracellular grouping; less frequently, diffuse distribution; morphology rounded or elliptical. Not hereditary in the vector *A. hebraeum;* reservoir unknown. Etiological agent of heart-water disease of cattle, which is essentially a reticuloendotheliosis.

2. *NICOLLEA CANIS* (Donation and Lestoquard, 1935) n. comb. (Bull. Soc. Pathol. Exot. *28*:418)

Described and studied by the authors mentioned, in 1935 and 1937 (loc. cit.). Possibly the *rickettsias of monocytes* found in sheep and cattle (*Rickettsia ovis* and *R. bovis*, 1936) (Bull. Soc. Path. Exot. *29*:1057-1061, 1936) are exactly the same rickettsia of the dog, or varieties very closely allied.

Synonym: *Rickettsia canis* Donatien and Lestoquard, 1935.

A rickettsia which parasitizes monocytes exclusively, forming one or more compact intracytoplasmic groups in the form of morulas. Morphology round, elliptic, bacillar, or diplobacillar, the latter less frequent. Etiological agent of an exanthematic fever of dogs, the host and vector being *Rhipicephalus sanguineous*.

V. Genus *ZINSSERA* n. gen.

Rickettsias which are obligate intracellular, intracytoplasmic parasites, with morphological and staining characteristics common to the family, and with variants limited to the genus; not pathogenic for the host Trombidiidae, in which they are hereditary; but pathogenic for mammals. A single, precisely defined serological and immunological type. Etiological agents of exanthematic fevers of the types called Tsutsugamushi Fever, Rural Typhus, Scrub Typhus, etc.

1. *ZINSSERA ORIENTALIS* (Nagayo *et al.*, 1930) n. comb. (Nagayo, Tamiya, Mitamura & Sato, Compt. rend. Soc. Biol. *104* (21):637; Jap. J. Exp. Med. *8*:309, 1930).

Described by Nagayo *et al.;* detailed study by the same in 1931 (Nagayo, Miyagawa, Mitamura, Tamiya, Sato, Hazato, and Imamura, Jap. Jl. Exp. Med. *9*:87, 1931), and by Ogata (Centrbl. Bakt. I Abt. *122*:249, 1931). Studied by Lewthwaite and Savoor, 1936 (Brit. J. Exp. Path. *17*:1-22); cultivated by Yoshida Kitasato (Arch. Exp. Med. *12*:324-337, 1935); immunological reactions and relationships with other rickettsias studied by Lewthwaite and Savoor, 1936 (Brit. J. Exp. Path. *17*:461-472).

Synonyms: *Theileria tsutsugamushi* Hayashi, 1920 (1)
Rickettsia nipponica Sellards, 1923 (1)
(Am. J. Trop. Med. *3*:529, 1923)

R. tsutsugamushi Hayashi, 1931
R. tsutsugamushi Ogata, 1931
(Zentrbl. Bakt. I, Abt. *122*:249)
Rickettsia akamushi Kawamura and Imagawa, 1931)
(Zentrbl. Bakt., I, Abt., Orig. *122*:253, 1931)
Rickettsia megawi Amaral and Monteiro, 1932 (1)
(Mem. Inst. Butantán *7*:345-376)
Rickettsia megawi var. *breinli* Amaral and Monteiro, 1932 (1)
Rickettsia orientalis var. *schüffneri* Amaral and Monteiro, 1932

(1) Hayashi (J. Paras. 7 (1):53, 1920) and Sellards surely did not see a rickettsia. Amaral and Monteiro designated as *R. megawi* the etiological agent of Malayan typhus, and as *R. megawi* var. *breinli* that of Queensland (Australia) typhus, separating both from tsutsugamushi fever.

A rickettsia morphologically identical with *R. prowazeki* and *D. rickettsi,* although smaller (shorter and wider). Bipolar staining more accentuated. Not stained by the method of Macchiavello, according to Plotz. Natural hosts are numerous mites of the subfamily *Trobiculinae,* especially kedani *(Trombicula akamushi)* in Japan and *T. deliensis* in Sumatra. Hereditary in host and vector. Antigenically (serology and immunity) the diverse strains correspond to the same type, although they are pathogenic in variable degrees for man and experimental animals. Numerous natural intermediate (reservoir) hosts. The etiological agent of Tropical Rural Typhus, Tsutsugamushi, Scrub Typhus, etc.

VI. Genus *COWDRYIA* n. gen.

Obligate intracellular rickettsias, non-pathogenic for the arthropod host and for animals; multiple localization in host tissues and organs.

Type species: *Cowdryia lectularius* (Arkwright, Atkin, and Bacot, 1921)

1. *COWDRYIA LECTULARIUS* (Arkwright, Atkin, and Bacot, 1921) n. comb. (Parasitology *13*:27, 1921)

Described and characterized by its discoverers, and by Hertig and Wolbach 1924 (J. Med. Res. *44*:329, 1924), Cowdry, 1923 (J. Exp. Med. *37*:431-456), etc.

Synonym: *Rickettsia lectularius* Arkwright, Atkin, and Bacot, 1921

A rickettsia with the characteristics of the genus and of the family; marked pleomorphism (possibly a life-cycle). Distributed intracellularly in gonads, developing eggs, the intestinal tract, organs of Berlese, and the Malpighian tubules, the formation of mycetomes being characteristic of the species. Uniformly hereditary.

2. *COWDRYIA DERMACENTROPHILA*
(Steinhaus, 1942) n. comb.

Seen and described by Ricketts, 1911 (Contribution to Medical Science, Univ. of Chicago Press, Chicago, 1911, pp. 373-408); Wolbach (J. Med. Res. *41*:197, 1919); relationship with *D. rickettsi* studied by Parker and Spencer (Pub. Health Rep. *41*:461-469, 1926), and Pinkerton and Hass (J. Exp. Med. 66:729-739, 1937). Redescribed and named by Steinhaus, 1942, who also cultivated in developing hen's egg by the method of Cox (Pub. Health Rep. 57 (37):1375-1377, 1942).

Synonyms: Rickettsia-like organism intick *(D. andersoni)*
Non-pathogenic rickettsia in tick *(D. andersoni)*

A rickettsia with the characteristics of the genus and family; pleomorphic, slightly larger than *D. ricketttsi.* Distributed especially in intestinal epithelium, but also in other tissues, of the host *D. andersoni,* for which it is not pathogenic; neither is it for the various animals studied. Does not produce crossed immunity with other rickettsias of the hosts (guinea pigs and rabbits). No mycetome formation. Hereditary in *D. andersoni.*

3. *COWDRYIA PULEX* n. gen.; n. sp.; n. denom.

Sikora, 1918 (Arch. f. Schiffs. u. Trop. Hyg. *22*:442) described the *Rickettsia ctenocephali,* also studied by Hindle, 1921 (Parasitol. *13* (2):152) and Hertig and Wolbach 1924 (loc. cit.). He also mentioned the rickettsia of *Ctenopsylla musculi (Leptopsylla segni).* In 1923 Cowdry described, without naming, the rickettsias of *Ctenocephalus canis* and of *Pulex irritans* (loc. cit.). Macchiavello, in current studies, has looked for rickettsias in the following fleas: *Xenopsylla cheopis; Pulex irritans; Leptopsylla segni; Ceratophilus londiniensis; Ctenocephalus canis; Ct. felis; Rhopalopsyllus cavicola; Echidnophaga gallinacea; Hectopsylla suarezi; Tunga penetrans,* etc., and has found that a variable percentage of these fleas present rickettsioid organisms, more abundantly in *Ct. canis, Ct. felis, X. cheopis,* and *P. irritans.* In hundreds of lots inoculated into guinea pigs, on only two occasions have there been isolated organisms morphologically indistinguishable from the rickettsias, and provoking febrile reactions which on passage progressively attenuate. In one case the guinea pigs inoculated presented great hypertrophy of the spleen, with ascites, for ten serial passages, with occurrence of rickettsias in the spleen and in scrapings of the testicular *tunica vaginalis.* The author suspects that these rickettsias were accidental parasites of the fleas *P. irritans.* In another case, *Ct. felis* taken from a cat which presented in different organs numerous mononuclear and endothelial cells containing typical rickettsias, was shown to contain similar organisms. Inoculation into a guinea pig

produced a febrile reaction for two passages, but rickettsias could not be recovered; it may be that we were dealing with a non-specific fever.

In fleas, the rickettsias can be confused with bacteria, especially those of the intestine. The author's stain serves to differentiate them. The minor differences in morphology, size, and organ and tissue distribution perhaps depend on a simple host adaptation, especially since they are often variable in the same species of flea. The author is inclined to think that they are varieties, or special forms (f. sp.) of the same rickettsial microörganism, and has therefore created a specific nomenclature generally applicable to the group, conserving the name *ctenocephali* Sikora in the ternary nomenclature of the corresponding variety. All the organisms considered as rickettsias are Gram-negative.

Rickettsias with the characteristics of the genus and family, generally bacillar, less frequently coccoid of filamentous; distributed in various tissues of the host *Pulicidae,* especially in the coelomic cavity, intestine, Malpighian tubules, etc.; it is not known if they are hereditary. Stain bluish-red with Giemsa, and red by Macchiavello's method. Not pathogenic for the host nor for laboratory animals (guinea pigs), in which no immunity to *R. mooseri* is developed. It is difficult to initiate development in fertile eggs (Cox method), and they are uncultivable in ordinary media.

Type variety: *Cowdryia pulex* n. sp., var. *ctenocephali*
(Sikora, 1918)

a. *COWDRYIA PULEX* var. *CTENOCEPHALI* (Sikora, 1918) n. comb. Description: (see the references above).

Synonym: *Rickettsia ctenocephali* Sikora, 1918

Rickettsia with the characters of the species. Host, *Ct. felis.*

b. *COWDRYIA PULEX* var. *CTENOCEPHALOCANIS* (Cowdry, 1923) n. denom.

Described by Cowdry, 1923 (loc. cit.)

Synonym: Rickettsia (unnamed) of *Ctenocephalus canis.*

A rickettsia with the characters of the species; but with principally a bacillar or diplobacillary morphology which is relatively uniform. Distributed throughout the salivary glands, intestines, Malpighian tubules, coelom, etc., of the host *Ctenocephalus canis.*

c. *COWDRYIA PULEX* var. *IRRITANS* (Cowdry, 1923) n. denom. Described by Cowdry, 1923 (loc. cit.)

Synonym: Rickettsia of *Pulex irritans.*

A rickettsia with the characteristics of the species, with coccal or bacillar mor-

phology, smaller than *R. prowazeki.* Localized in the coelom, intestine, and more rarely in other tissues of the host *Pulex irritans.*[1]

d. *COWDRYIA PULEX* var. *CHEOPIS* n. var.

General characteristics of the type variety. Host: *Xenopsylla cheopis.* Maintains its characteristics when cultivated in fertile egg (Cox method). Non-pathogenic for guinea pigs and rabbits. Antiserum prepared in rabbits agglutinates the varieties *irritans* and *ctenocephalocanis;* (specific complement fixation has not been tried).

Other varieties

The following rickettsias have been observed in other species of *Pulicidae,* all with the characters of the type species, being differentiated in the host and in variations in the localization in organs and tissues.

e. *COWDRYIA PULEX* var. *segni* n. var. — Host: *L. segni*
f. *COWDRYIA PULEX* var. *londiniensis,* n. var. — in *C. londiniensis.*
g. *COWDRYIA PULEX* var. *rhopalopsyllus,* n. var. — in *R. cavicola*
h. *COWDRYIA PULEX* var. *echidnophaga,* n. var. — in *Echd. gallinacea.*
i. *COWDRYIA PULEX* var. *hectopsylla,* n. var. — in *H. suarezi*

VII. Genus *WOLBACHIA* Hertig, 1936
(Parasitol. *28:*453, 1936)

Described in detail by Hertig and Wolbach, 1924; and Hertig, 1936. Obligate intracellular rickettsias, not pathogenic for the arthropod host nor for the higher animals; specific localization in the host in determined types of cells or in a single organ.

Type species: *Wolbachia pipientis* Hertig, 1936

1. *WOLBACHIA PIPIENTIS* Hertig 1936

Described as a new species of a new genus *Wolbachia* by Hertig, being different from that described by Nöller (Sikora 1920, loc. cit.), and certainly distinct from that described by Wolbach and Hertig, 1924.[2]

[1] Macchiavello, in unpublished observations, proved that those filaments with rounded extremities described by Cowdry as one of the morphological variants of this rickettsia are really bacteria which stain blue by the author's method, while the true rickettsias —much smaller in size— stain specifically. Neither should there be considered as rickettsias minute coccal microörganisms, short and wide, in which a well-developed capsule can be demonstrated. These bacteria can be cultured, and are pathogenic for guinea pigs, in which they produce hypertrophy of the spleen, visceral congestion, and slight adenopathy, but seldom cause death in these animals.

[2] *W. pipientis* must not be confused with the unnamed "rickettsia" of *C. pipiens* discovered by Nöller and mentioned by Sikora, 1920, loc. cit., which neither in morphology nor staining properties resembles a rickettsia, and which occur extracellularly in the oesophageal diverticula.

Synonym: Second unnamed rickettsia of *Culex pipiens*, Hertig and Wolbach, 1924.

A rickettsia with the characteristics of the family and of the genus. Localized in the gonads of both sexes, and in eggs. Hereditary transmission. Possibly has a lifecycle.

ETIOLOGICO-CLINICAL CLASSIFICATION OF THE RICKETTSIOSES IN ACCORDANCE WITH THE NEW TAXONOMY PROPOSED FOR THE FAMILY RICKETTSIASEAE

Taxonomy of the etiological agent	*Etiologico-clinical clasification (The recommended common clinical name in parentheses)*
I. *Genus BURNETIA*	I. *RICKETTSIOSES WITHOUT EXANTHEMS (or with evanescent exanthems)*
1. *Burnettia (Dyera) burneti an/or B. (Dyera) burneti* var. *diaporica*	*A. Non-recurrent:*
	1. Non-recurrent burnetiosis (systemic)
	2. Diaporic pneumonitis
	B. Recurrent:
	1. Burnetiosis or rickettsiosis, Weigl type
2. *Burnetia (Rocha-limae) weigli* *Burnetia (Rocha-limae) wolhynica*	2. Quintanian or wolhynian burnetiosis or rickettsiosis (Quintana or wolyhynian fever)
	II. *EXANTHEMATIC RICKETTSIOSES*
	1. *In man:*
II. *Genus RICKETTSIA*	*A. Petechial ricqettsiosis* (exanthematic typhus fever)
1. *Rickettsia prowazeki*	1. Classical petechial rickettsiosis (classical exanthematic typhus fever)
2. *Rickettsia mooseri*	2. Murine petechial rickettsiosis (murine typhus fever)
III. *Genus DERMACENTROXENUS*	*B. Macular rickettsiosis* (spotted fever)
1. *Dermacentroxenus rickettsi*	*C. Boutonneuse rickettsioses*
2. *Dermacentroxenus conori*	1. Classical (boutonneuse fever)
3. *Dermacentroxenus pijperi*	2. Pijper type (boutonneuse fever, African type)
IV. *Genus ZINSSERA*	*D. Maculo-papular rickettsiosis* (Rural typhus or scrub typhus)
1. *Zinssera orientalis*	2. *In animals:*
V. *Genus NICOLLEA*	*A. Reticulo-endothelial rickettsiosis*
1. *Nicollea ruminantium*	1. Of ruminants (hydropericarditis, heartwater disease)
	B. Monocytic rickettsiosis
2. *Nicollea canis*	1. Canine type (canine typhus)

Many organisms now classified as rickettsioid, due to incomplete study, will possibly be included in this genus, especially if it becomes possible to differentiate the inttracellular rickettsias from other extracellular microörganism together with which the former have been described as morphological variants. The author's method has proven of value for this differentiation in instances studied.

The classification does not consider variations in the intensity of the diseases (Spotted fever, Western type, Eastern type, etc.) which reflect local variations

in virulence without genotypical changes in the causal agent. It is suggested that these varieties be designated as *intense forms, light forms,* etc., and not by geographical or other names which cause confusion in the terminology.

RESUMEN

La clasificación de las rickettsias y de las enfermedades que provocan las rickettsiosis, ha preocupado la atención de incontables autores, cada uno de los que ha dado al problema una solución distinta según haya considerado las relaciones del grupo, sobre bases clínicas o patológicas, bacteriológicas o experimentales, o serológicas e inmunológicas, etc.

La clasificación etiológica, tentada por Amaral y Monteiro, no fué acompañada de una previa clasificación del agente infeccioso, por lo cual resultan muchas entidades clínicas repetidas, posiblemente originadas por una misma rickettsia, que cambia de nombre a voluntad, justamente por carecer de caracterización propia.

Hemos creído de imprescindible necesidad, comenzar definiendo las rickettsias sobre una base más adaptable a nuestros actuales conocimientos, para lo cual, refundiendo las definiciones de Arkwright, Wolbach, Cowdry, y la reciente de Pinkerton, conservamos la caracterización morfológica, ampliamos la tintorial y definimos más precisamente el significado del parasitismo celular obligatorio, no sólo en relación a la localización del organismo en relación a la célula, sino también respecto al grado de adaptación al hospedero artrópodo y a los animales susceptibles, involucrando este último aspecto el concepto de patogenicidad que, aunque objetado por algunos autores, forma base evidente de la taxonomía bacteriológica.

Encontramos que un gran paso en la sistemática de las rickettsias fué dado por Pinkerton al crear la familia *Rickettsiaceas* y al sugerir que muchos de los microorganismos que estudia en su espléndida *review* de 1942, deben formar géneros nuevos, al lado de los ya reconocidos como tales, a saber, *Rickettsia* da Rocha Lima, 1916, *Dermacenttroxenus* Wolbach, 1919, y *Wolbachia* Hertig, 1936.

La creación de nuevos géneros no podía hacerse sobre una base arbitraria y, por lo tanto, siendo de las tres características que definen el grupo rickettsial, dos fijas, la morfológica y la coloración, y una variable, el grado específico de adaptación al hospedero artrópodo y a los animales susceptibles elegimos esta última como carácter diferencial. Esta elección ha probado ser correcta, pues la característica puede degradarse en subdivisiones dicotómicas que van de lo genérico a lo específico sin perder el sentido de diferenciación que debe presidir toda sistemática para la fácil catalogación de los grupos integrantes.

La llave dicotómica que se menciona en este resumen nos lleva a la caracterización de siete géneros rickettsiales, pudiendo observarse que estos géneros co-

inciden exactamente en incluir dentro de cada uno de ellos, las rickettsias para las cuales se habían señalado afinidades de grupo a la vez que características diferenciales con otras rickettsias que han quedado incluídas en otros géneros. Además, cinco de los géneros adoptados, agrupan agentes patógenos de cinco grupos de enfermedades clínicamente reconocidas como distintas, si bien similares dentro de cada grupo. La similaridad de grupo, así como la diferencia con otros, queda correlacionada por comunidad de reacciones serológicas e inmunológicas, lo que a su vez prueba que los géneros de rickettsias en que se ha subdividido la familia, tienen suficiente caracterización antigénica común, como para persistir en aquella calidad genérica.

Para denominar los nuevos géneros hemos recurrido a la tradición establecida por da Rocha Lima y seguida por Hertig. Creemos que todo investigador en este campo, estará conforme en querer honrar a aquellos maestros que han contribuído más al avance de nuestros conocimientos en este capítulo de la bacteriología, sin desconocer los méritos de otros notables investigadores. *Burnetia, Zinsser, Nicollea* y *Cowdria*, como géneros y *Dyera* y *Rocha Lima*, como subgéneros, derivan de los nombres de F. M. Burnet, cuyos estudios sobre la fiebre Q de Australia ensancharon el conocimiento de las rickettsiosis; H. Zinsser, querido maestro de generaciones de investigadores repartidos por el mundo entero, en un afán de continuar modestamente su sobresaliente obra en el campo que nos ocupa, es entre ellos uno de los que más ha contribuído a conocer el grupo de enfermedades cuyo agente etiológico recibe su nombre como honrosa denominación; Ch. Nicolle, el gran maestro clásico que por sí sólo constituye la digna representación de Europa en el campo de las rickettsiosis y cuyo nombre pasa a presidir un grupo de dolencias animales a cuyo conocimiento han contribuído autores franceses en forma destacada; E. V. Cowdry, pionero en el conocimiento de las rickettsias no patógenas de artrópodos y brillante en sus estudios de la hidropericarditis del ganado; R. E. Dyer, notable por sus investigaciones sobre tifo murino y luego por toda clase de contribuciones importantes al estudio que nos ocupa, y H. da Rocha Lima, investigador brasileño que abrió con métodos precisos e impecables, un nuevo horizonte para la bacteriología.

La división de los géneros no necesita ser detallada, pues se comprende por sí misma de la descripción que sigue. Se ha tratado de cumplir con todas las reglas de la nomenclatura botánica, respetando la prioridad en las denominaciones y combinaciones nuevas. Aparte de los nombres sujetos a prioridad, se ha seguido un sistema armónico en la denominación de las nuevas especies. Se ha tratado en lo posible de citar las diferencias que sustentan la nomenclatura y se ha hecho un esfuerzo para la recolección de la sinonimia. Toda omisión es involuntaria y se debe a la limitación de nuestra bibliografía disponible, sin constituir defecto que anule las líneas generales del trabajo.

La sistemática de la familia *Rickettsiaceae*, en la forma expuesta, clarifica nuestros conceptos sobre las rickettsiosis, dando una base para la clasificación etiológica, única que se sustrae a las objeciones que levantan otros tipos de clasificaciones. Considerando, sin embargo, que el campo de la bacteriología se aparta a veces del de la clínica, y que las enfermedades competen primeramente a éstos, se ha creído conveniente combinar las designaciones etiológicas con las clínicas, lo que sin afectar a las primeras, aclara y extiende su utilidad para los médicos en general, acostumbrados a determinadas denominaciones de utilización universal en la literatura médica.

Sobre estos principios, las rickettsiosis se dividen primeramente de acuerdo con el nombre del síntoma que ha presidido la clínica de las enfermedades rickettsiales, es decir, del exantema. Las rickettsiosis no exantemáticas, se subdividen de acuerdo con el tipo febril, y las rickettsiosis exantemáticas, de acuerdo con el tipo del exantema. Para cada nueva denominación etiológico-clínica, a manera de puente de transición, se deja, como recomendable, la más útil y común denominación vulgar, aconsejando abandonar definitivamente la extensa sinonimia que se detalla en el cuerpo mismo del artículo.

El esfuerzo que representa la sistemática propuesta, debe ser estimado como un ensayo de terminar con un estado catótico de terminologías que entorpecen la mutua comprensión. Todo criticismo que tienda a mejorarla será apreciado por el autor.

REFERENCIAS

1. Da Rocha Lima, H.: En Kolle, W. y Wassermann, A.: *Handbuch der pathogenen Microorganismen, Jena,* G. Fisher, 3a. ed. (Kolle, W., Kraus, R. & Uhlenhuth, P.), 1930, *8*.
   Arch. f. Schiffs-u. Tropen Hyg., Leipzig, *20*:17, 1916.
   Berl. Klin. Wochschr., *53*:567, 1916.
   Münch., Med. Wochschr., *64*:33, 1917.
   Deut. Med. Wochschr., Berlín, *45*:732, 1919.
2. Jungmann, P.: Deut. Med. Wochschr., *44*:1346, 1918.
   Das Wolhynische Fieber, J. Springer, Berlín, 1919.
3. Sikora, R.: Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hyg., *22*:442, 1918; *24*:247, 1920; *25*:123, 1921.
4. Nöller, W.: Berl. Klin. Wochschr., *53*:778, 1916; *54*:346, 1917.
   Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hyg., *21*:53, 1917.
   Arch. f. Protistenk., *41*:149, 1920.
5. Arkwright, *et al.*: Parasitology, *13*:27, 1921; *15*:43, 1923.
   Brit. Jour. Exp. Path., *4*:70, 1923
6. Wolbach, S. B.: Jour. Med. Res., *41*:1, 1919.
   Jour. Am. Med. Ass. *84*:723, 1925.
7. Wolbach, S. B.; Todd, J. L. & Palfrey, F. W.: *The etiology and pathology of typhus.* Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1922.
8. Hertig y Wolbach: J. Med. Res., *44*:329, 1924.
9. Cowdry, E. W.: J. Exp. Med., *37*:431, 1923; *41*:617, 1925; *42*:253, 1925; *44*:803, 1926.
   Arch. of Path. & Lab. Med., *2*:59, 1926.
10. Amaral, A. do, & Lemos Monteiro, J.: Mem. Inst. Butantan, *7*:345, 1932.
    Rev. Sud-americaine de Med. et de Chir. 4(11):781, 1933.
11. Pinkerton, H.: J. Inf. Dis., *44*:337, 1931.
    Parasitology, *28*:172, 1936.
    Pinkerton, H. & Hass, G. M.: J. Exp. Med., *56*:151, 1932; *56*:145, 1932; *54*:307, 1931; *56*:131, 1932; *66*:729, 1937.

Hass, G. M. & Pinkerton, H.: J. Exp. Med. *64*:601, 1936.
Pinkerton, H.: The Pathogenic Rickettsia, Bact. Rev. 6(1) 37, 1942.
12. Burnet, E.: Les rickettsiosis humaines, Arch. Inst. Pasteur Tunis, *26*:391, 1937.
13. Zinsser, H.: The rickettsia diseases. Varieties, epidemiologymand geographical distribution. Am. J. Hyg., *25*:430, 1937.
14. Donatien, A. & Lestoquard, F.: Bull. Soc. Path. Exot., *28*:418, 1935; *29*:1057, 1936.
15. Felix *et al.*: *System of Bacteriology*, Med. Res. Counc. Londres, *7*:413, 1930; J. Hyg. *31*: 225, 1931;
Trans. Roy. Soc. trop. Med. & Hyg., *26*:365, 1933; *27*:147, 1933; *29*:113, 1935.
Brit. Med. Jour. (4272):597, 1942 (21 Nov.).
16. Megaw, J. W. D.: Indian Med. Gaz. *56*:361, 1921; 68(8):462, 1933.
Bol. Off. Internat. Hyg. Publ. *22*:1527, 1930.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg., *29*:105, 1935.
17. Veintemillas, F.: *Tratado sobre las Rickettsiasis*. Impr. Salesiana, La Paz, Bolivia, 1944.
18. Macchiavello, A.: Rickettsia: Rev. Chil. de Hig. y Med. Prev. 1 (1):5-25, 1937.
Sistemática del grupo Rickettsiae. Rev. chilena de Hyg. y Med. Prev. *1*:297, 1938.
19. Lemos Monteiro: Mem. Inst. Butantan, *6*:3-135, 1931. (Julio 1932).
20. Félix, A. (loc. cit.).
21. Heagen, E.: *Enfermedades del hombre producidas por virus*. Espasa Calpe, Madrid, 1942.
22. Nicolle, Ch. & Laigret, J.: Arch. Inst. Pasteur Tunis, *21*:251, 1932.
Generales.
(No se repiten las referencias mencionadas en el texto.)
23. Pinkerton, H. & Weinman, D.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *37*:587, 1937-8.
24. Hertig, M.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. *37*:598, 1937-38.
25. Noguchi, H. & Battistini, T. S.: J. Exp. Med. *43*:851, 1926.
26. Strong, R. P.: Am. J. Trop. Med. *20*:13, 1940.
27. Francis, E.: Public Health Rep. 42(2): 2763, 1927.
28. Cuncilman, W. T. & Strong, R. P.: Trans. Ass. Am. Physicians, *36*:135, 1921.
29. Lillie, R.: Publ. Health. Rep. *45*:773, 1930.
30. Macchiavello, A.: Rev. ecuatoriana de Hig. y Med. Prev. *1*:211, 1944.
31. Rake, G. & Jones, H. P.: J. Exp. Med. *75*:323, 1942.
32. Coles, J. D. W. A.: 17th Rep. of the Directors of Vet. Serv. Onderstepoort, Pretoria, S. Africa, II:175, 1931.
33. Johnson, L. V.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., *38*:42, 1938.
34. Carpano: Ver Ref. 42.
35. Mochkovsky, C. Comp. rend Soc. Biol., *126*:379, 1937.
36. Donati: Ver Ref. 42.
37. Sellards, A. W.: Am. J. Trop. Med., *3*:529, 1923.
38. Schaudinn: Ver Ref. 43.
39. Otto y Wohlrab: En Gildemeister, Haagen, Waldman: Handbuch der Viruskrankheiten, 1939. (Cap. VII, parte B, especial tomo II).
40. Coles, J. D. W. A.: Jour. S. African Vet. Med. Ass., *7*:221, 1931.
41. Vasconcellos: Ver referencia 42.
42. Benhamou, Ed.: Les Rickettsioses. Encyclopedie Médico-Chirurgicale, Mafedies infectieuses, II (8102-B) pág. 1.
43. Glaser, R. W.: Arch. og Path., *9*:71 & 557, 1930.
J. Exp. Med., *51*:59, 1930; *51*:903, 1930.
44. Mudd, S. & Anderson, T. F.: Jour. Am. Med. Ass. 126(9):561, 1944.
45. Plotz, H.: Smadel, J. E., Anderson, T. F. & Chambers, L. A.: J. Exp. Med., *67*:355, 1943.
46. Plotz, H. En Simmons y Gentzkow: *Laboratory Methods of the U. S. Army*, 5 ed. Lea & Febiger, Pa., 1944.
47. Plotz, H.: En Mackie *et al.* A Manual of Tropical Medicine, Saunders, Pa., 1945, pp. 28-61.
48. Weiss, L. J.: J. Immunol., *47*:353, 1943.
49. Moutoussis, K.: Arch. f. Schiffs. u. Tropen Hyg., *33*:330, 1929.
50. Seelards, A. W. & Siler, J. F.: Am. Jour. Trop. Med. *8*:299, 1928.
51. Mooser, H.: Jour. Inf. Dis., *43*:241, 1928.
52. Chodzko: Bol. Off. Int. d'Hyg. Publ.
53. Jungmann, P. & Kuczinski, M. H.: Deut. Med. Wochschr., 47 (12):359, 1937.
Zeit. f. klin. Med. 84(3&4): 250-272, 1917.

54. Strong, R. P.: Rep. of. Commission Med. Res. Committee. Am. Red. Cross. Oxford University Press, 1918.
55. Hindle, E.: Parasitology, 13(2):152, 1921.
56. Weigl, R.: Przeglad. Epidemiol., *1*:373, 1921.
57. Byam, W.: *Trench Fever*, Oxford University Press, London, 1919.
58. Werner, H.: Arp. do Inst. Biol. *11*:601, 1940.
59. Byam, W. & Lloyd, L. L.: Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Epidem) *13*:1, 1919.
60. Piza, J. T.; Meyer, J. R. & Gómez, L. Salles: *Typho exanthematico de S. Paulo.* Soc. Impressora Paulista. São Paulo, 1932.
61. Jorge, R.: Bull. Off. Intern. d'Hyg. Publ. *25*:289, 1932; *22*:908, 1930.
62. Reitano, E.: Bol. Ist. Sierot. milanese, *12*:244, 1933.
63. Harvey, D.: Trop. Dis. Bull., *30*:406, 1933.
64. Jewell, N. P. & Cormack, R. P.: Jour. Trp. Med. & Hyg., *33*:301, 1930.
65. Kraus, R.: Zeitschr. f. immunitatsf., *84*:353, 1932.
66. Castañeda, M. R.: Citado en Veintemillas, Ref. 17. (1944, pág. 97.)
67. Parker, R. R.; Kohls, G. M.; Cox, G. W. & Davis, G. E.: U. S. Publ. Health Rep., 54:(32): 1482, 1939.
68. Kouwenaar, W. & Wolff, J. W.: Proc. VI Pacific Sc. Congress, Vol. 5:633, 1939. Univ. of California Press, Berk. & Los Ang., 1942.
69. Thompson, R.: En Ref. 70. Pág. 150 & 151.

LIBROS

70. Gay & *Ass.*: Agents of Disease and Host Resistance. Thomas, Springfield, 1935.
71. Topley, W. W. C. & Wilson, G. S.: The principles of Bacteriology and Immunity, 2 ed. W. Wood Book (Williams & Wilkins Co.) Baltimore, 1941.
72. Strong, R. P.: Stitt's Diagnosis, Prevention and Treatment of Tropical Diseases, 6ª ed. Blakiston, Co., Pa. (Printing March 1943).
73. Bergey *et al.*: Manual of Determinative Bacteriology.
74. Clavero, G. & Pérez Gallardo, F.: Tifus Exantemático. Graf. A. Aguado, Madrid, 1941.
75. Rogers, L. & Megaw, J. W. D.: Tropical Medicine, 5ª ed. Williams & Wilkins, Co. Baltimore, 1944.
76. Albaladejo, L.: Tifus exantemático y otras Rickettsias Exantemáticas. Morata, Madrid, 1941.
77. Quintana, P. de la: Tifus Exantemático. Espasa Calpe. Madrid, 1942.
78. Hauduroy, P. *et al.*: Dictionaire des Bactéries Pathogenes, Masson, París, 1937.
79. Med. Res. Council: A system of Bacteriology in relation to Medicine His. Majesty's Stat. Off. London, 1930, vol. VII.
80. Harvard Symposium: Virus and Rickettsial disease, 1939. Harvard Univ. Press, 1940 (Printing 1943). Ver:
Wolbach, S. B.: The Rickettsial diseases, pág. 789.
Pinkerton, H.: The diagnosis and classification of the Rickettsial disease, pág. 817.
Gordon, J. E.: The clinical Features of Rickettsial diseases, p. 828.
Zinsser, H.: Epidemiology and immunity in the rickettsial diseases, p. 872.
81. Actas de la XI Conferencia Sanitaria Panamericana. Río de Janeiro, 1942.
82. Encyclopedie de Medicine et Chirurgie. Maladies infectieuses, 2 vol. 18 Rue Séguier. París, 1938.
83. Byam, W. & Archibald: The practice of Medicine in the Tropics. Oxford Medical Publ. 1923. London, H. Frowde & Hodder & Stoughton.
84. Jadin, J.: Rec. Trav. Sci. Med. Congo Belge, *2*:52, 1944.

PROBLEMS OF NOMENCLATURE OF CERTAIN PATHOGENIC RICKETTSIAE AND RICKETTSIAL DISEASES

LUDWIK ANIGSTEIN
*University of Texas, School of Medicine**
UNITED STATES

In this age of mounting technical knowledge when the scientist is driven to specialty and the teaching curriculum of the student is overcrowded with names, a revision of biologic nomenclature is more needed than ever before. Whereas the goal of taxonomy is the orderly arrangement of organisms, its modern trend places emphasis on simplicity and direct usefulness of classification. Nomenclature, as an indispensable tool of taxonomy, should be accesible and available to all scientists of the world with the understanding that the use of technical names should conform to certain rules formulated by international agreement.

Codes of nomenclature were established by international bodies of biologists as to how these names shall be created and used. It was not until 1930 when international opinion was expressed in the matter of bacterial nomenclature at the First International Congress on Microbiology held in Paris. A permanent international nomenclature committee was then established to pass upon suggestions and to make recommendations.

The following are the guiding principles upon which the international rules of botanical nomenclature applicable to bacteria and related microorganisms are based.

The essential points are: (1) to aim at stabilization of names; (2) to avoid the use of names which may cause error or ambiguity or throw science into confusion (Bergey, 1939). Next in importance is the avoidance of all useless creation of names. While we are fully aware that no code is infallible, it is evident that the confusion in nomenclature can be avoided if these fundamental principles are obeyed.

The controversial points which exist in rickettsial nomenclature and taxonomy of rickettsiae are due not only to the incomplete knowlegde of their biological

* Department of Preventive Medicine and Public Health.

properties, but also because of negligence of nomenclatorial procedure. This applies to the designation of etiological agents as well as of rickettsial diseases.

As to the position of the pathogenic rickettsiae in the system of microbiology, the bacterial family *Rickettsiaceae* has been suggested by Pinkerton (1936). As long as the morphological criteria dominate in the classification of organisms, there is no reason to separate the rickettsiae from bacteria, although in their metabolic functions the pathogenic rickettsiae behave like viruses. Pinkerton's opinion is shared by Steinhaus in his recent extensive study on "Microbiology of Insects" (in press) where he considers rickettsiae as a peculiar or special kind of bacteria which could satisfactorily, for the time being, be placed in the class *Schizomycetes*, in the order *Rickettsiales*, and in the family *Rickettsiaceae* (personal communication).

While the classification of the rickettsiae as a group seems to be legitimate in complying with the taxonomic practices, the use of the specific names of the respective pathogenic agents is still in a somewhat chaotic state.

There is a complete agreement as to the nomenclatorial stability of the genotype species *Rickettsia prowazeki* Rocha Lima 1916, but the specific status of the murine typhus rickettsia is still subject to controversy. The question still remains whether the causative agent of murine typhus should be *R. mooseri* Monteiro 1931, or *R. prowazeki* var. *mooseri* Pinkerton 1936. The supporters of the varietal status of the murine rickettsia being influenced by the "unistic theory" of Nicolle consider the louse-borne and flea-borne typhus fevers as varieties of the same disease. Irrespective of the philosophical aspect of the possible origin of louse-borne typhus from the more ancient and apparently more complete murine type the question arises whether we are justified to change the specific designation of *R. mooseri* Monteiro, in demoting it to a mere varietal status.

The large volume of experimental researches on R. *prowazeki* and *R. mooseri* brought ample evidence of deep-seated biologic and pathogenic differences between these two organisms. These known distinguishing features have been previously listed and analyzed by Pinkerton (1942) who considers them as "constant and important".

Since that time significant results in this direction have been achieved by the use of the complement fixation method (Plotz, 1943; Topping, Bengston and Henderson, 1945). It was found by Plotz that in 43 human cases of murine typhus 36 gave a positive fixation with murine rickettsia antigen and a negative fixation with louse-borne antigen. In 29 cases of louse-borne typhus 26 gave a positive fixation with louse-borne rickettsia antigen, and a negative test with murine. Plotz concludes, therefore, that the murine rickettsia antigen pattern is different from that of the louse-borne rickettsia.

Furthermore, the recent report by Topping, Bengston and Henderson (1945)

on the toxic substance produced by typhus rickettsiae demonstrates its strict antigenic specificity for the respective rickettsia. On the basis of immunity and neutralization tests, murine typhus was clearly differentiated antigenically from louse-borne typhus.

In addition, the failure of vaccines to protect guinea pigs against the heterologous strain was also demonstrated.

In analyzing the above facts it seems that the differences between the louse-borne and flea-borne rickettsiae are of sufficient magnitude to consider them as biologic species of good standing. Should this be accepted the nomenclatorial procedure would require the use of the original name *R. mooseri* Monteiro, which was first assigned to the causative agent of Mexican typhus. However, as pointed out by Philip (1943) this and other synonyms are antedated by *Dermacentroxenus typhi* Wolbach and Todd 1920, in their studies of Mexican typhus. Steinhaus in his "Microbiology of Insects" agrees with Philip that since no intranuclear parasites were reported by Wolbach and Todd the name *typhi* may be transferred to the genus *Rickettsia* as *R. typhi* Wolbach and Todd, or *R. prowazeki* var. *typhi.*

The need for stabilization of names is also increasingly felt in the confusing terminology of rickettsial diseases. As we know, several synonyms of typhus fever are in use desingnating louse-borne typhus as classic, historic, exanthematic typhus and epidemic. The flea-borne typhus is also listed under the names of murine typhus, tabardillo, shop typhus and endemic typhus (Felix, 1942).

It is questionable whether the commonly used terms of epidemic and endemic typhus fever serve the purpose of uniformity in reporting causes of death and whether they actually illustrate the intrinsic characteristics of these diseases. It is true that the tendency of louse-borne typhus to assume epidemic proportions is impressive and alarming, but it does not constitute its constant character. On the other hand, murine typhus may occur in mass outbreaks associated with certain environmental factors (Anigstein, 1944). For these reasons it would appear more appropriate if the designation of louse-borne and flea-borne typhus fevers would be uniformly adopted. This nomenclature would be also helpful to the student not only to memorize, but also to correlate the diseases with the important and specific epidemiologic factors.

The nomenclature of the tick-borne rickettsioses suffers again from abundance of terms, most of which are synonyms of spotted fever. The list is rich in geographic names, such as Tobia fever, Kenya typhus, São-Paulo typhus, South African tick-bite fever, Mediterranean or Marseille fever. The main characteristic of this group represented by the Rocky Mountain spotted fever is that irrespective of locality, even if separated by thousands of miles, their natural vector is a tick, and the causative agent the intranuclear rickettsial organism, *Dermacentroxenus rickettsi* Wolbach 1919, which is the type species.

Considerable work on the identification of various members of the spotted fever group by reciprocal cross-immunity tests has established the identity of spotted fever strains of the Western hemisphere irrespective of the various tick-vectors. Consequently, *D. rickettsi* is considered as the common causative agent of spotted fever in North, Central and South America, unless further studies should reveal differences in the antigenic pattern of the particular strains of the agent.

As to the taxonomy of the tick-borne rickettsioses of other parts of the world there are indications that fièvre boutonneuse differs in clinical and immunological respects from the western spotted fever. Although a reciprocal cross-immunity between Rocky Mountain spotted fever and fièvre boutonneuse has been established by Parker (Pinkerton, 1942) a vaccine protecting guinea pig against American spotted fever is ineffective against fièvre boutonneuse. From the clinical aspect the presence of a localized primary lesion in fièvre boutonneuse is emphasized as a point of difference. However, it is questionable whether major importance should be ascribed to this symptom which was misleading in our previous attempts to differentiate on similar lines tsutsugamushi from "scrub typhus".

The causative agent of fièvre boutonneuse, originally named *Rickettsia conori* Brumpt 1932, has been changed later to *Dermacentroxenus rickettsi* var. *conori*, Alexander and Mason 1939. According to Pinkerton (1942) and Philip (1943) the varietal or subspecific name of *conori* should be retained. Recent study of Plotz, Reagan and Wertman (1944) has shown that it is possible by means of complement fixation test to differentiate, fièvre boutonneuse from Rocky Mountain spotted fever. There is, however, some cross fixation which indicates that these diseases are antigenically related.

Finally, confusion is not lacking in the terminology of the mite-borne rickettsiosis named Tsutsugamsuhi by Hayashi apparently as early as 1906. This disease entity is also described under the following names: Japanese river fever, Kedani fever, tropical typhus, rural or scrub typhus, pseudo typhus, mite typhus, glandular fever, costal fever. It is obvious that the abundance of synonyms is not helpful in teaching, and is bound to bring confusion in statistical recording of cases. In the recent extensive literature on tsutsugamushi based on the experience from the Pacific War, we find the disease described under the name "scrub typhus".

Any terms restricted to this disease entity would facilitate mutual understanding, but its designation by the ecologic factor such as "scrub", although characteristic but not specific, is not very useful. If a selection be made among other synonyms the name *tsutsugamushi* disease claims priority and should be retained.

The taxonomy of the causative agent also awaits more unanimity of opinion.

It appears that the organism was probably first observed by Hayashi as early as 1907. In his later publication Hayashi (1920) described the agent as *Theileria tsutsugamushi* noting its pleomorphic nature. Finally, Ogata (1930) describing *Rickettsia tsutsugamushi* as the etiologic agent of tsutsugamushi disease identified it with *Theileria tsutsugamushi* and concluded that the correct name should be *Rickettsia tsutsugamushi* Hayashi 1920 (Farner and Katsampes, 1945). However, the situation became complicated when Nagayo and his co-workers (1930) proposed *Rickettsia orientalis* for the organism which they demonstrated in the Descemet's membrane of rabbit's eye inoculated with tsutsugamushi virus. It is obvious that the rules of nomenclature were disregarded by Nagayo and that the introduction of a new name was out of order.

It may be said in passing that the author of this review while working on "rural typhus" in Malaya (1929-1930) clearly demonstrated the rickettsial nature of its agent in the tunica vaginalis of infected guinea pigs. However, he resisted the temptation of creating a new name in anticipating that the disease might prove identical with tsusugamushi (Anigstein, 1933).

The author agrees with Pinkerton (1942) that both names *R. tsutsugamushi* Hayashi 1920 and *tsutsugamushi* disease should be retained. This opinion is shared by Steinhaus who considers that "the correct name of what is commonly called 'scrub typhus' to be *tsutsugamushi* disease, and that the correct species of the rickettsia is *R. tsutsugamushi.*" (Personal communication). An identical viewpoint was recently expressed editorially (U. S. Naval Med. Bull., Jan. 1945, p. 178-180).

SUMMARY AND RECOMMENDATIONS

An attempt has been made to analyze the taxonomic and nomenclatorial problems of the more important rickettsial diseases and their agents. It was found that in spite of the impressive progress in rickettsiology a further elucidation of the specific characters of the agents as biologic entities is necessary for adequate taxonomic differentiation. It is felt, however, that the present confusion in nomenclature is not so much caused by our incomplete knowledge as by the disregard or negligence of taxonomic and nomenclatorial rules.

It is suggested that a technical interamerican committee should be assigned by this Congress the task of making adequate recommendations for a uniform and coordinaed nomenclautre. The proposed revision should be guided by its practical usefulness for didactic purposes as well as for the uniformity in recording rickettsial diseases.

ACKNOWLEDGEMENTS

The author is indebted to Dr. Edward A. Steinhaus, University of California,

for the access to a part of his manuscript of "Microbiology of Insects" and for his valuable criticism of the presented problems.

The writer is also grateful to Dr. C. M. Pomerat, Professor of Cytology, University of Texas School of Medicine, for his helpful and constructive suggestions.

RESUMEN

Al hacer un intento de analizar los problemas que existen en la taxonomía y nomenclatura de las más importantes rickettsiosis y de sus agentes etiológicos, se encontró que a pesar de los progresos hechos en el campo de estas enfermedades, es necesario hacer un esfuerzo mayor por conocer totalmente los caracteres específicos de las rickettsias desde el punto de vista biológico, para tener una adecuada diferenciación taxonómica. Y también, tomar en consideración que esta confusión en la nomenclatura es debida en buena parte a la falta de reglas precisas en la taxonomía y nomenclatura en general.

Se sugiere la creación, por este Congreso, de un comité técnico interamericano que haga las recomendaciones necesarias para uniformar y coordinar este problema, tomando en consideración para ello, la utilidad práctica, la utilidad didáctica, la sencillez y la uniformidad.

BIBLIOGRAPHY

Anigstein, L., Researches on Tropical Typhus. Studies from the Institute for Med. Res., Federated Malay States, Nº 22. Kuala Lumpur, 1933. pp. 184.

Anigstein, L., Review of Certain Communicable Diseases in Texas Transmitted by Arthropods. Tex. Rep. Biol. Med. 1944, *2*:267-292.

Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 5th Ed. 1939.

Farner, D. S. and Katsampes, Ch. P., Tsutsugamushi Disease, U. S. Naval Med. Bull. 1945, *43*: 800-836.

Felix, A., The Typhus Group of Fevers. Classification, Laboratory Diagnosis, Prophylactic Inoculation and Specific Serum Treatment. Br. Med. Jl, 1942, *2*:597.

Philip, C. B., Nomenclature of the Pathogenic Rickettsiae. Am. J. Hyg., 1943, *37*:301-309.

Pinkerton, H., Criteria for the Accurate Classification of the Rickettsial Diseases (Rickettsioses) and Their Etiological Agents. Parasitology, 1936, *28*:172-189.

Pinkerton, H., The Pathogenic Rickettsiae With Particular Reference to Their Nature, Biologic Properties, and Classification. Bact. Rev., 1942, 37-38.

Plotz, H., Complement Fixation in Rickettsial Diseases, Science, 1943, *97*:20-21.

Plotz, H., Reagan, R. L., and Wertman, K., Differentiation Between Fièvre Boutonneuse and Rocky Mountain Spotted Fever by Means of Complement Fixation. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 1944, *55*:173-176.

Steinhaus, E. A., Insect Microbiology. Comstock Publishing Company, Ithaca, N. Y. (in press).

Topping, N. H., Bengston, I. A., and Henderson, R. G., Epidemic Typhus Fever: A Study of the Antigenicity of Various Strains of Typhus Fever. Nat. Inst. Health, Bull. 183, 1945, 51-64.

PRESENT KNOWLEDGE OF RICKETTSIAE

R. E. Dyer

Assistant Surgeon General, United States Public Health Service; Director, National Institute of Health; Chairman, Pan American. Committe on Typhus

UNITED STATES

Since Ricketts and Wilder (1) first described the organism which they found in blood smears of typhus fever patients and in the feces of infected lice, our knowledge has been broadened and extended to include many related organisms that constitute this great group of microorganisms parasitic in arthropods to which has been given the generic name, *Rickettsia.* It is particularly fitting to pay tribute to Howard Taylor Ricketts at this meeting, for it was in Mexico City on May 3, 1910, that Ricketts died of typhus fever, only a few weeks after the publication of his discovery of the bacteria-like microorganism in the blood of typhus patients.

Since that time rickettsiae have been listed as the causative agents in an increasing number of diseases, human and animal; other rickettsiae have been described which are not known to be pathogenic in nature but to which laboratory animals are susceptible; and still others have been described on the basis of morphology alone as being present in the tissues on infected arthropods.

The group pathogenic to man and animal includes in its membership *Rickettsia prowazeki,* the causative agent of epidemic typhus fever; *R. mooseri* of murine typhus; *R. rickettsii (Dermacentroxenus rickettsia)* of Rocky Mountain spotted fever, *R. orientalis* of tsutsugamushi (scrub typhus), *R. burneti* of Q fever, and *R. quintana* of trench fever. *R. ruminantium,* the causative organism of disease in sheep, is not known to infect man.

Two rickettsia-like organisms have been described recently, one by Baker,[1] the second by Tatlock (2). Both of these organisms are infective for laboratory animals, but the role played by them in nature is not clear.

In 1943, an endemic disease occurred at Camp Bullis near San Antonio, Te-

[1] Unpublished data.

xas, which was reported by Woodland (3). The name "Bullis fever" was given to the disease for want of a more exact designation. The collected evidence indicated that the disease was transmitted to man by the tick *Amblyomma americanum*. Isolation in guinea pigs of a "rickettsia-like" agent thought to be the cause of the illness was reported by Livesay and Pollard (4). From reported serological studies there seems to be no relation-ship between this agent and any of the known pathogenic rickettsiae.

Little is known about the various rickettsiae found in the tissues of arthropods which are identified on the basis of morphology alone. Their possible relation to disease of animal or man is unknown, and their place in the rickettsia picture is obscure.

Our increasing knowledge of the behavior of rickettsiae indicates that these organisms do not comprise a group which is essentially different from the bacteria or the viruses. It is true that they do not lend themselves to cultivation on artificial media, but they are grown readily in tissue culture. As a rule they are not filterable, although there are exceptions to prove this rule. In the production of agglutinins and precipitins, they behave as do bacteria, and like some of the viruses and pathogenic bacteria, their injection into animals is followed by the production of protective antibodies, the presence of which can be shown by immunity studies and neutralization tests.

The value of cross-immunity tests in identifying the various rickettsial diseases was first demonstrated by Ricketts and Wilder (5) who by this method, using monkeys, were able to show that Rocky Mountain spotted fever and tabardillo are distinct diseases, while, in 1912, Anderson and Goldberger (6) (also using monkeys) showed that Brill's disease and tabardillo cross immunize. Later, it was shown by Maxcy (7) that strains of typhus fever (murine) isolated in the southern United States showed complete cross immunity with an epidemic strain isolated in Europe. Badger (8) in 1933 discovered that complete cross immunity existed between Rocky Mountain spotted fever and boutonneuse fever of the Mediterranean region. Thus by cross-immunity tests epidemic or Old World typhus and endemic or murine typhus were identical; unexplained differences, however, existed which gave some question to their complete identity. Among these differences may be noted the difference in the epidemiology of the two diseases; the ease with which one, murine typhus, can be maintained in white rats; the variation in febrile reactions; and absence or presence of scrotal reactions in male guinea pigs. Cross immunization of strains of boutonneuse fever and of Rocky Mountain spotted fever did not, therefore, entirely settle the question of identity. These two diseases were clinically similar but not identical, the first being characterized by the presence of an eschar nodulaire at the site of the infecting tick bite while such an eschar was never present in Rocky Mountain

spotted fever. While positive cross immunization went a long may in indicating identity, these tests could not be accepted as final.

Quite possibly the influence of tissue immunity or cellular experience may be responsible for the results of cross-immunity tests which fail to reflect delicate differences in strains of rickettsiae. We may at the present time regard cross-immunity tests when negative as showing lack of complete identity, and when positive as giving evidence of close relationship of the rickettsiae causing the infections. Fortunately, other more sensitive methods for study and differentiation of rickettsiae have been developed in the past few years.

The formation of agglutinins by the injection of bacteria has also been taken advantage of to detect differences in rickettsiae and to aid in the diagnosis of the diseases which they cause. The first of these agglutinin tests to be applied to the diagnosis of rickettsial infections was the nonspecific Weil-Felix test. This test of the agglutination of certain strains of B. proteus known as the X strains was first described by the authors whose names the test bears. Certain rickettsiae when inoculated into animals —monkeys, rabbits, and rats— or when infecting man, produce agglutinins for Proteus X. This test was first described for the determination of infection with *Rickettsia prowazeki* and, later, for the determination of infections with *R. mooseri, R. rickettsii,* and *R. orientalis.* Studies carried out over many years have shown that this test is of value in differentiating rickettsial from nonrickettsial infections, and, to a more limited extent, it is of value in differentiating between certain of the rickettsial infections. Thus, infections caused by *R. prowazeki, R. mooseri,* and *R. rickettsii* produce an agglutinin response for Proteus X 19, while tsutsugamushi (scrub typhus) shows agglutinin response for Proteus X K, an aberrant strain of Proteus X 19.

Gordon Davis (9) found that rabbits inoculated with *R. rickettsii* produced agglutinins for Proteus X 2 in addition to those for Proteus X 19, while *R. prowazeki* and *R. mooseri* produced agglutinins against Proteus X 19.

Bizarre and confusing results are often obtained with the Weil-Felix test. We have noted cases of human infections which have shown a positive agglutination of Proteus X 19 in dilutions ranging from 1:640 to 1:10,000 from which no strain of rickettsiae could be isolated in animals and which clinically bore no resemblance to any known rickettsial disease. From other cases, strains of rickettsiae have been established in animals although convalescent sera from the same cases failed to show a positive Weil-Felix reaction. Although it is known that spotted fever in rabbits will develop agglutinins for Proteus X 2, studies of large numbers of cases by Brigham[2] demonstrate that this is of no value in the differential diagnosis of human cases.

The agglutination of Proteus X strains has been valuable in diagnosing rick-

[2] Unpublished data.

ettsial infections and has advanced our knowledge of the study of the rickettsiae themselves, but its relationship to the rickettsiae and the explanation of the phenomenon have not been satisfactorily elucidated. Some authors have held that the X strains of Proteus are a phase in the life cycle of rickettsiae (which is seemingly an unsatisfactory explanation with little supporting evidence) or that there is a common antigen present in Rickettsia and Proteus. Fulton and Begg[3] and Shepard (10) have indicated that this is probably not true but that rather closely *related proteins* are present, since increasing cross reactions are seen with progressive denaturation of protein.

The agglutination of rickettsiae by homologous sera has given us a means by which much has been learned of the specific differences between various strains of these organisms. The agglutination of suspensions of rickettsiae by sera from convalescent patients was used by various authors —Otto and Dietrich, Weigl and da Rocha-Lima— working with suspensions of rickettsiae prepared from the intestinal contents of typhus infected lice. These suspensions were rich in extraneous debris, but the investigators were able to show that the agglutination of rickettsiae was more specific than the agglutination of Proteus X.

Zinsser and Castañeda (11) in 1932 described a new method of cultivating rickettsiae in the peritoneal cavity of rats that had been exposed to X-ray radiation. By this method they were able to procure suspensions of rickettsiae which were relatively free from extraneous material and which made possible studies of cross reactions between classical and murine rickettsiae. Later, these authors (12) compared suspensions of classical rickettsiae prepared after the Weigl method with their own rat peritoneum suspensions of murine rickettsiae by titrating such suspensions against both classical and murine typhus sera. Their experiments showed that both types of typhus developed agglutinins for rickettsiae and could be used to differentiate between *R. prowazeki* and *R. mooseri.*

Van Rooyen (13), using suspensions of rickettsiae prepared by the Cox method of cultivation in the yolk sac of the developing chick embryo, compared the agglutination of strains of European (Breinl strain) and murine (Zinsser-Mexican strain) by sera of patients convalescing from typhus fever in the Middle East and Egypt. Van Rooyen's results showed that the rickettsial agglutination test was as accurate as the Weil-Felix and further that it was a reliable method in differentiating between the two types of typhus. Cross agglutination between epidemic and murine rickettsiae occurs. In cases of infection with louse-borne-strains the ratio of the European to murine rickettsiae agglutination was approximately 3:1 while in mild murine infections the murine: epidemic ratio was roughly 10:1. It should be noted that Van Rooyen's results fitted closely with the epidemiologic picture in the areas where the sera were collected.

[3] In press.

The value of the rickettsial agglutination test in the study of strains of rickettsiae has also been shown in studies of Q fever by Burnet and Freeman (14) and by Bengtson (15). From the evidence so far submitted it is apparent that rickettsial agglutination is a valuable addition to our techniques for the study of these interesting organisms. The disadvantages of the test lie in the difficulty of producing purified antigens in large enough quantity for general diagnostic purposes and in the fact that the results of the test are rather difficult to read on account on the fine character of the agglutination.

The development of the neutralization test gave us another technique in the study of rickettsiae. Ricketts and Gomez (16) were the first to demonstrate the presence of neutralizing antibodies in the sera of convalescent Rocky Mountain spotted fever cases. This test as first carried out consisted in the mixture of an infecting dose of the rickettsiae with serial dilutions of serum. The guinea pig was used as the test animal. Although of some value in Rocky Mountain spotted fever, this test was of little value in studies on typhus until the discovery of a substance, lethal to mice, in the yolk sac of eggs infected with *R. prowazeki,* by Bengtson, Topping and Henderson (17). Henderson and Topping (18) found that this toxic substance killed mice following intravenous inoculation in from two to six hours, and that its action was neutralized by immune sera. The test is specific and is a valuable addition to our techniques in the study of rickettsiae. It has proved of value not only in differentiating sera but also in following the rise and fall of neutralizing substances and, presumbaly, the immunization status of an individual following vaccination or an attack of the disease. Neutralizing bodies were detectable by this test in sera of individuals whose illness with typhus preceded the test by 25 years.

The precipitin test as developed by Shepard and Topping (19) utilizes as its basis the soluble antigen described by Topping (20). This soluble antigen, first demonstrated by Topping in preparations of epidemic typhus rickettsiae, has the ability to immunize against the homologous infection, to stimulate the production of antibodies demonstrable in the complement fixation test, to produce agglutinins for Proteus X 19 in rabbits, and to stimulate neutralizing antibodies. Later Plotz (21) stated that a similar substance was present in preparations from *R. rickettsii.* This soluble antigen also fixes complement in the presence of immune serum. The particular value of the precipitin test utilizing the soluble antigen lies in the fact that it is apparently correlated with actual immunity as judged by neutralization tests and lends itself to the optimal proportion method for quantitative studies.

The complement fixation test as an aid in the diagnosis of rickettsial infections was studied by many workers using, as a source of antigen, inactivated organs of infected animals. None of the antigens were very satisfactory until Castañeda

(22) in 1936 utilized rickettsiae harvested from the peritoneal cavities of X-rayed typhus-infected rats. Bengtson (23) (24) in 1941 reported positive results with the complement fixation test in Q fever and murine typhus. She used mouse spleens and infected yolk sacs in Q fever tests (23) and infected lungs and infected yolk sacs in the case of typhus (24). Further development of this test has demonstrated its specificity as a diagnostic aid although it does not parallel the degree of immunity present as indicated by the neutralization test. It is of particular value on account of the relative ease of preparation of the antigen from rickettsia-infected yolk sacs. Since the complement-fixing bodies apparently remain in the sera of recovered cases, the test is of great value in studies of populations to determine endemicity of ricketttsial infections. The test has also been used by Bengtson and Brigham (25) to determine the amount and distribution of murine typhus in the rat population.

The methods and techniques referred to above have been largely worked out on the two types of rickettsial disease —typhus and Rocky Mountain spotted fever. They are applicable to the study of other rickettsiae. Our increased interest in tsutsugamushi (scrub typhus) in the past few years has led to a study of various strains of *R. orientalis*. Cross-immunity tests between four strains of tsutsugamushi (scrub typhus) widely separated geographically, reported by Topping (26), have been positive, while studies by Bengtson (27) show definite variations in the complement fixation tests in that much higher titers are obtained with the homologous strain antigens than with heterologous strains. It is possible that further purification of the antigens may lead to more clear-cut results.

SUMMARY

Various techniques for use in the laboratory study of rickettsiae have been developed during the past few years. These techniques are, in general, those that have been employed in the study of bacteria and to a lesser extent the viruses. Of these techniques, the complement fixation test is superior to the Weil-Felix in diagnosis. The neutralization test in mice and the precipitin test run a close parallel and, apparently, an accurate estimate of immunity can be based on the tests.

RESUMEN

Desde que Ricketts y Wilder describieron por primera vez el organismo encontrado en frotis de sangre de enfermos de tifo exantemático y en excrementos de piojos infectados, nuestros conocimientos se han ampliado y extendido hasta incluir muchos organismos relacionados con aquél, que producen enfermedades en los hombres y en los animales. A este grupo de rickettsias se le han asimilado

otras, que no se sabe que sean patógenas en la naturaleza, pero a las cuales son susceptibles los animales de laboratorio. Aun más, hay otro grupo que se ha descrito solamente por su morfología y que se encuentra en los tejidos de artrópodos infectados. Sus relaciones con las enfermedades del hombre o de los animales son desconocidas y su lugar en el cuadro de las rickettsias es obscuro.

Nuestro creciente conocimiento sobre el modo de conducirse las rickettsias, indica que estos organismos no comprenden un grupo esencialmente diferente de las bacterias o de los virus. Es cierto que no se prestan para cultivarse en medios artificiales, pero crecen fácilmente en cultivos de tejidos. Por regla general no son filtrables, aun cuando hay excepciones que prueban la regla. En la producción de aglutininas y precipitinas se conducen como lo hacen las bacterias, y al igual que algunos de los virus y de las bacterias patógenas, su inyección a los animales de laboratorio es seguida de producción de anticuerpos protectores, cuya presencia puede demostrarse por medio de estudios de inmunidad y pruebas de neutralización.

El estudio de las rickettsias en el laboratorio se inicia con el uso de la prueba de inmunidad cruzada por Ricketts y Wilder, para demostrar que son enfermedades diferentes el tabardillo y la fiebre mancha de las Montañas Rocallosas. A esta técnica se van agregando la reacción de neutralización de virus en el cuy, la reacción de Weil y Felix, la aglutinación de las rickettsias, la neutralización de virus en el ratón, la prueba de precipitación con antígeno soluble y la reacción de fijación del complemento.

Estas técnicas son, en general, las que han sido creadas para el estudio de las bacterias y relativamente menos para los virus. De estas técnicas la reacción de fijación de complemento es superior a la de Weil Felix en el diagnóstico. Las reacciones de neutralización en ratón y de precipitación son cercanamente paralelas y, aparentemente, se puede estimar la inmunidad muy exactamente basándose en estas reacciones.

REFERENCES

1. Ricketts, H. T., and Wilder, R. M.: The etiology of typhus fever (tabardillo) of Mexico City. J. Am. Med. Assoc., *54:* 1373 (Apr. 23) 1910.
2. Tatlock, H.: A rickettsia-like organism recovered from guinea pigs. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., *57:* 95 (Oct.) 1944.
3. Woodland, J. C., McDowell, M. M., and Richards, J. T.: Bullis fever (Lone Star fever — tick fever). An endemic disease observed at Brooke General Hospital, Fort Sam Houston, Texas. J. Am. Med. Assoc. *122:* 1156 (Aug. 21) 1943.
4. Livesay, H. R., and Pollard, M.: Laboratory report on a clinical syndrome referred to as "Bullis fever". Am. J. Trop. Med. *23:* 475 (Sept.) 1943.
5. Ricketts, H. T., and Wilder, R. M.: The relation of typhus fever (tabardillo) to Rocky Mountain spotted fever. Arch. Int. Med. *5:* 361 (Apr.) 1910.
6. Anderson, J. F., and Goldberger, J.: The relation of so-called Brill's disease to typhus fever. Pub. Health Rep. *27:* 149 (Feb. 2) 1912.
7. Maxcy, K. F.: Typhus fever in the United States. Pub. Health Rep. *44:* 1735 (July 19) 1929.

8. Badger, L. F.: Rocky Mountain spotted fever and boutonneuse fever. Pub. Health Rep. *48:* 507 (May 12) 1933.
9. Davis, Gordon: The Weil-Felix reaction in experimental Rocky Mountain spotted fever and certain other typhus-like diseases. Pub. Health Rep. *50:* 404 (Mar. 22) 1935.
10. Shepard, C. C.: Typhus fever: Antigens of the rickettsiae of typhus fever and the changes produced by heat. [Approved May 27, 1944. Scheduled Public Health Reports June 9, 1944. Withheld from publication for security reasons] National Institute of Health Bulletin Nº 183 (p. 93) Govt. Print. Off., Washington, 1945.
11. Zinsser, H., and Castañeda, M. R.: A method of obtaining large amounts of *Rickettsia prowazeki* by X-ray radiation of rats. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., *29:* 840 (Apr.) 1932.
12. Zinsser, H., and Castañeda, M. R.: Studies on typhus. IX. On the serum reactions of Mexican and European typhus rickettsia. J. Exper. Med. *56:* 455 (Oct. 1) 1932.
13. Van Rooyen, C. E., and Bearcroft, W. G. C.: Typhus rickettsial agglutination tests in the Middle East forces and Egypt. Edinburgh Med. J. *50:* 257 (May) 1943.
14. Burnet, F. M., and Freeman, M.: Experimental studies on the virus of "Q" fever. Med. J. Australia. *2:* 299 (Aug. 21) 1937.
15. Bengtson, Ida A.: Immunological relationships between the rickettsiae of Australian and American "Q" fever. Pub. Health Rep. *56:* 272 (Feb. 14) 1941.
16. Ricketts, H. T., and Gomez, L.: Studies on immunity in Rocky Mountain spotted fever. J. Infec. Dis. *5:* 221, 1908.
17. Bengtson, Ida A., Topping, N. H., and Henderson, R. G.: Epidemic typhus: Demonstration of a substance lethal for mice in the yolk sac of eggs infected with *Rickettsia prowazeki.* [Approved July 2, 1942. Scheduled for Public Health Reports July 31, 1942. Withheld from publication for security reasons] National Institute of Health Bulletin Nº 138 (p. 25) Govt. Print. Off., Washington, 1945.
18. Henderson, R. G., and Topping, N. H.: Epidemic typhus: Neutralization of the toxic substance. [Approved Feb. 25, 1943. Scheduled for Public Health Reports March 19, 1943. Withheld from publication for security reasons] National Institute of Health Bulletin Nº 183 (p. 41) Govt. Print. Off., Washington, 1945.
19. Shepard, C. C., and Topping, N. H.: Technic of a precipitin test for the study of typhus fever. [Approved Sept. 7, 1943. Scheduled for publication in Public Health Reports, May 19, 1944. Withheld from publication for security reasons.] National Institute of Health Bulletin Nº 183 (p. 87) Govt. Print. Off., Washington, 1945.
20. Topping, N. H., and Shear, M. J.: Studies of antigens in infected yolk sacs. [Approved for publication March 18, 1942. Scheduled for Public Health Reports March 27, 1942. Withheld from publication for security reasons.] Pub. Health Rep. *59:* 1671 (Dec. 29) 1944.
21. Plotz, H., Reagan, R. L., and Wertman, Kenneth: Differentiation between fievre boutonneuse and Rocky Mountain spotted fever by means of complement fixation. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. *55:* 173 (Mar.) 1944.
22. Castañeda, M. R.: Studies on the mechanism of immunity in typhus fever. Complement fixation in typhus fever. J. Immunol. *31:* 285, 1936.
23. Bengtson, Ida A.: Complement fixation in "Q" fever. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. *46:* 665 (Apr.) 1941.
24. Bengtson, Ida A.: Complement fixation in endemic typhus fever. Pub. Health Rep. *56:* 649 (Mar. 28) 1941.
25. Brigham, G. D., and Bengtson, Ida A.: A study of the complement fixation and Weil-Felix reactions in wild rats as related to the isolation of the virus of endemic typhus. Pub. Health Rep. *60:* 29 (Jan. 12) 1945.
26. Topping, N. H.: Cross immunity between four strains of tsutsugamushi disease (scrub typhus). [Approved Feb. 9, 1945. Scheduled for Public Health Reports Mar. 16, 1945. Withheld from publication for security reasons.] Pub. Health Rep. *60:* 945 (Aug. 17) 1945.
27. Bengtson, Ida A.: Serological heterogeneity among strains of tsutsugamushi disease (scrub typhus). Pub. Health Rep. (in press).

NOTES ON EXPERIENCE WITH POWDERS IN THE CONTROL OF TYPHUS IN ITALY, 1943 TO 1945

F. L. Soper, F. S. Markham, W. A. Davis, L. A. Riehl
Rockefeller Foundation

UNITED STATES

The delegates to the Inter-American Typhus Conference have already heard from Mr. Stage the story of the development of the insecticides MYL and DDT and from Dr. Ortiz Mariotte the details of work in two Mexican villages where typhus was rapidly brought under control by the systematic application of 5 per cent DDT powder to the inner surface of the clothing removed from those persons found at home at the time of house-to-house visits.

The present paper discusses (1) the development in Egypt and Algeria of the technical methods and administrative procedures which were used in the Naples campaign, (2) the organization of the delousing service in Naples and the subsequent history of typhus in Italy, and (3) recommendations for control and eradication of louse-borne typhus in the Americas.

The paper is based on work in which the authors were associated (1) as members of The Rockefeller Foundation Health Commission's Typhus Team, assisted by Dr. Paul Buck, under the auspices of the Pasteur Institute of Algiers and the Surgeon's Office of the United States Army in North Africa, July to December, 1943, and (2) in Italy, since December, 1943, under the auspices, first, of the Allied Military Government, 15th Army Group, then fo the United States of America Typhus Commission, January 3 to February 19, 1944, and finally of the Public Health Sub-Commission of the Allied Control Commission for Italy; and on the work of one of the authors (F. L. S.) as a member of the United States of America Typhus Commission, working with C. M.

More detailed accounts of the work in North Africa[1] and Italy[2] have been prepared.

[1] Louse Powder Studies in North Africa (1943), by F. L. Soper, W. A. Davis, F. S. Markham, L. A. Riehl, and Paul Buck. Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie, 1945, 23:183-223.

[2] The Use of Louse Powder in the Control of Typhus Fever in Italy, 1943 to 1945, by F. L. Soper, F. S. Markham, W. A. Davis, and L. A. Riehl. In press.

DEVELOPMENT OF METHODS

Egypt

When field studies of louse powders began in Egypt early in 1943, the most satisfactory product available was that known as MYL, developed by the United States Department of Agriculture group working at Orlando, Florida, and adopted by the United States Army. Once this powder had been shown to be lethal to lice and not dangerous to man it was important to develop methods for its large-scale application to louse-infested populations and to observe its efficacy in the control of epidemic typhus.

The field testing of MYL in Egypt began at Esbe Ramses on February 7, 1943. The Ramses studies were followed by work at Bidsa, a village of 2,000 inhabitants, just after the notification of 5 cases of typhus in this community.

The studies in Egypt showed that:

1. MYL is an effective insecticide, two applications of which at a 14-day interval reduces individual infestation to a very low level.
2. In certain cases MYL was ineffective, giving only partial reduction of infestation. (The reason for this irregularity in the actio of MYL was not determined).
3. Persons infested with lice, especially if they also have fleas, willingly accept the application of an efficient louse powder.
4. An entire village population can be rapidly deloused at central delousing stations even when each person's clothing must be removed, turned inside out, and hand dusted.

The experience of Esbe Ramses and Bidsa with typhus suggested that the louse powder had cut short the further spread of the disease in these communities.

At Esbe Ramses 2 cases of typhus occurred among 40 persons just previous to the first application of powder. There were n o further cases in this Esbe during the season in spite of intimate contact of the residents with those of the adjoining village of Mitrahena, where many cases continued to occur.

At Bidsa, the contacts of known cases were brought together and powdered on the 4th and 5th of March. The first mass delousing at stations occurred on the 9th and 10th, when 95 per cent of the entire population was powdered. Eighteen days later there was an almost complete cessation of cases after some 40 cases had occurred.

North Africa

In July 1943 the Rockefeller Foundation Typhus Team, consisting of two physicians, one bacteriologist, and one entomologist, began studies in Algeria. Al-

though the Typhus Team was prepared with personnel and equipment to install a laboratory for the study of the typhus rickettsia and of vaccine, the results in Egypt led to the decision to concentrate on the study of louse powders and on the development of methods for their large-scale application. The team was quite fortunate in having five pounds of the then new insecticide, dichloro —diphenyl — trichloroethane (DDT), for the initial field tests of this product.

Studies on MYL and DDT began late in July at the Maison-Carrée Prison and were extended to the rural county of L'Arba in October. Demonstrations of delousing techniques at prisoner of war camps, at Oran, Casablanca, Bizerta, and Palermo, were staged in October and November.

The tests at Maison-Carrée showed that:

1. Almost complete delousing occurs when two applications of either MYL or DDT are made to all individuals of a closed population group.
2. A single application of DDT will protect against heavy infestation for at least a month even in the presence of constant exposure to reinfestation.
3. People dislike being louse infested, even in prison, and willingly accept louse powder as a relief.
4. Louse powder can be satisfactorily applied with hand dusters and compressed air units without removal of the clothing from the body.

The work at Maison-Carrée was very important since it was the basis of the proposal made in the initial discussions with the Military Government Section of A. F. H. Q. to undertake the control of typhus fever in Occupied Italy with louse powder alone.

The work at L'Arba and the demonstrations in the prisoner of war camps were carried out with the Dobbins Superbuilt dust gun N° 133 (similar to the Hudson Admiral N° 765) which had been found to be the most suitable of several types used in preliminary tests. At L'Arba experience was gained in delousing a civilian population consisting of Europeans and Arabs, both urban and rural. The use of the dust gun greatly facilitated the work with the European population; without it the program among the Arabs would have been impossible because religious and social taboos would have prevented the disrobing of Arab women. Various administrative techniques, house-to-house dusting, both mobile and fixed, delousing stations, and institutional delousing were used.

This experience proved that the use of the dust gun made for much greater speed and administrative flexibility than had been possible at Bidsa (Egypt), where speed in delousing was accomplished only with a relatively large staff and an installation where persons could be brought disrobed, and put in hospital garb while their clothing was being turned inside out and powdered.

The work in the prisoner of war camps in October and November under the auspices of the Surgeon's Office, NATOUSA, gave the first experience in delousing a large number of people rapidly with improvised personnel trained in the use of the dust gun at the site of operations. That work done by such personnel can be highly satisfactory was indicated by the failure to find lice on 151 prisoners examined 16 days after delousing, over 70 percent of whom had been demonstrated to be louse-infested before dusting.

Following the first demonstrations in prisoner of war camps, instructions for a standard routine technique were prepared at the request of the Surgeon's Office, NATOUSA. These instructions, amplified to include special points for the dusting of women, were later translated and used during the Naples campaign.

The work in North Africa more than justified the decision to concentrate the efforts of the Rockefeller Foundation Typhus Team on the study of louse powders and the development of methods for their large-scale application. The North African work engendred complete confidence that both MYL and DDT louse powders would be effective insecticides for the control of epidemic typhus; that louse-infested populations would not only accept but would eagerly seek dusting with louse powder; and that with the dust gun these powders could be effectively and rapidly delivered to the inner garment surfaces without disrobing the person to be deloused. The Naples epidemic gave the opportunity for a striking demonstration of the rapidity with which epidemic typhus can be controlled with louse powder.

ORGANIZATION OF DELOUSING SERVICE IN NAPLES AND SUBSEQUENT HISTORY OF TYPHUS IN ITALY

The plan of attack on typhus fever in Naples in December 1943 was based on the use of louse powders, MYL and/or DDT, and contained no provision for vaccination of persons other than those working with typhus cases. This plan was altered in January 1944, but the vaccination came too late and was too limited to have had any significant influence on the course of the epidemic.

Members of the Foundation Typhus Team arrived in Naples on Decmber 8, 1943, at a time when the number of cases of typhus found each week was rapidly increasing.

DELOUSING PROGRAM. Since the spread of typhus is essentially through intimate contact, all available personnel and transportation were used in the beginning for searching out and delousing the contacts of officially reported patients as were found in visiting these contacts. Mass delousing was undertaken only when the contact delousing teams were practically up to date on the coverage of reported cases.

CONTACT OR SPOT DELOUSING. A list of the names and addresses of all typhus patients reported from November 1 to date was compiled, and a program was drawn up for visits to all addresses. During these visits a search was made for new cases and all contacts of both old and new cases were powdered. The first contact delousing was institutional and was done on Dcember 16 at the Incurabili Hospital, where several cases had occurred. The first family contact delousing was done on December 17. Before the end of the month the contact delousing teams were able to report on two different occasions that they were up to date on the delousing of contacts of all reported cases that could be found.

A very liberal interpretation of the word "contact" was used to describe dusting operations. Strictly speaking, "contact delousing" implies both more and less than the actual scope of the work done by the contact-dusting squads. Their practice was to dust all of the members of the family who where at home at the time of their visit, but absent members were not actually sought out and forced to be dusted, although the family was urged to see that this was done at the nearest mass dusting station after those were opened. In addition, the dusting squad powdered all others living in the same building and the surrounding area who wished to be treated. To do this the dusting crew usually worked in the courtyard or in the street in front of the building in which the patient lived. The term "spot dusting" is more accurately descriptive of this work.

In institutions from which cases had been reported, all inmates and attendants were dusted.

MASS DELOUSING. The organization of the mass delousing program, which was an integral part of the initial proposal, became justifiable only after the contact delousing service was operating satisfactorily and after transportation and adequate stocks of insecticide became available. Plans were drawn up for the installation of 50 delousing stations open to the general public, placed at strategic points throughout the city. The first two stations were opened on December 28, two more on the 30th, and a fifth on January 1, 1944, at which time sites had already been chosen and arrangements made for the installation of 12 more stations at important locations as soon as additional personnel could be hired. The delousing stations became popular overnight, and soon the slight of persons on the street with powder in the hair and on the clothing was too common to cause any comment.

CASE FINDING. One of the first results of the contact-delousing work which began on December 16 was the discovery of a considerable number of additional cases of typhus which had been neither reported nor isolated. The discovery and delousing of the additional typhus patients and their contacts was a most important part of the work and probably in great measure responsible for the surprisingly early reduction in the number of new cases occurring.

Outside of Naples civilian cases of typhus were reported in 60 different communities. Ninenty-seven per cent of the 511 cases in these towns were within a 25-mile radius of the city. Many of the communities are practically contiguous with Naples, and in these delousing stations were opened. But in 40 small communities outside Naples only contact-spot dusting was used for delousing. In 31 of these communities no new cases appeared later than 12 days after the first dusting. In three of the nine other localities, typhus reappeared only after 3 or 4 months and was probably due to reinfection. In six places the initial contact dusting was apparently inadequate, since cases continued to appear. Nevertheless, the record in out-of-the-city control with spot dusting is impressive.

Postepidemic Typhus in Italy. The rapidity with which the epidemic curve reversed itself in Naples came as a surprise to those who had not had an opportunity to observe the actual numerical reduction in louse infestation which occurs following the application of either MYL or DDT. The results obtained from the initial contact-spot delousing emphasize the importance of intimate personal contact in the dissemination of louse-borne disease.

The number of cases declined continuously, and the last cases considered as part of the Naples outbreak occurred in Naples itself in April and in outlying points in May. From July 1944 to March 1945, about 25 scattered cases of typhus were recorded in southern Italy, but the disease showed no tendency to spread in the face of contact dusting. In April and May a small town in Sicily was found to have epidemic typhus. Some 25 cases had ocurred before the diagnosis was made, and 13 or 14 additional cases were recorded before the dusting carried out by the local authorities became effective.

Additional scattered cases were recorded in northern Italy beginning in May 1945 among the displaced persons coming into the country from Germany, Austria, and Yugoeslavia following V-E Day. These cases were handled by local authorities with small amounts of insecticide without difficulty. No attempt was made to obstruct the movement of displaced persons who had been recently dusted with DDT.

RECOMMENDATIONS FOR THE CONTROL OF LOUSE-BORNE TYPHUS

Disinfestation of clothing by means of heat, the method in use previous to the development of satisfactory louse powders, was so cumbersome in operation and so temporary in effect that many workers turned to the development of vaccine and use of vaccine as the solution of the typhus problem. Because of wartime restrictions on the publication of details of the Naples experience, many usually well-informed workers have no appreciation of the ease with which louse-infestation in a community can be reduced below the threshold of typhus transmission

with 10 per cent DDT louse powder. The louse, which was previously one of the most difficult insect vectors of disease to destroy, has become one of the most vulnerable.

The improvements made in typhus vaccine in recent years have not removed the administrative difficulties of giving two or more inoculations at intervals to scattered populations in the interepidemic and pre-epidemic periods.

Louse powder is inexpensive and is easily applied. It renders the typhus case non-infective without isolation, removes the threat of further spread by patients in the incubation stage of the disease, and makes the control of typhus independent of vaccine, quarantine, and hospitalization.

Mechanically Applied Insecticides. Because of the rapid succes of disinfestation by means of mechanically applied insecticides this is the method of choice for large-scale delousing. It is rapid and economical, and requires neither large numbers of expert personnel nor heavy, expensive equipment which would create difficult problems of supply and transport. Dusters can be trained readily among refugees, prisoners, or others available in the immediate area of operations. The method lends itself equally well to urban and rural conditions, for it is not dependent of the availability of fuel or electric power. A single individual can easily carry to the place of need all the powder and equipment he will require to do a day's work of dusting 150 to 300 persons, and a packmule can transport enough material for a village of 3,000 inhabitants. The method is enthusiastically received by infested persons because they promptly get relief from something they can see and understand, and because the procedure is painless.

Choice of Dust Guns. At fixed institutions such as travel-centers, demobilization or landing points, labor, refugee or prison camps, hospitals, asylums, etc., where large numbers of people can be regimented, the compressed air unit with multiple guns can be used to great advantage. For general work, however, the hand-operated dust pump must be depended upon. It is inexpensive and portable, and it permits numerous workers to operate in a small space. It is simply constructed, and its infrequent mechanical failure momentarily interrupt the work of only one duster because the gun can be replaced quickly. The hand operated pump makes for administrative flexibility, since dusting units of any desired size can be organized. The most satisfactory pump is the type expemplified by the Dobbins "Superbuilt" N° 133 and the Hudson "Admiral" N° 765.

Method of Applitation. The techniques of dusting the individual is described in the appendix. It is worth re-emphasizing that workers should be trained to follow a definite routine order in dusting so as to reduce the chance of missing one or more important points. The instructions should be translated and copies prepared for use in the languages of the countries where operations are planned.

At times certain types of clothing may be encountered which will prevent getting powder distributed immediately to every point where lice may be. With the air pressure of the above-mentioned dust guns, however, it is generally possible by inserting the delivery tube next to the skin to force dust to most of the inner surfaces in such a way that the majority of the lice which feed must come in contact with the powder. A cardinal principle in dusting always is to put in plenty of powder about the upper part of the body, knowing that with the movement of the body powder will tend to drift downward rather than upward.

SUPPLIES REQUIRED. In the Naples compaign it was found that the number of persons dusted per pound of powder varied with the number of persons dusted per day per worker, but in general a pound of powder was sufficient for 15 persons. In more northerly countries where a greater amount of clothing is worn in the winter months it is probable that more powder will be required. A conservative estimate for the European area would seem to be one pound of powder for each 12 persons to be dusted.

ADMINISTRATIVE PROCEDURE

The choice of method of getting the powder to the people to be deloused must depend on local conditions and will vary with the orientation of the program. In the face of a declared infection, emphasis should be placed on (1) thorough dusting of the patient and his immediate surroundings (bed and bedding); (2) dusting of all household contacts and others in the immediate vicinity of the patient; and (3) search for additional cases. With this procedure there is no need for quarantine or for isolation of the patient as a measure for the prevention of additional cases. If isolation is not carried out except where the family requests hospitalization the principal reason for secreting typhus patients disappears.

On the basis of observations at the Maison-Carrée Prison it is believed that a thorough compaign for the dusting of an entire community with 10 per cent DDT at the beginning of the cold season will so reduce the louse population in that community that there will be little danger of typhus transmission for two to three months.

Community delousing may be organized (1) as a house-to-house service which dusts every member of the community at home, at work, or at school; (2) as a station service, with all members of the community coming to the central station for dusting; or (3) as a combination of the two, with the station serving as a place at which those who would otherwise be missed can come for dusting at the most convenient hour.

In strictly rural areas, the population should be brought together at some previously announced central point for delousing.

It would seem that, considering the way louse-infested persons welcome the louse powder, the public health services of regions where typhus fever is a problem, should undertake to stimulate the distribution of louse powder to each household, either through commercial or official channels.

With the means now available, it is in the power of the American republics to free their peoples from the burden of louse-borne typhus.

APPENDIX

Routine Dusting Technique

In using the duster, the operator must remember that powder should be distributed on the inner surfaces of the inner garments and on the skin itself. Those doing the work for the first time should have the clothing removed from the first persons powdered to observe the results obtained. If properly done, the entire inner garments should be more or less completely covered with powder and there should be visible powder on the body hairs of the chest, back, thighs, armpits, and of the pubic and perineal regions. Since body lice are most often found in the seams of the clothes about the neck, armpits, waist, shirttail, and crotch of the pants, these areas are particularly important ones to be powdered.

The dusting of the individuals should follow a certain routine to avoid missing some parts of the clothing, as must occur at times where each person is handled differently. The following routine has been found useful:

1. Dust inside the hat. Then dust he head, pumping the powder in against the scalp, especially above and back of the ears.
2. With the subject's arms extended at shoulder height at the side (not in front) of the body, insert delivery tube up first the right and then the left sleeve and pump powder in between the skin and the innermost garment. Powder should reach the armpit, and the position of the gun should be shifted to get powder all about the shoulder.

   In case the subject is wearink more than one layer of clothing, dust should be applied between his underwear and shirt as well as between the underwear and the skin.
3. The delivery tube is next inserted at the back of the neck and a liberal charge of powder shot down the back, care being taken to dust the neckband itself.
4. The tube is next inserted inside the clothing from the front, and powder sprayed first on the right side, then on the chest, and lastly on the left side, special care being taken to again reach the armpits.
5. a. For men, the trousers are loosened and the tube inserted inside the innermost garment next to the skin. A good dose of powder is delivered to the crotch

and pubic area. With the tube still in contact with the skin the underclothing is powdered, special attention being paid to the waist and side seams.

b. For women, the skirt is lifted and the body is powdered inside the underclothing as with men.

6. a. For men, with the trousers still loose, the tube is inserted down the seat of the pants next to the skin and powder is shot down over the buttocks and rear of the crotch.

b. With women, the skirt is lifted behind and the body and the underwear are powdered.

Note: If more than one layer of clothing is being worn, steps 3, 4, 5 and 6 above are repeated for the second layer from the skin.

Applying DDT powder for louse control.

RESUMEN

Los resultados obtenidos durante la experimentación de los insecticidas en polvo MYL y DDT en Egipto y norte de Africa fueron los siguientes:

La aplicación de DDT por una sola vez, reduce la infestación por piojos a un

nivel muy bajo y lo conserva por varios meses a pesar de la exposición constante a una reinfestación. La aplicación de MYL o DDT por dos veces consecutivas con intervalo de 14 días, erradica totalmente los piojos en las comunidades humanas sujetas a un mismo régimen de vida y hace descender muy bajo el nivel de infestación en la población civil.

Se puede desparasitar a un poblado pequeño por medio de una sola estación de despiojamiento, siempre y cuando las personas tratadas puedan desnudarse para exponer su ropa al insecticida.

El uso de bombas de mano o movidas por compresoras de aire hacen más fáciles las maniobras, más rápidas, el número de individuos tratados es mayor, no se necesita personal técnico especializado y sobre todo, no es necesario que los individuos tratados se quiten sus ropas para hacerles un correcto tratamiento.

La epidemia de Tifo ocurrida en Nápoles permitió la aplicación en gran escala de los insecticidas y métodos anteriores. Se empezó por hacer la desparasitación del enfermo, de la habitación que ocupaba, de los familiares y personas más allegadas (contactos) y por último de los habitantes del edificio. Cuando estuvieron tratados todos los casos de Tifo declarados oficialmente o no, y los contactos de los mismos, se extendió el plan de trabajo estableciendo estaciones de despiojamiento en lugares estratégicos de la población para tratar al mayor número de gentes posible.

Los resultados obtenidos se pueden resumir diciendo que la epidemia que a principios de diciembre, cuando empezó la campaña contra el piojo, estaba en pleno período ascendente, desapareció prácticamente en abril del año siguiente.

Por lo tanto se puede concluir que los insecticidas MYL y DDT aplicados por métodos mecanizados son el medio más eficaz para el control del piojo humano y se recomienda su uso por ser el método menos costoso y más fácil de aplicar en la lucha contra este parásito del hombre.

Señor Presidente de la Comisión Organizadora de la Primera Reunión Interamericana del Tifo en México:

Los informantes designados por la Asamblea para redactar las resoluciones y votos, tienen el honor de presentar a usted las

RESOLUCIONES Y VOTOS DE LA PRIMERA REUNION PANAMERICANA DEL TIFO, CELEBRADA EN LA CIUDAD DE MEXICO DEL 7 AL 13 DE OCTUBRE DE 1945.

La Primera Reunión Interamericana del Tifo, celebrada en la Ciudad de México del 7 al 13 de octubre de 1945, convocada por el Gobierno de México a propuesta de las Autoridades Sanitarias y de la Comisión Mexicana del Tifo, bajo los auspicios de la Oficina Sanitaria Panamericana y del Instituto de Asuntos Interamericanos, acuerda:

I

Enviar votos de agradecimiento a las Autoridades de México, a la Oficina Sanitaria Panamericana, al Instituto de Asuntos Interamericanos, a la Fundación Rockefeller, a la Comisión Mexicana del Tifo, a la Comisión Organizadora de esta Primera Reunión y a las demás instituciones que colaboraron en alguna forma al buen éxito de ella, dejando especial constancia de su agradecimiento a la Comisión Organizadora por la forma en que llevó a cabo la conferencia que dió tan excelentes resultados.

II

Igualmente hacer extensivo su agradecimiento a la Prensa Mexicana por la forma con que supo interpretar y colaborar a las finalidades de la misma.

III

Reconocer la contribución que la Oficina Sanitaria Panamericana ha hecho al esclarecimiento del problema del tifo y de las demás rickettsiosis, organizando la

Comisión Permanente del Tifo, y se permite solicitarle que continúe e intensifique los trabajos de esa Comisión.

IV

Recomendar a los países del Continente:

a) Intensificar los estudios y trabajos tendientes al mejor conocimiento de las modalidades clínicas que presentan las rickettsiosis en las distintas regiones de América:

b) Su terapéutica

c) Epidemiología, haciendo énfasis en los medios de transmisión y mantenimiento del virus, en la naturaleza

d) Diagnóstio y

e) Profilaxis.

En relación con los estudios serológicos se recomienda la utilización de las pruebas de fijación de complemento, la de Weil Félix y otras, siguiendo los métodos que recomiende la Comisión Permanente Panamericana del Tifo.

Con relación a la profilaxis se recomienda el empleo de las vacunas de virus muertos y de insecticidas en la forma que resulte más adecuada para cada región.

V

Recomendar a las Autoridades Sanitarias, como un medio de obtener mayor éxito en las campañas contra las rickettsiosis, intensificar la educación sanitaria del público en general y especialmente de las clases populares.

VI

Solicitar de la Oficina Sanitaria Panamericana que a través de la Comisión Permanente Panamericana del Tifo, establezca y difunda ampliamente entre las Autoridades Sanitarias y las instituciones interesadas en el problema del tifo, las normas que sean aceptadas como standard en lo que se refiere al estudio, administración, diagnóstico y control del tifo.

VII

Elegir una zona de demostración de procedimientos para el control y posible erradicación del tifo y hacer que las conclusiones que se obtengan se distribuyan a todos los demás países del hemisferio occidental.

VIII

Solicitar de la Oficina Sanitaria Panamericana que en las conferencias interna-

cionales a que convoque, auspicie la reunión de la Comisión Permanente Panamericana del Tifo.

Además, alentar a los gobiernos de los distintos países de América, para que realicen conferencias del tipo de la Primera Reunión Interamericana del Tifo.

IX

Agradecer a los doctores Harry Plotz, Octavio Magalhães, Félix Veintemillas, Stanhops Bayne Jones, León Alexander, Fox, J. Travasos y James S. Simmons, los aportes científicos que hicieron a esta reunión y sus votos por el buen éxito de la misma.

X

Rendir homenaje a los doctores S. B. Wolbach, Enrique da Rocha Lima y Hermann Mooser, por sus grandes contribuciones al desarrollo de los conocimientos de las rickettsiosis.

XI

Expresar admiración y agradecimiento a los doctores Carlos Otero, Miguel Jiménez, Howard Taylor Ricketts, J. Lemos Monteiro, Charles Nicolle, Hans Zinsser y todos aquellos médicos, enfermeras y personal sanitario que en una y otra forma sacrificaron sus vidas e intereses para el esclarecimiento de las rickettsiosis en beneficio de la humanidad.

México, D. F., a 13 de octubre de 1945.

Atentamente,

LA COMISION

Dr. Atilio Macchiavello Dr. Juan Antonio Montoya

Dr. Gerardo Varela

INDICE

ESTA EDICION DE LA PRIMERA REUNION INTERAMERICANA DEL TIFO FUE HECHA EN LOS TALLERES DE LA IMPRENTA NUEVO MUNDO, S. A., AL CUIDADO DE CAROLINA A. DE FOURNIER, Y TERMINADA EL DIA 5 DE SEPTIEMBRE DE 1947. CONSTA DE 850 EJEMPLARES, DE LOS CUALES 500 ESTAN NUMERADOS.

EJEMPLAR NÚMERO 115