

- Susman.—Brit. Journ. Surg., 1932.
Tannenheim.—Wien. klin. Wchnschr., 1897.
Thom.—Arch. für mikr. Anat., 1901.
Vampré.—Bol. Soc. Med. e Cir. Sao Paulo, 1930.
Vara López y Ortiz Picón.—Arch. españ. de Oncol., 1932.
Vasilii.—Virch. Arch., 1930.
Waterston.—Trans. Roy. Soc. Edimburg, 1926.

La vacunación profiláctica del tifo *

Por el Dr. FELIX VEINTEMILLAS

(Del Laboratorio del Tifo del Departamento de Salubridad Pública, del Departamento de Investigaciones Médicas del Hospital General, México, D. F., y del Instituto Nacional de Bacteriología, de la Paz, Bolivia)

Agradezco muy sinceramente la invitación del señor Secretario Perpetuo de la Academia Nacional de Medicina, Dr. Alfonso Pruneda, para formar parte de sus actividades, exponiendo en el seno de ella algunos estudios experimentales sobre el Tifo, realizados en esta capital de México. Y me hallo también como médico boliviano altamente honrado, al ser recibido por tan meritoria institución en el acto de una sesión científica y ocupar la tribuna que la enaltecieron tan destacados estudiosos y expositores como son los miembros que la componen, los más altos exponentes de la medicina de este país.

Mi patria tiene el problema de la endemicidad del Tifo exantemático en sus extensas zonas altiplánicas, afectando particularmente a los aborígenes, que mantienen la infección por sus condiciones de vida, por la naturaleza del medio ambiente, la predisposición climática, la deficiencia económica, etc. Estudios allá realizados identificaron el tipo de Tifo y ciertos fenómenos biológicos y experimentales, así como se practicaron las tentativas de inmunización y de tratamiento, dadas a conocer en nuestro libro: "El Tifus altiplánico boliviano", de 1935.

México, que también sufrió grandemente de la plaga del Tifo en sus zonas de altitud, hoy la tiene bastante dominada, no acusando sino casos aislados o pequeños focos, gracias a la labor de sus higienistas y a la acción de sus Gobiernos. México por sus in-

* Leído en la sesión del 19 de octubre de 1938.

vestigadores fué el terreno de interesantes estudios sobre la biología e inmunización del Tifo; aquí nacieron nuevos conceptos que han sido el punto de partida de problemas que hoy se debaten y que han abierto y van abriendo aún el campo de mayores investigaciones.

Conocedores el Gobierno y las autoridades sanitarias de este gran país, del valor de sus hombres de ciencia y de las necesidades de su pueblo, han creado, al lado de muchas instituciones, unas ya en función y otras en obra, recientemente ún pequeño laboratorio llamado "de Investigaciones Médicas" anexo al Hospital General, el que se ocupa del estudio del Tifo, con verdadera disciplina y orientación para el trabajo; el mismo que progresa a paso seguro y que hoy es ya mayor que ayer, y, que mañana será, no lo dudo, con el alma de su Jefe, un amplio Instituto de especialización y cuya palanca espiritual y científica se halla en manos del eminente e infatigable tifólogo, el Dr. Ruiz Castañeda, de quien el nombre hace honor nacional y prolífico bien al problema de interés general, que en este momento me ocupa. *

Sabedores desde mi patria de tales avances y aprovechando de una galante y generosa invitación de la Beneficencia mexicana, vine comisionado por mi Gobierno para realizar estudios, cambiar ideas y documentarme sobre el importante problema del Tifo. Desde entonces, entre vosotros, recibido con los brazos abiertos, me encuentro lleno de verdadera satisfacción trabajando en el mencionado laboratorio, donde merecí toda distinción y mil consideraciones y conté con las facilidades científicas y materiales para poner en práctica las experiencias que tendréis la benevolencia de escucharlas.

Voy a ocuparme de "LA VACUNACION PROFILACTICA DEL TIFO" y referiré, en ligero resumen, la ponencia que tuve el gusto de presentar en la X Conferencia Sanitaria Panamericana, que se reunió en Bogotá en septiembre último y ante la cual concurrí como delegado de Bolivia.

En el estado actual de nuestros conocimientos, debemos considerar las vacunas a virus muerto y a virus vivo, elaboradas dis-

* El Dr. Ruiz Castañeda realiza sus estudios sobre tifo en el "Laboratorio del Tifo", creado y sostenido por el Departamento de Salubridad Pública (nota de la Gaceta).

tintamente para su aplicación contra los varios tipos de la fiebre exantemática.

1o.—La vacunación de Spencer y Parker, para la enfermedad maculosa de las Montañas Rocosas de Estados Unidos de N. A., y también de Sn. Paulo en el Brasil, que consiste en emulsión salina-fenolada o formolinizada obtenida con *Rickettsias* cultivadas en el garrapato. Producto que goza de confianza en los países donde se le emplea.

2o.—La vacuna de Weigl, del Instituto de Lwow de Polonia, fabricada en suspensión fenolada de *Rickettsias* cultivadas por inoculación intrarrectal con virus tifoso en el organismo de piojos. Producto que goza de reputación tanto en Europa como en Asia y fué recomendado por la Liga de las Naciones, a falta de otro mejor.

3o.—La vacuna de Zinsser, de Boston, y de Ruiz Castañeda, de México, que consiste en el cultivo de *Rickettsias* del tipo orquí-tico o murino en el peritoneo como en la túnica vaginal de ratas, las cuales son previamente sometidas a debilitamiento general, al mismo tiempo que estimulando la reproducción del virus por procedimientos sucesivamente ensayados, tales como alimentación dietética sin vitaminas, administración de tóxicos e hipnóticos, inyecciones de benzol, enfriamiento por depilación, por baños repetidos o por permanencia en cámara refrigeradora y por la acción de los rayos X. Y también, según Mooser y Varela, inyectando diariamente sangre de cuy por vía intraperitoneal.

Mediante estos métodos, se obtiene mayor o menor abundancia en el cultivo de *Rickettsias*, las que recogidas con asepsia por lavado y raspado peritoneo-vaginal con solución citratada-formolizada, dan una suspensión que, centrifugada, lavada y concentrada convenientemente, constituye la vacuna de la que me ocuparé en el detalle experimental.

4o.—La vacuna del Altiplano boliviano, que desde el año 1932 la elaboramos, ya con virus de cuyes sacrificados en el momento de la fiebre tomando cerebro, bazo y raspado peritoneal y vaginal, ya con cerebro, y bazo humanos de casos de tifo clásico. Por molienda y extracción al cloroformo o al éter se hacía emulsión en solución fisiológica formolizada, que previa filtración y control de esterilidad, se aplicaba empíricamente como vacuna.

Ensayos experimentales en cuyes y en seis personas, quienes previa inyección de este producto en el hombre hasta 10 c. c. y después de 15 días inoculación de sangre de tifoso humano o de cuy febril, dieron una protección hasta del 50%, desarrollando en los restantes un franco tifo, sin fenómenos de gravedad.

En Bolivia se aplicó este producto en varios miles de civiles y también militares, que hicieron la campaña del Chaco, sin haber podido controlársele por la falta de organizaciones sanitarias que hubieran seguido de cerca las estadísticas, que en estos casos son de absoluta necesidad

50.—La vacuna de Dyer, quien obtiene *Rickettsias* de pulgas infectadas, es un producto pendiente de estudio.

60.—Por el cultivo in vitro de *Rickettsia Prowazeki*, Nigg, Lansteiner, Zinsser y colaboradores y también Hitz en nuestro laboratorio en México, han dado lugar a buscar aplicación práctica a la profilaxis del tifo mediante cultivos así obtenidos. Aunque por el momento no hay mucho que decir a este propósito.

70.—La vacuna a virus vivo de Blanc, del Instituto Pasteur en Marruecos, preparada con tifo murino mantenido en cuyes. Es emulsión de bazo y túnica sometida a la acción de la bilis de buey. Producto que se halla prestigiado en el Africa por sus crecidas estadísticas de aplicación en el hombre contra el tifo europeo.

80.—También a virus vivo la vacuna de Laigret, del Instituto Pasteur de Túnez, elaborada con cepa murina. El cerebro de ratas es triturado y desecado, luego envuelto en yema de huevo, el cual se entrega bajo la forma de polvo o de tabletas para suspenderlas en aceite de olivo al momento de su aplicación e igual que la anterior tiene uso en el Africa sin que allá se le atribuyan accidentes de reactivación del virus.

90.—También sugerencias de experimentadores, Rocha, Lima, Zinsser, Barikina y otros, para emplear en la vacunación preventiva mezclas de sangre desfibrinada de cuy tifoso y de suero de convaleciente o también mezcla de cultivo en tejidos in vivo o in vitro con suero de cuy o de equino; es decir, inmunización por el suero-virus.

En el Laboratorio experimental del Tifo, con el Dr. Ruiz Castañeda, procedimos a la experimentación en animales, después en el hombre, con la vacuna preconizada por Zinsser y Castañeda y

elaborada a base de cepa mexicana que reacciona como tipo murino.

Ya publicaciones anteriores de estos investigadores principalmente, luego de Varela y Parada, de Sánchez Casco y de otros, habían comunicado sus estudios demostrando que la vacuna mencionada, preparada por técnicas más o menos semejantes, tenía acción inmunizante en porcentaje variable; pero que se mantenía aún una reserva sobre ella, dudando de su poder protector.

Así lo hace ver la "Consulta de Peritos", convocada por la Organización de Higiene de la Liga de las Naciones para discutir la profilaxis del tifo el 8 de febrero de 1937, en Ginebra. A la que concurrieron las autoridades mundiales sobre el tifo, y, entre otras Resoluciones, acordaron las siguientes: "I. Los virus-vacunas vivientes, confieren una protección precoz, ya sea solamente por pre-munición o por pre-munición seguida de inmunización. Los virus-vacunas vivientes, cuando provocan infección, confieren una protección mayor y también más amplia, es decir, contra un número mayor de cepas o especies que la que podría obtenerse con los virus muertos. II. En caso de epidemia: a) vacunación en masa de toda la población civil y militar en las localidades infectadas. Como por ahora no puede producirse cantidades suficientes de vacunas muertas, pueden utilizarse vacunas-virus vivientes, las cuales pueden prepararse rápidamente en cantidades suficientes. Las administraciones sanitarias interesadas decidirán por su cuenta si usarán o no dichas vacunas, cuya eficacia se ha demostrado; pero que se encuentran todavía en el período de experimentación. Que existen diferencias, si bien ligeras entre el virus americano y el europeo, siendo antigénicas y únicamente cualitativas, aunque la prueba de inmunidad cruzada es evidentemente completa, según experimentos de investigadores en diferentes países. Se convino en que la vacuna de Weigl, preparada de emulsiones de intestinos de piojos, constituye el mejor antígeno conocido hasta ahora para vacunación, mientras que se consideró insuficiente el resultado observado con las vacunas de Laigret, de Blanc y colaboradores y de Zinsser y Castañeda". *

* (Nota tomada del "Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana", de agosto de 1937).

No entraremos en detalles respecto a la técnica de elaboración de la vacuna que fué empleada en el Laboratorio de nuestras experiencias. Ella tiene por agente el virus aislado en el Hospital General por Castañeda y Silva, del enfermo Leandro, de allí que lo conocemos con la denominación de "cepa L". Virus mantenido en cuyes, es inoculado en el peritoneo de ratas previamente radiadas por dos veces y tenidas temporalmente en la refrigeradora. Sacrificado el animal al 4o. ó 5o. día, da en general, abundante cultivo de Rickettsias en el peritoneo y túnica vaginal, cuyo raspado y lavado con salina citratada-formalinizada, centrifugada y convenientemente diluido y titulada, constituye el producto para la inmunización.

El virus "L" de referencia es esencialmente murino por sus reacciones biológicas en el cuy, produciendo sistemáticamente orquitis entre el 4o. y el 6o. día después de inoculación intraperitoneal. Con él practicamos el siguiente experimento para titulación de virulencia.

Aun manipulando con cepa del mismo origen, cabe notarse que, por múltiples razones, el título varía en los diferentes lotes, resultando así uno más rico que el otro por su contenido en Rickettsias. Así, una túnica de cuy con orquitis fué simplemente lavada (no raspada ni triturada) con 10 c. c. de mezcla de salina citratada 8 partes y 2 de suero de cuy normal; se centrifugó 5 minutos a baja velocidad para depositar las células flotantes, y, el sobrenadante que contenía Rickettsias libres se inoculó en el peritoneo de tres cuyes:

primer cuy: 0.5 c. c. del virus o sea 1/20 del lavado de túnica.

segundo cuy: 0.1 c. c. del virus o sea 1/100 del lavado de túnica.

tercer cuy: 0.01 c. c. del virus o sea 1/1000 del lavado de túnica.

Los tres animales reaccionaron positivamente con un tifo típico: fiebre al 4o. día y subsiguientes, hinchazón escrotal al 5o., y demostrando así que dosis muy pequeñas de virus como la dilución al 1/1000 eran suficientemente activas para producir experimentalmente en el cuy pesando más o menos 500 gramos un tifus murino mexicano. Lo que en último análisis, representaría que un animal con sus dos túnicas, sólo lavadas, contiene un mínimo de 2,000 dosis infectivas para el cuy y el doble seguramente o sean

4,000 dosis, si las tunicas han sido raspadas y trituradas, como se acostumbra en nuestros procedimientos corrientes.

Nuestras experiencias para vacunación antitifosa realizadas desde abril hasta el presente mes de octubre, fueron distribuidas en el siguiente orden: 1o. Vacunación animal contra el virus del tipo mexicano murino (tres grupos de experimentos); 2o. Vacunación humana contra el virus del tipo mexicano murino; 3o. Vacunación animal contra el virus del tipo mexicano europeo (tres grupos de experimentos).

Se utilizó la cepa "L" murina ya de referencia anterior, y la cepa "42" aislada también en el Hospital General por inyección de sangre tifosa humana en rata y mantenida en cuyes. Se comporta esta cepa "42" como tipo europeo, de carácter no orquíptico, sino solamente febril en el cuy. Y aparte de su poca tendencia a localizarse en la túnica no se conservó en tres generaciones en ratones, en contraste con la persistencia de las cepas orquípticas, hecho que se ha considerado por Nicolle y su escuela, como característico del virus europeo (observación de Castañeda y Silva).

VACUNACION ANIMAL CONTRA EL TIFO DEL TIPO MEXICANO MURINO

1a. experiencia.—Seis grupos de cuyes que recibieron respectivamente de 6 a 1 dosis de 1 c. c. de vacuna, con un contenido de más o menos 3,000 millones de Rickettsias por dosis, fueron inoculados en el peritoneo con 1 c. c. de la cepa "L" obtenida por suspensión de 4 tunicas de cuyes en 20 c. c. de salina-suero; al mismo tiempo que cuatro controles; recibiendo cada cuy un mínimo de 400 dosis infectantes; o sea un quinto de una túnica.

Ninguno de los 14 cuyes vacunados tuvo reacción febril ni tampoco manifestación escrotal del tifo murino. Es decir, que la vacuna protegió completamente a todos aún a la dosis de 1 c. c. Y al lado de ellos, los 4 controles enfermaron de un tifo típico con orquitis desde el 5o. día y fiebre mayor de 40°, la que iniciada entre el 3o. y 4o. persistió por 6 a 8 días más. En este experimento como en los siguientes en cuyes, hemos considerado la temperatura de 40° como febril sintomático de tifo.

2a. experiencia.—Ocho cuyes que recibieron 2, 1, 1/2, 1/4, 1/8 de c. c. de vacuna, con un contenido relativamente pobre de Ric-

kettsias, de más o menos 400 a 500 gérmenes por campo microscópico, se inocularon con 2½ c. c. de una suspensión de túnica vaginal triturada en 20 c. c. de vehículo. Y, además, cuatro controles inoculados con 2½ c. c. y con 0.1, 0.01 y 0.001 de la primera dosis.

Los animales que recibieron una y dos dosis de 1 c. c. de vacuna resistieron completamente la inoculación de dosis 1,000 veces superiores a la que infectó al control último. Los tres cuyes que tuvieron dosis fraccionadas de vacuna, presentaron ligeras elevaciones de temperatura de 1 a 4 días, irregulares y sin manifestaciones de síntoma orquíptico; es decir, que estos cuyes pasaron por un tifo benigno sin reacción escrotal.

De los controles, presentaron infección característica, aun el cuy que recibió sólo un milésimo del mismo material, a excepción del tercero con 0.01 que no enfermó.

3a. experiencia.—Cinco lotes de cuyes: 4 con 1 c. c. de vacuna (3 por vía peritoneal y 1 subcutánea) y un cuy que recibió 0.1 de vacuna lavada y 0.1 de calentada por vía intradérmica. En el primer grupo 2 cuyes se inyectaron con vacuna lavada simplemente y 2 con vacuna calentada a 56° por 40 minutos, uno de ellos por vía subcutánea. El contenido de Rickettsias fué más o menos de 1,200 por campo microscópico.

Todos los animales recibieron como inóculo 1 c. c. de túnica al 1:10 por vía peritoneal; quedando completamente protegidos con la vacuna formolizada sin calentar, inclusive el cuy que solamente recibió 0.1 de c. c. en la dermis. El cuy vacunado por vía subcutánea con el producto que se calentó tuvo orquitis típica y un solo día de fiebre.

Al practicar el experimento anterior, se tuvo la idea de calentar la vacuna para reducir su toxicidad, fenómeno que pudo apreciarse en la piel del cuy inoculado por vía intradérmica, en el que la vacuna fresca dió lugar a congestión más o menos intensa en el sitio de la inyección y sin reacción mayor en el lugar tratado con la vacuna calentada.

Los controles correspondientes presentaron típico tifo orquíptico.

VACUNACION HUMANA CONTRA LA CEPA MEXICANA MURINA

Varios intentos se hicieron de inoculación del tifo al hombre, ya con fines de demostrar su infecciosidad, ya como contrapruebas de vacunación y sueroterapia y como accidentes provocados o casuales de laboratorio. También con el tifo altiplánico, estudiando vacunas y sueros, utilizamos el virus en algunas personas.

En México, ya en el año 1932 en la tesis de Sánchez Casco, se presentó un ensayo bien conducido de experimentación humana, inmunización con la vacuna de Zinsser y Castañeda entonces en sus primeros estudios y, elaborada en el Instituto de Higiene con material de *Rickettsias* cultivadas en ratas benzolizadas. Consistió en inyectar semanalmente a 11 voluntarios 1, 2½ y 4 c. c. de vacuna, quienes diez días después fueron inoculados con virus tifoso, al mismo tiempo que 3 controles también hombres. La dosis inyectada en la dermis se consigna haber sido de 2 gotas de una túnica triturada y emulsionada en 500 c. c. de solución salina o lo que equivale a la diezmilésima parte de túnica por persona.

El resultado de la protección de la vacuna, según el mismo Sánchez Casco, habría sido de 39.5%, dado que tres vacunados enfermaron de tifo y uno de los controles no enfermó.

Teniendo nosotros en cuenta los resultados tan demostrativos de nuestras experiencias en cuyes, en los cuales pudimos proteger al 100% de animales con sólo una dosis de 1 c. c. de vacuna contra cantidades considerables de virus, consideramos, por tanto, poco riesgo en llevar a cabo experimentos humanos con la esperanza de obtener resultados más demostrativos mediante el uso de vacunas potentes y puras.

Solicitamos personal para el experimento, habiendo tenido la fortuna de contar con la colaboración de 48, a quienes expresamos nuestra gratitud así como a los señores médicos y estudiantes que colaboraron e influyeron para realizar estas investigaciones.

Se procedió a una encuesta que nos permitiera eliminar a las personas sospechosas de haber padecido tifo, para lo cual se recogieron datos anamnésicos, se hicieron pruebas cutáneas tóxicas y alérgicas, según métodos de Castañeda, publicados en la tesis de Vargas Curiel (1937), y también se investigó la presencia de osoninas en el suero por medio de técnicas de Castañeda.

Además, pruebas de neutralización del virus tifooso con suero sanguíneo, según método reciente de Paul Giraud, inoculando mezclas de suero-virus en cuyes normales intradérmicamente.

De aquí seleccionamos a un grupo de 12 personas de edad comprendida entre 30 y 40 años con historias clínicas sin antecedentes de tifo, sin fenómenos alérgicos pero sí tóxicos, al aplicar *Rickettsias* por vía intradérmica como prueba positiva de sensibilidad, y en las que tampoco hubo opsoninas para la *Rickettsia*. Las mezclas del suero de estas personas con virus tifooso no dieron neutralización de dicho virus en la dermis del cuy.

Con este grupo más o menos uniforme y del mismo sexo, inyectamos 3 dosis de vacuna a intervalos de 5 días, administrándoles 1 c. c. en las dos primeras y 2 c. c. en la última de una suspensión de *Rickettsias* lavadas conteniendo unos 1,300 millones de gérmenes. Once días después cada una recibió por vía intradérmica ($\frac{1}{8}$) un octavo de c. c. o sean 5 gotas del inóculo, al mismo tiempo que cuyes controles con 0.1 de c. c. y con el equivalente a 0.01 de c. c. Además los controles de cepa.

El inóculo se preparó de una túnica de cuy triturada en 10 c. c. de suero-salina. De donde se ve que la experiencia se practicó para cada persona con la ochentava parte de la túnica, o, lo que es lo mismo, 125 veces mayor en dosis que en el experimento de Sánchez Casco, quien a pesar de sus grandes diluciones produjo 5 casos de tifo, siendo así el hombre muchísimo más sensible al virus que el cuy, sensibilidad que de acuerdo con los investigadores se calcularía en 100 veces mayor. Es decir, que, según anteriores páginas, 5 gotas contendrían 25 dosis infectivas mínimas para el cuy y por tanto 2,500 para el hombre.

Como resultado, los 4 primeros cuyes controles enfermaron con intensa orquitis y fiebre y el que recibió sólo 0.01 de c. c., es decir 12 veces menor que el hombre, tuvo tifo retardado y de corta duración. En cuanto a la experiencia humana, nueve vacunadas permanecieron completamente protegidas contra la inoculación del virus, sin otra molestia que la reacción local más o menos intensa de los primeros días. Dos vacunados, IR y FA, tampoco acusaron ningún malestar, pero la temperatura axilar desde el 9o. día tuvo un ligero ascenso de 37 grados a 38.5 grados durante cinco días y el estado general muy bueno, lengua limpia, y continuaron sin interrupción de sus hábitos cotidianos. El vacunado JO sufrió una

prolongada reacción inflamatoria en el brazo con formación de vesícula y de pústula; el 9o. día se sintió decaída, con cefalea moderada, sed y alguna astenia y le aconsejamos guardar cama, que lo hizo por dos días. En aquel momento su temperatura osciló entre 36.9 y 38.4, descendiendo a la normal al 14o. día de la inoculación, la lengua limpia, el pulso no mayor de 90, ningún exantema ni síntoma alarmante de infección.

A pesar de esta extraordinaria benignidad no nos cabe duda que las manifestaciones presentadas por estos tres casos fueron debidas al virus, dando un tifo levísimo, abortado por la influencia de la vacuna. Por consiguiente, basándonos en los resultados que se han indicado, podemos concluir que en el 75 por ciento de las personas vacunadas, la protección fué absoluta, siendo bastante efectiva en el resto de los casos, si se considera la cantidad grande de virus con que se trató en esta experiencia humana. Deduciendo, desde un punto de vista práctico, la bondad de la vacunación, ya que es indudable que el piojo trasmisor inyecta virus en cantidades inferiores a las que hemos empleado en las inoculaciones experimentales.

El criterio que nos llevó a usar dosis relativamente elevadas de virus para probar la inmunidad de nuestros vacunados fué el de emplear como controles del experimento, animales como el cuy, en el que la resistencia al virus es 100 veces mayor que en el hombre. Absteniéndonos de usar controles humanos por la justificada razón del peligro seguro de una infección tifosa más o menos grave con las dosis del virus que se utilizó en los experimentos.

VACUNACION ANIMAL CONTRA EL VIRUS MEXICANO DE TIPO EUROPEO

En el entendido de merecer consideración el resultado de las experiencias anteriores se presenta a la vista una objeción de capital importancia: Las vacunas a Rickettsias del tipo mexicano protegerían muy bien con el tifo, llamado mexicano (murino), pero quedaría el problema de su acción contra el virus del tipo clásico, histórico, epidémico o europeo, el que existe también enedémicamente en la América del Sur, como tifo altiplánico, según nuestros estudios, al menos en sus manifestaciones experimentales en el cuy. Tanto

más, que, si bien las semejanzas clínicas, etiológicas, de aglutinabilidad e inmunidad cruzada las aproximan, hay por otro lado disparidad biológica en cuanto a la prueba de inoculación intraperitoneal, no presentando en el tifo europeo, sino en forma provocada, las manifestaciones constantes de orquitis del tipo murino en el cuy, así como tampoco la abundancia cultural de *Rickettsias* en la túnica y en el peritoneo de la rata. De donde, la teoría unitaria o dualista entre tifo del Antiguo y del Nuevo Continente, no ha sido aún puesta del todo en claro, y se mantiene todavía el concepto de tifo cerebro-trópico o europeo o humano, y el de mexicano o murino con tendencia a localizarse en la serosa testicular.

Creemos responder a esta objeción, teóricamente y por las experiencias que se siguen. Está ampliamente demostrada por autores americanos y europeos la relación inmunológica entre ambos tipos: a).—El suero del tifo europeo aglutina *Rickettsias* de los dos tipos, así como proteus X 19 y viceversa (Zinsser y Castañeda); b).—El suero de caballos fuertemente inmunizados con *Rickettsias* mexicanas protege experimentalmente en el cuy contra cepas del tipo europeo total o parcialmente (Zinsser y Castañeda); c).—Estos mismos autores consiguieron 23 por ciento de reacción escrotal en cuyes inoculados con fuertes dosis de virus europeo y, posteriormente Mooser, Varela y Pilyz, provocaron reacciones escrotales en el cuy inyectando sangre diariamente en animales infectados con virus tunecino, y en ratas tratadas en la misma forma consiguieron el desarrollo de *Rickettsias* en las celdillas peritoneales; d).—Existen muchos experimentos de inmunidad cruzada, que demuestran la protección de un tipo de tifo contra el otro; a).—Varela y Parada, en el Instituto de Higiene, vacunaron con cepa mexicana de Mosser contra cepa de Túnez de Nicolle con suspensión de cerebro al 1x500 y consiguieron protección para el 50 por ciento de sus cuyes; f).—Las vacunas de Blanc y de Laigret son elaboradas con cepas esencialmente murinas y su aplicación se la hace contra el tifo europeo, que es el endémico en el norte del Africa, y cuyos resultados se consideran satisfactorios.

De nuestra parte quisimos también observar la inmunidad cruzada entre los dos tipos de virus mantenidos en el laboratorio y practicamos los siguientes experimentos:

Primera experiencia.—Los ocho cuyes y sus controles de la 2a. experiencia de vacunación animal contra el tifo mexicano, tipo

murino, fueron reinoculados en el peritoneo con suspensión concentrada de cerebro, túnica y bazo de cuy de la cepa "42" que reacciona como tipo europeo. Ninguno de los animales presentó infección hasta un mes de observarlos y los cuyes controles dieron reacción febril característica que se inició al 8o. día.

Segunda experiencia.—Los cuyes y sus controles de la primera experiencia de vacunación animal contra el virus mexicano del tipo europeo, que tuvieron típica evolución febril del Viejo Mundo, fueron reinoculados en el peritoneo con virus orquíptico "L". Mientras que los controles tuvieron la reacción escrotal, los reinoculados presentaron inmunidad completa.

Tercera experiencia.—Los cuyes de la experiencia de titulación del virus mexicano murino, que enfermaran de tifo escrotal, se reinocularon con cepa "42" después de 31 días del primer inóculo. Ninguno presentó signos de nueva infección.

Primera experiencia de vacunación contra la cepa de tipo europeo.—Tres cuyes que recibieron 1 c.c. de vacuna en el peritoneo fueron 19 días más tarde reinoculados así como 2 controles con 2.5 c.c. de virus de medio cerebro suspendido en 25 c.c. de salina, virus procedente de la cepa "42", o sea una veinteava parte de un cerebro para cada cuy.

Pues bien, los 3 animales vacunados con una dosis y sus controles, sufrieron igual infección tifosa, bien caracterizada por fiebre mayor de 40 grados después del 9o. día, la que persistió por varios días sin manifestación de reacción escrotal, es decir la característica meseta febril de Nicolle del tipo europeo. En esta experiencia, la vacuna mexicana murina no protegió contra el virus "42" a la dosis de 1 c.c., produciendo en ellos reacciones febriles idénticas a las de los dos controles, revelando un fracaso en la inmunización con una sola dosis de vacuna; lo que contrasta grandemente con la facilidad con que usando dosis muchísimo menores se protege contra la cepa orquíptica "L".

Si recordamos la experiencia de Zinsser y Castañeda, quienes solamente protegieron con vacuna mexicana al 30 por ciento de sus cuyes inyectados con tifo europeo, así como las experiencias de Mooser y Mme. Sparrow, que no consiguieron vacunar cuyes contra el mismo virus, datos sobre los que se basaron las resoluciones antes citadas de la Liga de las Naciones; adquieren por

tanto importancia las observaciones que se acaban de referir en esta investigación, pues éstas corroboran con virus orquíutico y no orquíutico mexicanos las mismas diferencias inmunológicas que hay entre el virus murino y el europeo. Lo cual demostraría plenamente la coexistencia en México de ambos tipos de tifo, sin que quiera decir que hay un tipo importado de Europa, ya que recientes trabajos, aún no publicados de Castañeda y Silva, dan a entender que en México el tifo murino pasaría constantemente al hombre, donde por evolución más o menos numerosa, daría lugar a modificaciones del virus, de manera que en un momento dado se aislaría de enfermos una variedad de cepas entre las cuales: típicas murinas, típicas europeas e intermediarias entre ambos extremos.

2a. experiencia de vacunación contra la cepa de tipo europeo.— Considerando la posibilidad de que una sola dosis hubiera sido insuficiente para vacunar contra la cepa "42" tomamos un nuevo lote de seis cuyes que recibieron en series de 4, 3 y 2 dosis de vacuna cada vez de 1 c. c. y fueron inoculados al mismo tiempo que tres controles por vía peritoneal o subcutánea, 13 días después de la última vacuna, con 2 c. c. de suspensión de $\frac{1}{2}$ cerebro de cepa "42" en 20 c. c. de salina o sea $\frac{1}{20}$ por cuy.

Todos los animales inyectados con 3 y 4 vacunas quedaron completamente protegidos y los que tuvieron solamente 2 presentaron reacción febril mayor de 40° por sólo uno y dos días respectivamente; es decir, que explicaríamos este hecho experimentalmente como un tifo benigno y rápido. En cambio, los controles marcaron fiebre hasta de 41.5, persistiendo por varios días como en el tipo de tifo europeo experimental.

Debemos considerar que las dosis del inóculo empleadas en estas dos experiencias que acabamos de referir fué muy grande, pues el contenido del virus al 1 x 20 de la suspensión de un cerebro de cuy tifoso, era por mucho superior a los estudios de otros investigadores, como Varela, que con 1 x 500 de cerebro infectado produjeron tifo típico en algunos de sus vacunados.

3a. experiencia de vacunación contra la cepa de tipo europeo.— Con el objeto de averiguar el tiempo necesario para la formación de los anticuerpos inmunizantes, se procedió en los dos últimos meses a vacunar una serie de 12 cuyes distribuidos en 4 lotes, recibiendo cada uno de ellos 2 inyecciones subcutáneas de $1\frac{1}{2}$ c. c.

de la suspensión de Rickettsias formolinizadas. El primer grupo recibió las vacunas 38 y 31 días antes de la inoculación del virus; el segundo 31 y 24 días, el tercero 24 y 17 días, y el cuarto 17 y 10 días.

De una suspensión de un cerebro y de 10 c. c. de sangre de cuy infectado con cepa "42" en 75 c. c. de solución salina, se inyectó a cada cuy en la cavidad peritoneal con 5 c. c.; lo que representaría la (1/15) quinceava parte de un cerebro como inóculo por cada animal.

El resultado, siguiendo en este solo experimento la indicación de los cuadros térmicos de Zinnser, es decir tomando como temperatura máxima normal en los cuyes, la de 40° fué el siguiente:

Grupo I. 3 cuyes no protección, protección, protección parcial.

Grupo II. 3 cuyes, no protección, no protección, no protección.

Grupo III. 3 cuyes, protección parcial, protección, protección.

Grupo IV. 3 cuyes, protección, protección, protección.

3 cuyes controles, fiebre típica y prolongada de tifo no orquíptico.

Hechos al parecer importantes de la insuficiencia de dos vacunas para obtener una protección completa contra el tipo europeo y de la posibilidad de inmunizar todos los animales con tres vacunas, y que necesitan ser repetidos para conocer las dosis óptimas exactas y el tiempo de protección.

En todo caso y a título de discusión, recordemos que, habiendo producido nosotros el tifo experimental con dosis de virus al 1 por 1000 y 1 por 2000 en el cuy, que es 100 veces más resistente al tifo que el hombre (por tanto activo al 1 por 100,000 para este último) y que Sánchez Casco infectó personas con dosis al 1 por 10,000 de una túnica, así como también otros investigadores con parecidos resultados y, comparativamente con nuestros experimentos tanto en cuyes como en humanos en los que usamos cantidades tan considerables de virus, las mismas que probablemente no son inoculadas en una vez por el agente trasmisor de la enfermedad en la vida ordinaria.

Lo cual naturalmente da mayor valor a la naturaleza de las experiencias, pues, si para tales proporciones inoculadas de virus se ha obtenido una vacunación preventiva de tan elevado porcentaje, se desprende de sí mismo que experimentando con menor cantidad de virus, que significaría menor número de dosis infectantes, nues-

tras conclusiones habrían sido seguramente de cifra total o sea del 100% en todas las pruebas realizadas.

Se concluye por tanto de esta relación, que la vacuna a virus muerto elaborada en el "Laboratorio del Tifo" conforme a métodos de Zinsser y Castañeda, posee altas cualidades inmunizantes y preventivas contra las cepas tifo mexicano de los tipos murino y europeo; que su fabricación posible en grande escala, si bien delicada y no difícil, debe propender a la obtención de la mayor cantidad de Ricketsias; y, por último, que se recomendaría su aplicación sistemática en las zonas infectadas, llevando su control, precisamente para confrontar las observaciones profilácticas y clínicas con el resultado experimental que aquí habéis tenido la benevolencia de escuchar.

●

Academia Nacional de Medicina

Convocatoria para el Concurso de 1939

De conformidad con lo prescrito por el artículo 46 del reglamento de la Academia Nacional de Medicina, se convoca por medio de la presente a las personas que deseen contribuir al estudio de los siguientes asuntos que la Corporación ha señalado para el concurso del presente año.

I.—PRECANCER.

II.—ESTUDIO DE LA ATENCION MEDICA Y SANITARIA EN EL MEDIO RURAL MEXICANO. MEDIOS ADECUADOS PARA RESOLVER, HASTA DONDE ES POSIBLE, LA SITUACION ACTUAL.

Las bases del concurso son las que señala el artículo 47 del reglamento y se transcriben a continuación:

"I.—Las memorias relativas deberán remitirse al Secretario Perpetuo de la Academia antes del 1o. de octubre de cada año, escritas en español y a máquina, sin firma y acompañadas de un pliego cerrado que contenga el nombre del autor y en cuya cubierta se vea repetido el lema o contraseña que encabeza la memoria (*).

(*) Por resolución especial de la Academia, el plazo de admisión de los trabajos termina el 30 de noviembre de 1939.—Las memorias deberán remitirse por **DUPLICADO**.