

## H A N S   Z I N S S E R EN EL XXV ANIVERSARIO DE LA VACUNA CONTRA EL TIFO \*

DR. MAXIMILIANO RUIZ CASTAÑEDA  
Académico de número

---

**H**ACE VEINTICINCO AÑOS la sola mención de tifo significaba para nuestro país una larga historia de sufrimientos con pérdida de incontable número de vidas y en el resto del mundo evocaba el espectro de la guerra, de la que el tifo era compañero inseparable.

Nada extraño es, pues, que los médicos mexicanos consideraran el problema del tifo como el de más urgente resolución y que nuestro país fuese centro de interés para numerosos investigadores de esta infección. Entre éstos resaltan figuras de relieve internacional a quienes se debe la orientación en el camino definitivo para aclarar los capítulos oscuros en el estudio del tifo. Herman Mooser acuñó la designación de "tifo americano" que por diversas razones cambió a la designación de "tifo mexicano", ambas basadas en ciertas diferencias, notadas en la evolución de nuestro tifo en animales de laboratorio, con lo observado por Nicolle y la mayoría de los que estudiaron el tifo europeo. Mooser vió por primera vez en el tifo experimental gérmenes semejantes a los observados por Da Rocha Lima y Wolbach en el piojo y su descubrimiento fue la base de una rápida secuencia de trabajos que permitieron obtener rickettsias en cantidades suficientes para inten-

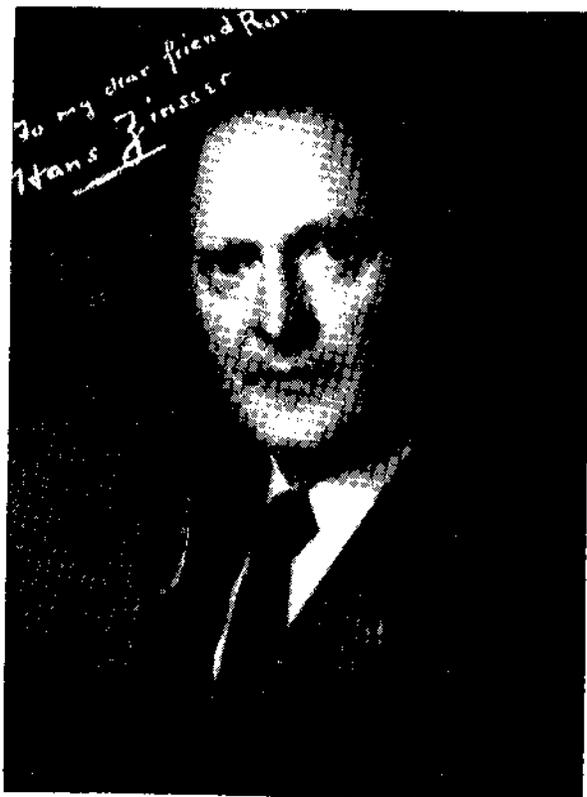
---

\* Leído el 30 de mayo de 1956.

tar ensayos inmunológicos y de protección activa contra la enfermedad. En estos descubrimientos se hace notable la heroica figura de Hans Zinsser tratando de neutralizar la amenaza del tifo en una nueva guerra que, ya desde 1930, se vislumbraba en la turbia política internacional. No fue Zinsser un recién llegado en el campo del tifo como podría suponerse al considerar que sus estudios se orientaron francamente a partir de los trabajos de Mooser. Hizo sus primeras observaciones en 1915 cuando fue a Servia como miembro de la Comisión Sanitaria de la Cruz Roja Americana. En este primer contacto con el tifo, Zinsser vio el problema en su forma de tragedia masiva, lo que le dio oportunidad de acumular informes concernientes a la clínica y patología de la enfermedad, logrando en poco tiempo lo que no hubiera sido posible aún en estudios organizados en países endémicos. Sin embargo, de acuerdo con su propia expresión, los estudios científicos se dificultaron no por falta de oportunidad ni equipo, sino más bien por el hecho de que las investigaciones sobre esta infección estaban sumergidas en una mezcla de incertidumbres que debían eliminarse antes de poder estar en condiciones de ponerse en camino directo para descubrir la verdadera causa del mal, pues entre tanta contribución disponible entonces, no había microorganismo patógeno o saprofito que no hubiera sido considerado como posible agente etiológico del tifo. Sin embargo, no fue sino en los últimos diez años de su vida cuando se le presentó la oportunidad de dedicar toda su energía al estudio del tifo siendo en 1929 cuando recibió de Mooser la cepa de tifo mexicano que habría de causarle una infección que estuvo a punto de costarle la vida.

DE los trabajos realizados hasta 1915, aparte de interesantes descripciones clínicas y patológicas resaltaban hechos de importancia fundamental, siendo los más salientes el descubrimiento realizado por Nicolle sobre el mecanismo de transmisión del tifo cuyo conocimiento fue providencial, pues sirvió de base para controlar la infección en los ejércitos que combatieron durante la primera guerra mundial. Con este conocimiento, Ricketts y Wilder enfocaron sus investigaciones hacia la búsqueda del agente causal con resultados que mostraron la presencia de numerosos corpúsculos bacteriformes en el intestino del piojo. Este descubrimiento fue brillantemente objetado por Brumpt con un balance negativo, ya que ni Ricketts presentó pruebas de que sus corpúsculos eran específicos, ni Brumpt aclaró la verdadera situación de los corpúsculos observados en piojos no infectados.

En esto transcurren cinco años de incertidumbre hasta que Da Rocha Lima confirmó que en el piojo infectado hay un parasitismo abundante,



HANS ZINSSER  
1878 - 1940

pero de posición perfectamente definida, ya que en el piojo infectado el germen era intracelular y en los informes de Brumpt los corpúsculos eran extracelulares. Da Rocha Lima tuvo la generosidad de honrar la memoria de Ricketts dando su nombre al nuevo género microbiano y el de su colaborador Prowazek para designar la especie causante del tifo. Sin embargo, el ambiente científico era ya poco receptivo a esta rectificación, quedando la etiología del tifo en la incertidumbre durante los siguientes quince años. Los investigadores formaron tres grupos: uno encabezado por Nicolle quien favorecía la idea de un virus filtrable; otro, que tomó en serio el papel etiológico de la *rickettsia prowazeki*, y el tercero que jugaba con toda suerte de bacterias y protozoarios accidentalmente aislados de enfermos tíficos. De los más conocidos hubo un Gram positivo que llevó el nombre de Plotz y el *Proteus* X-19 cuyo significado quedó en el misterio durante 20 años. Fue en la búsqueda de relaciones etiológicas de un *Proteus* aislado de un caso de tifo como Weil y Felix encontraron el fenómeno que les dio fama universal, pues sin que este germen tuviera intervención alguna en la enfermedad, mostraba sensibilidad extraordinaria a la acción del suero proveniente de enfermos tíficos. La reacción que lleva ambos nombres demostró tal especificidad que a partir de su publicación ha constituido el recurso serológico más útil en el diagnóstico no sólo del tifo, sino de otras rickettsias. Aún en épocas no remotas, se creía, por autoridades de primer orden, que las relaciones entre el *Proteus* X-19 y el tifo no eran puramente accidentales, sino que tal vez este germen fuese una fase del ciclo de vida del agente del tifo; ideas que pasaron al olvido cuando pudimos explicar en qué radican tales relaciones.

Otro de los descubrimientos fundamentales en el estudio del tifo fue la transmisión de la enfermedad a los animales pequeños de laboratorio, con lo que se incrementaron investigaciones sobre etiología, inmunología e histopatología, estos últimos desarrollados tanto en animales como en el hombre por Spielmeyer en 1919 y Wolbach y colaboradores en 1922. Wolbach reveló que la lesión tífica ocurre alrededor de los vasos de pequeño calibre y que las rickettsias pueden encontrarse en el endotelio vascular.

Durante los años de 1926 a 1929 aparecieron las contribuciones de Mooser revelando la presencia de rickettsias en la túnica vaginal del cuy y las interesantes disertaciones epidemiológicas de Maxcy, que allanaron el camino para las investigaciones de Zinsser y su grupo con las que, puede decirse, quedó desenmarañado el oscuro problema etiológico, se aclaró mucho la inmunología del tifo y se descubrió el agente de la infección en el cerebro de ratas capturadas en México. Con estos descubrimientos quedó

establecida la dualidad etiológica del tifo, lo que tuvo impresionantes aplicaciones durante la segunda guerra mundial.

Zinsser inició sus investigaciones en 1929. En 1930, Zinsser y Castañeda lograron perfeccionar métodos de observación directa de rickettsias y, como lo hizo Mooser, cultivaron la *rickettsia mooseri* (murina) en piojos humanos revelando la posibilidad de que este ectoparásito pudiera ocasionar epidemias interhumanas. Cultivando rickettsias en cantidad suficiente para purificarlas mediante lavados repetidos, para eliminar la posibilidad de que hubiera algún virus contaminante, estos autores presentaron la primera demostración directa de que la rickettsia, y solamente ésta, era la causa de la infección tifosa. Estos trabajos derribaron los últimos reductos de la oposición a los conceptos esbozados en 1910 por Ricketts y confirmados en 1916 por Da Rocha Lima. En ese mismo año demostraron que otros ectoparásitos, además del piojo, pueden ser infectados por rickettsias, confirmando la sospecha de Maxcy sobre la dualidad o pluralidad de transmisión del tifo. Los primeros ensayos de producción de rickettsias en animales de laboratorio o "in vitro", mediante cultivos de tejidos, suministraban apenas lo indispensable para verlas en frotis o al campo oscuro. Luego, mediante diversos artificios, se consiguió provocar una infección peritoneal masiva en ratas, ratones y cuyes, con lo que la producción de antígeno aumentó considerablemente hasta lograr suspensiones de rickettsias en cantidad suficiente para llevar a cabo pruebas serológicas y vacunación experimental contra el tifo. Desde las primeras observaciones se tuvo la impresión de que había diferencias serológicas entre el tifo europeo y el mexicano y, sin embargo, pudo demostrarse inmunidad cruzada vacunando cuyes con vacuna mexicana contra infección por tifo europeo. Estos primeros ensayos fueron confirmados en 1931 produciendo la primera vacuna práctica de posibilidades en lo que se refiere a su manufactura en gran escala. El método consistía en someter ratas a irradiación por rayos X, previamente a la inoculación con tifo mexicano. Los primeros ensayos de aplicación al hombre se hicieron en México, donde Varela y Parada Gay produjeron vacuna en cantidades apreciables. Varela y Parada Gay, a sugestión de Mooser, lograron producir vacuna inyectando en el peritoneo sangre normal de cuyes. Dadas las diferencias observadas en la infección experimental y las reveladas en pruebas de aglutinación cruzada era de esperarse que la vacuna hecha con la *rickettsia mooseri* sería menos efectiva contra el tifo europeo que contra el mexicano, como lo demostraron Mooser y Sparrow con el tifo tunecino. Sin embargo, Varela y colaboradores notaron que las vacunas ricas en rickettsias preparadas por Zinsser y Castañeda suministraban protección franca contra el tifo de Túnez. Era pues cuestión cuantitativa la

PRIMERA  
REUNION  
INTERAMERICANA  
DE DEBATE  
MEXICO D.F.  
1945

que habría que tomar en cuenta en trabajos de inmunización, hasta tanto pudiera prepararse vacuna homóloga.

Da Rocha Lima, en 1916, había observado que la inyección de piojos infectados, previamente tratados con fenol, estimulaba cierto grado de resistencia a la infección experimental. Weigl, en 1930, perfeccionó la técnica de cultivo de rickettsias en piojos, inoculándolos por vía rectal con material proveniente de piojos infectados naturalmente. Los intestinos de 100 a 300 piojos eran emulsionados en salina fenolada y este material fue empleado para vacunación experimental y aún para pruebas de aglutinación. Por supuesto que, para fines prácticos, este método era impracticable a pesar de haberse demostrado que la vacuna de piojos tenía mayor potencia contra el tifo europeo que la vacuna preparada con la *rickettsia mooseri*.

En 1931, Zinsser visitó México y, en colaboración con Mooser y Castañeda, logró demostrar la existencia de virus tifooso en el cerebro de las últimas ratas alexandrinas que pudieron capturarse en una vieja prisión de la ciudad. Con Mooser y Castañeda consiguió observar la evolución del tifo en pulgas y demostrar su transmisión de rata a rata, por intermedio del piojo de rata.

En 1932-1934, utilizando cantidades relativamente considerables de rickettsias murinas, Zinsser y Castañeda lograron producir sueros superinmunes mediante los cuales demostraron la posibilidad de provocar inmunidad pasiva y preparar suero concentrado para uso en la terapia del tifo, cosa que fue lograda en México con observaciones alentadores, tanto por los autores como por otros investigadores mexicanos. Otras de las aplicaciones más importantes del cultivo de rickettsias en el peritoneo de ratas fué, entre otras observaciones, el desarrollo por Castañeda de métodos serológicos para investigar la presencia de precipitinas, opsoninas y de anticuerpos capaces de fijar en complemento con rickettsias; métodos perfeccionados años más tarde por Bengston y Plotz y que sirven para diferenciar el tipo antigénico del tifo.

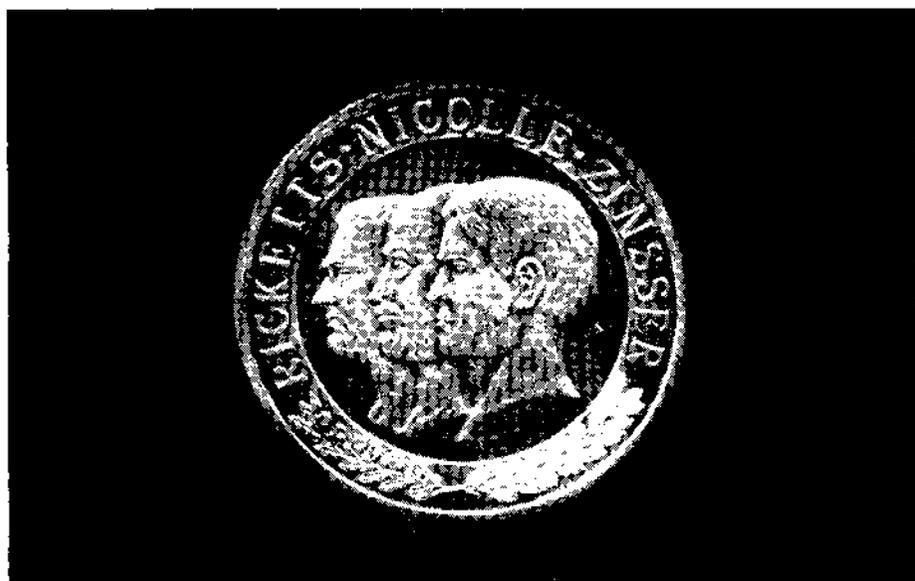
Durante los años que precedieron a la segunda guerra mundial se tuvo la creencia de que, de llegar el caso, la vacuna murina sería suficiente para afrontar una situación de emergencia ya que diversos experimentadores —entre quienes figuraron en lugar prominente el Dr. Felix y Veintemillas, de Bolivia— habían aceptado la utilidad práctica de la vacuna disponible. Sin embargo, el mismo Zinsser recomendó se hicieran esfuerzos para producir vacuna homóloga que sería, sin duda, de mayor utilidad en caso de una guerra que ya se vislumbraba en el horizonte internacional. Las dificultades técnicas que había que resolver eran enormes y de seguir adoptando la vacuna murina habría que centuplicar su rendimiento. Dos

trabajadores abordaron el problema simultáneamente. Cox, en los Estados Unidos, inoculó con éxito huevos embrionados que produjeron vacunas clásicas de poder suficiente para suministrar, si no inmunidad completa, suficiente protección para disminuir el peligro de muerte. Durante años la vacuna consistió en emulsiones impuras de material vitelino con pequeñas proporciones de rickettsias. Sin embargo, fue un elemento de incalculable valor profiláctico para los ejércitos americanos cuando éstos invadieron el Africa e Italia fuertemente infectados de tifo. Castañeda, en México, desarrolló un método nuevo de cultivo de rickettsias mediante la inoculación masiva al pulmón de ratas y ratones. La vacuna murina llegó a tener un contenido de rickettsias cuyo límite era lo más que pudiera tolerar el hombre. Vacunas murinas conteniendo 20,000 millones de rickettsias fueron suficientemente activas para proteger al hombre contra el tifo experimental de tipo europeo según informó Veintemillas, y las mismas probaron, con Montoya, igual efectividad cuando se les sometió a prueba comparada con vacuna de Cox.

Así pues, para 1938 había llegado a ser resuelto técnicamente el cultivo por uno u otro método de material suficiente para atender necesidades provocadas por la segunda guerra mundial. El método de Castañeda dio resultados poco satisfactorios con rickettsias clásicas, por lo que de momento fue relegado a segundo término; pero Durand, Giroud, Sparrow y otros autores europeos, empleando ese método, lograron preparar vacuna en ratones, conejos y otros animales, con las que afrontaron con éxito la necesidad de vacunas suficientemente activas para proteger al hombre.

En México se adoptó desde 1939 la vacuna clásica, preparada en pulmón de ratones; pero no fue sino hasta 1942 cuando se logró obtener preparados de pureza aceptable para ser empleados en el hombre. Sin embargo, fue necesario incorporar esta vacuna a la vacuna murina en una fórmula bivalente de mayor poder experimental pero más tóxica, por lo que hubo que reducir las dosis hasta hacerlas tolerables al hombre. Con esto, se ganó en especificidad pero se perdió en potencia, como lo revelaron trabajos de aplicación realizados, durante un brote epidémico de tifo, por un grupo de epidemiólogos encabezados por el Dr. Ortiz Mariotte (1942).

La vacuna bivalente fue perfeccionada aumentando su contenido en rickettsias clásicas hasta alcanzar un tercio del contenido total. La vacuna resultante, aplicada en dosis suficientes, sirvió para prevenir contra el riesgo de infección.



LA historia del tifo tuvo un desenlace dramático con la aparición de insecticidas de extraña selectividad para los ectoparásitos que más daño han ocasionado al hombre, y poco más tarde con el surgimiento de una nueva era en la quimioterapia de las infecciones. Estos acontecimientos ocurrieron durante un momento crítico en la historia de las calamidades provocadas por el hombre supercivilizado, neutralizando para siempre la posibilidad de que el tifo vuelva a constituir el tremendo azote que aún en tiempos recientes era aliado de la guerra. Pero los grandes descubrimientos son a veces accidentes fortuitos que tal vez no hubieran ocurrido sin la conjunción de múltiples factores en un momento oportuno. Si tal no hubiese ocurrido, el tifo habría desolado los pueblos sometidos al tremendo impacto de la guerra total, la que, a pesar de todos los recursos disponibles, la infección apareció en casi todos los sectores del conflicto. Es indudable que los ejércitos que recibieron el beneficio de la vacunación debieron a ésta la notable inmunidad de que disfrutaron cruzando zonas infectadas, y es indudable también que las vacunas sirvieron de brillante eslabón entre la era biológica y la química en la lucha contra el tifo.

Hoy, por fortuna, el viejo monstruo ha sido relegado al grupo de enfermedades vencidas por el ingenio humano. Cada etapa de su historia va marcada unas veces por un sepulcro glorioso, otras por la estela brillante de figuras legendarias como la de Nicolle, y entre los últimos paladines de la lucha resulta impresionante la figura de Hans Zinsser, de cuyo ingenio versátil surgían múltiples recursos que abrían brechas no exploradas para llegar a todas las metas. Su labor principal fue la de glosar los trabajos del pasado, seleccionando puntos de partida para definir la posición precisa de cada tipo de rickettsia; dando al grupo del tifo su posición exacta, tanto serológica como biológica; descubriendo un eslabón oculto en la historia natural del tifo que nadie había sospechado: la verdadera significación de la enfermedad de Brill; postulando la hipótesis de que esta forma de tifo es responsable de los largos períodos interepidémicos y la reaparición de la infección en condiciones de abatimiento en la defensa del hombre contra sus enemigos naturales.

Fue pena muy grande para los contemporáneos de Hans Zinsser que este gran hombre hubiera caído prematuramente, pues su brillante actuación merecía haber visto cumplido su anhelo de ver vencido al tifo, ese temible enemigo del hombre.

El tifo pasó a la historia, pero su trágico recuerdo estará para siempre asociado al nombre de quien dedicó su esfuerzo a conquistarlo. Hoy hace 25 años que fue anunciada al mundo la nueva de que podía protegerse al

hombre contra el tifo. Fue para mí un privilegio haber contribuido con mi pequeño esfuerzo en tal labor y es también motivo de honda satisfacción que se me haya otorgado esta oportunidad para recordar con gratitud y admiración al hombre de ciencia y al maestro de quien tanta inspiración recibimos los bacteriólogos mexicanos.

#### RESUMEN:

Se hace una reseña de los estudios seguidos en México sobre el tifo desde hace 25 años: cómo fué hecha por Nicolle la diferenciación del tifo mexicano con el europeo. Los trabajos de Mooser permitieron obtener rickettsias suficientes para poder hacer ensayos inmunológicos y protección activa contra la enfermedad. En estos estudios aparece la figura de Hans Zinsser tratando de neutralizar la amenaza del tifo en una nueva guerra que ya se vislumbraba en 1930. Aunque ya antes en Servia había palpado lo terrible de la enfermedad, fue a raíz de los trabajos de Mooser cuando orientó francamente sus investigaciones, recibiendo en 1929 la cepa que le entregara Mooser y que lo contagiara, estando a punto de perder la vida. Ya anteriormente los trabajos de Ricketts y de Da Rocha Lima habían comenzado el camino, y en la búsqueda del germen específico se descubrió el *Proteus X-19* que sirvió a Weil y Felix para encontrar el fenómeno que les dio fama universal; la reacción que lleva su nombre es de tal modo específica que ha constituido el recurso serológico más útil para el diagnóstico, no sólo del tifo sino de otras rickettsiasis. En 1929 Zinsser y Castañeda lograron perfeccionar métodos para la observación directa de las rickettsias y demostraron que éstas eran las únicas responsables de la infección tifosa. Después se consiguió provocar una infección peritoneal masiva en ratas, ratones y cuyes, y prepararse un antígeno y, posteriormente, una vacuna. Zinsser, Mooser y Castañeda lograron observar la evolución del tifo en pulgas y demostrar su transmisión de rata a rata por intermedio del piojo de la rata. En 1932-34 lograron Zinsser y Castañeda preparar sueros superinmunes.

En 1942 se logró obtener una vacuna de pureza aceptable para ser empleada en el hombre. Sin embargo, fue necesario incorporar a ésta la vacuna murina en una fórmula bivalente que fue perfeccionada posteriormente.

La aparición de insecticidas potentes y la nueva era de la quimioterapia han relegado al tifo a las enfermedades vencidas por el hombre; es una enfermedad que pasó a la historia, pero su trágico recuerdo estará siempre asociado al hombre que dedicó su esfuerzo a conquistarlo: Hans Zinsser.

#### SUMMARY:

A review of typhus investigations performed in Mexico covering a 25 year period are presented; such as, the studies of Nicolle who differentiated between Mexican typhus and European typhus. The investigations of Mooser make it possible to obtain a sufficient quantity of rickettsias so that immunological studies and active protection against the disease can be carried out. Prior to the First World War the figure of Hans Zinsser comes to light with his investigations on typhus. Though back in Servia he had come to know the dreadfulness of the disease, it was not until the investigations of Mooser that he orientated his investigations; from Mooser he received a strain of typhus from which he infected himself and almost lost his life. While looking for the specific microorganism, Ricketts and Da Rocha Lima discover the proteus X-19, which served as a basis for the Weil-Felix reaction and gave to these two men (Weil and Felix) universal fame. This reaction has become the most useful serological test for typhus as well as for other rickettsias. In 1929, Zinsser and Castañeda perfect the methods of direct observation of the rickettsias and demons-

trate that these are the specific cause of typhus. Later they produce a massive peritoneal infection in rats, mice, and guinea pigs; by these means, producing first a antigen and latter a vaccine. Zinsser, Mooser and Castañeda observe the evolution of typhus in the flea and demonstrate its transmission from rat to rat by means of the rat louse. During the years of 1932 to 1934, Zinsser and Castañeda prepare hyper-immune serum. In 1942, an acceptable vaccine was prepared, although posteriorly it was necessary to incorporate a bivalente murine vaccine.

The introduction of potent insecticides and newer antibiotics have transformed typhus into a disease of the past; yet its tragic history and final conquest will always recall to mind the name of Hans Zinsser.

### AFORISMOS DE HIPOCRATES

*II-2. Cuando el sueño pone fin al delirio, es buena señal.*

*V-9. En la mayoría de los casos, la consunción se presenta entre los 18 y los 35 años.*

*V-6. Los que son atacados por el tétanos, o mueren a los 4 días, o se alivian, si superan este lapso de tiempo.*

*VI-38. Es preferible no prescribir un tratamiento en el caso de un cáncer latente; el tratamiento apresura la muerte; omitir el tratamiento es prolongar la vida.*

*s/n. La apoplejía es más común entre los 40 y los 60 años.*

*s/n. Lاسitud y cansancio sin causa, es indicio de enfermedad.*