

# POSIBILIDADES ACTUALES Y FUTURAS DE INMUNIZACION CONTRA EL TIFUS<sup>1</sup>

Dr. Charles L. Wisseman, Jr.<sup>2</sup>

*Siendo los reservorios humanos todavía grandes, siempre existe la posibilidad de que se creen de nuevo condiciones apropiadas a la propagación del tifus. Por lo tanto, hasta que se logre su erradicación, las vacunas y otras medidas de control del tifus seguirán teniendo razón de ser.*

Siempre que se incluyen los términos "actual" y "futuro" en el título de un trabajo, se quiere ver en ello cierta capacidad profética por parte del autor, suposición que es a todas luces engañosa, especialmente cuando se refiere al intento de pronosticar el curso de los acontecimientos humanos. La historia del tifus epidémico, y la consiguiente necesidad de vacunas, se relacionan muy de cerca con los problemas de la humanidad. No obstante, es posible alcanzar cierta perspectiva estudiando, en primer lugar, las tendencias recientes del tifus exantemático o tifus epidémico transmitido por piojos.

## Situación actual

Los últimos brotes importantes de esa enfermedad ocurrieron durante la Segunda Guerra Mundial e inmediatamente después de esta. A partir de entonces, su incidencia notificada, en las partes del mundo de que tenemos conocimiento, ha ido disminuyendo hasta quedar reducida en la actualidad a

unos focos endémicos relativamente escasos. Es muy probable que la elevación del nivel de vida, con el mejoramiento de la higiene personal y la mayor disponibilidad general de insecticidas eficaces de uso personal, haya contribuido en alto grado a la referida disminución.

El tifus es una enfermedad que desaparecerá naturalmente a medida que aumente el nivel de vida y que se elimine el piojo vector. Si se logra evitar la transmisión activa, cabría esperar que la amenaza del tifus desapareciera dentro de una generación o dos, cuando los reservorios humanos existentes hayan llegado al término natural de su vida.

Sin embargo, los reservorios humanos, incluso en los lugares casi enteramente libres de piojos en la actualidad, son todavía muy grandes y el tifus podría resurgir y plantear de nuevo un problema patológico importante. Las adversidades económicas, el hambre, las guerras y los disturbios populares han quebrantado notablemente la vida de innumerables personas, creando el terreno abonado para el tifus. A pesar de la actual disminución de casos, la historia de los hechos humanos indica que el progreso puede ser irregular, con posibles reveses importantes de vez en cuando. Por tanto, hasta que el tifus haya sido definitivamente erradicado de la tierra, existe la posibilidad de que vuelvan a establecerse condiciones favorables a su propagación. Así, pues, las vacunas y otras medidas de control del tifus

<sup>1</sup> Trabajo presentado en la Primera Conferencia Internacional sobre Vacunas contra las Enfermedades Producidas en el Hombre por Virus y Rickettsias, organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y celebrada en Washington, D.C., del 7 al 11 noviembre de 1966.

El texto original en inglés se ha incluido en la colección de trabajos de la Conferencia, titulada *Vaccines against Viral and Rickettsial Diseases* (Publicación Científica de la OPS 147, págs. 523-527, 1967).

<sup>2</sup> Profesor y Jefe del Departamento de Microbiología, Escuela de Medicina de la Universidad de Maryland, Baltimore, Md., E.U.A.; y Director de la Comisión de Rickettsiosis, Junta Epidemiológica de las Fuerzas Armadas de E.U.A.

están justificadas y seguirán estándolo por lo menos durante un futuro inmediato.

### Medidas de control

De ocurrir hoy un brote de tifus, es muy probable que se recurriera principalmente al control de vectores mediante la aplicación de insecticidas apropiados, si esta medida fuera viable desde el punto de vista operativo. La resistencia de los piojos a los insecticidas ha quedado demostrada (1) y, desde luego, es causa de gran preocupación.

Aún queda mucho por aprender acerca de la biología del tifus. Necesitamos conocer con cierta exactitud en qué lugares continúa todavía la transmisión activa. Como se ha demostrado que el hombre constituye el principal reservorio interepidémico (2), nos importa saber el alcance, la naturaleza y la distribución de las poblaciones que todavía constituyen posibles fuentes de infección, así como los factores causantes de recrudescencia y la forma de evitar esta, su frecuencia, etc. En uno de los estudios efectuados (3) se indica que la recrudescencia serológica es mucho más frecuente de lo que se había sospechado. Consecuentemente, en la actualidad se está llevando a cabo en Israel otro estudio encaminado a determinarla cuantitativamente (4). Se ignora si el estímulo causado por una vacuna puede reducir la incidencia de la infección recrudesciente. Además, la reciente indicación de la posible existencia de reservorios de infección extrahumanos (5) justifica la evaluación crítica.

En las circunstancias actuales, la función de la vacuna antitífica queda claramente determinada. Se limita a los casos en los que no se puede confiar en el control del vector, casos que se dan cuando se trata de:

1. Personal médico y de laboratorio que se encarga de cuidar enfermos de tifus y que efectúa trabajos relativos al microorganismo causante.
2. Personas que viajan a los puntos donde todavía existe el tifus.
3. Personal de establecimientos militares.

4. Circunstancias en las que, en vez de un control totalmente eficaz del vector, se procura inmunizar el sector susceptible de la población y, consiguientemente, reducir la propagación de la infección, como componentes de los programas de erradicación del tifus.

Hasta la fecha, han sido objeto de consideración dos clases generales de vacuna antitífica: 1) las vacunas de virus muertos y 2) las vacunas de virus vivos atenuados. Diversos autores (6-8) han estudiado a fondo los antecedentes históricos de las vacunas antitíficas, de modo que en el presente trabajo se tratará sólo de las vacunas actualmente en uso o en fase de preparación.

### Vacunas de virus muertos

Las vacunas elaboradas con *Rickettsia prowazeki* cultivada en saco vitelino de embrión de pollo vivo, muerta por medio de formalina y extraída con éter etílico, se utilizan actualmente, al parecer, con carácter casi universal. Esta vacuna fue elaborada en condiciones de gran apremio y emergencia durante la Segunda Guerra Mundial. Los métodos de producción, pruebas de inocuidad y evaluación de actividad no han cambiado mucho desde entonces. Y no porque representen los mejores requisitos mínimos posibles, sino porque desde entonces no ha habido, con respecto al tifus, un gran sentido de urgencia que apremiara su mejoramiento. Por más de dos décadas nos hemos mantenido a la expectativa, produciendo y utilizando vacunas antitíficas cuyo nivel de eficacia apenas hemos tenido ocasión de demostrar como, en general, se exige hoy de las vacunas nuevas. Ya es hora de evaluar de nuevo algunos de los fundamentos en que se basan estas vacunas, de cerciorarnos de su eficacia.

Las pruebas de eficacia de la vacuna antitífica de virus muertos de tipo Cox son muy escasas. Dependen de verificaciones epidemiológicas esencialmente no cuantitativas, procedentes del período de la Segunda Gue-

rra Mundial (9-14), y de estudios directos de confrontación sumamente limitados. En lo esencial, estos estudios epidemiológicos pueden resumirse en la forma siguiente:

1. No se dispone de datos cuantitativos satisfactorios que indiquen si la incidencia del tifus ha disminuido o no significativamente a consecuencia de la inmunización con la vacuna de virus muertos.

2. No obstante, la gravedad de la enfermedad en las personas vacunadas parece haber disminuido hasta el punto de que la mortalidad ha sido insignificante.

3. El número de rickettsias en los piojos que se alimentaban en el cuerpo de sujetos vacunados y enfermos de tifus epidémico, fue notablemente escaso, lo cual constituye un hecho de cierta importancia epidemiológica.

Los resultados de los estudios de confrontación indican que: 1) la inmunización primaria modifica la gravedad de la enfermedad; 2) la inmunización primaria seguida de una dosis de refuerzo ofrece protección considerable contra la infección tífica. Se ha demostrado que este efecto protector continuaba a los 23 meses después de administrada la dosis de refuerzo.

Así pues, si bien las escasas pruebas existentes indican cierto efecto protector, los datos no ofrecen, desde el punto de vista cuantitativo, la seguridad de protección que se desearía en el caso de un ataque importante de tifus.

No sólo se carece de la debida información acerca de la capacidad protectora de la vacuna, sino que faltan asimismo los medios apropiados para comprobar su actividad. Se han indicado o utilizado diversos métodos empíricos que se fundan en las siguientes características de la vacuna:

1. La capacidad de proteger a los cobayos contra la infección experimental (15-16), base del método que probablemente es el más seguro en el terreno teórico.

2. La capacidad de producir anticuerpos neutralizantes de las toxinas en los cobayos,

base del método aplicado actualmente en los Estados Unidos (17).

3. La capacidad de proteger a los ratones contra las dosis tóxicas de prueba (18).

4. El contenido de antígeno de fijación del complemento de la vacuna (19).

Por diversas razones, ninguno de estos métodos puede considerarse enteramente satisfactorio, ni posee el grado de exactitud, posibilidad de reproducción, o correlación con capacidad protectora conocida, que fueran de desear. La razón principal de semejante estado de cosas es la falta de información fundamental en materia de inmunidad antitífica. Si bien, en lo que respecta al tifus, se han evaluado varias clases de anticuerpos, ninguno ha sido identificado claramente como factor que confiere protección contra la enfermedad, ni se ha estudiado en grado razonable la posible participación de la inmunidad celular. Por lo tanto, no se poseen, en realidad, medios de laboratorio fidedignos para determinar el verdadero estado de inmunidad de un determinado individuo. Sólo la resistencia a la dosis de prueba puede aceptarse como índice seguro, de acuerdo con el estado actual de los conocimientos.

Igualmente, se poseen tan sólo nociones superficiales de la estructura antigénica de *R. prowazeki*. Con los métodos inmunológicos existentes en la actualidad no se ha llevado a cabo análisis antigénico alguno realmente completo y se ignora qué antígeno o antígenos son los que producen inmunidad en el hombre. En consecuencia, se carece de medios para medir directamente en el laboratorio el contenido de antígeno protector de una vacuna.

Así, pues, es una situación intolerable desde el punto de vista del control biológico moderno. Esto significa que las vacunas antitíficas deben continuar elaborándose mediante los mismos métodos empíricos antiguos con escasas posibilidades de innovación o mejoramiento, por temor a que la desviación del método establecido pueda traducirse, debido a causas desconocidas, en

pérdida de la actividad que, según se sabe, existe. Ello indica claramente que, para remediar las actuales deficiencias, ha de llevarse a cabo una nueva labor coordinada de investigación sobre la inmunología básica del tifus. No obstante, se han efectuado algunos estudios exploratorios para preparar una vacuna antitífica parcialmente purificada, concentrada y liofilizada (20), con la esperanza de obtener un producto que conserve su actividad inmunizadora durante períodos prolongados de almacenamiento.

### Inmunización con vacunas de virus muertos

Solamente se dispone de información limitada acerca de los programas de inmunización más eficaces con las actuales vacunas de virus muertos. Se sabe que los anticuerpos se desarrollan con cierta lentitud después de la inmunización primaria y, si se acepta el resultado del análisis epidemiológico de los datos correspondientes a la Segunda Guerra Mundial, existe la indicación de que dos dosis de vacuna, administradas 3 o más semanas antes del comienzo de la enfermedad, modifica el curso de la infección. Asimismo se sabe que una verdadera reacción secundaria, o de dosis de refuerzo, no se produce a menos que haya transcurrido un período de tiempo apreciable desde la aplicación de la dosis primaria, es decir, unos 6 meses para que la reacción alcance su ápice. Los limitados estudios acerca de la reacción provocada, notificados por Fox *et al.* (21), indican que la inmunidad, evaluada en función de la resistencia a la enfermedad, es superior después de una dosis de refuerzo. Finalmente, se ha demostrado que las personas que han recibido una serie de la inmunización reaccionarán rápidamente, con una respuesta de anticuerpos, a una inmunización secundaria hasta por un período de 5 a 8 años a partir de la primera (22, 23). Con la escasa información disponible, cabe prever tres clases de situaciones, cada una de ellas diferente en cuanto al régimen de administración de la vacuna de virus muer-

tos, necesario para conseguir un efecto óptimo:

1. Preparación de una población determinada para que, si surge la necesidad en el futuro, responda con una rápida adquisición de inmunidad. En este caso, una sola dosis orientadora de una vacuna activa quizá baste, como se ha demostrado en los estudios en colaboración (inéditos) realizados en los Estados Unidos por los Institutos Nacionales de Salud y la Marina, bajo el patrocinio de la Comisión de Rickettsiosis. La duración definitiva de la capacidad de conferir una reacción secundaria y rápida a una dosis de refuerzo subsiguiente no ha sido establecida, pero, por deducción, puede esperarse que sea de varios años.

2. Desarrollo rápido de algún grado de inmunidad eficaz, como pudiera requerirse ante la perspectiva de un brote creciente. En este caso, dos o tres dosis de una vacuna activa, administradas a intervalos de 7 a 10 días, según suele recomendarse, pueden dar resultados parcialmente eficaces al comienzo. Se carece, sin embargo, de información precisa acerca del régimen óptimo.

3. Desarrollo y mantenimiento de un alto grado de inmunidad por un período prolongado. Esto sería conveniente para las personas que se encuentran expuestas en forma intermitente al riesgo de la infección, como trabajadores de laboratorio o personas que estén en zonas endémicas. Sobre la base de los datos disponibles, podría practicarse la vacunación primaria con una o dos dosis, seguida de una dosis de refuerzo a los seis meses. No se dispone de información acerca de la frecuencia con que deben administrarse las dosis subsiguientes de refuerzo para mantener efectiva la inmunidad. Con fundamento puramente arbitrario, se ha recomendado repetir la dosis en cualquier momento comprendido entre los tres y doce meses posteriores, según la urgencia del caso.

Por lo tanto, si bien es posible dar una idea de los usos apropiados de las vacunas antitíficas de virus muertos, según las necesi-

dades de situaciones distintas, en cada caso se carece de datos suficientes para inspirar un grado elevado de confianza, lo que indica la necesidad de estudios ulteriores bien planeados.

La existencia de una quimioterapia eficaz ha compensado hasta cierto punto la urgencia de elaborar mejores vacunas antitíficas de virus muertos. Así pues, en las zonas en que se dispone de asistencia médica, los casos esporádicos de tifus pueden tratarse debidamente con antibióticos, sin riesgo excesivo de defunciones. En tales circunstancias, ya no representa un gran triunfo la simple disminución de la gravedad de la enfermedad mediante la vacunación previa. Sin embargo, el tifus sigue ocurriendo en zonas en que no se dispone de asistencia médica, y en las que la vacuna puede contribuir a reducir la mortalidad y a detener la propagación de la enfermedad mediante la vacunación sistemática como parte de una campaña de control.

#### Vacunas de virus vivos atenuados

La otra clase principal de vacuna es la de virus vivos atenuados. Si bien hace tiempo que se iniciaron estudios exploratorios de estas vacunas (6-8), ninguna de ellas se usa extensamente en la actualidad. Por el momento, la única competidora en esta categoría es la elaborada con la cepa E de *Rickettsia prowazeki*, descrita en primer lugar por Clavero y Pérez Gallardo (24), y estudiada posteriormente en forma muy detallada por Fox y sus colaboradores (21, 25). Todavía ha de considerarse como vacuna experimental que debe ser objeto de trabajos ulteriores, aunque su utilización haya sido experimentada subsiguientemente por otros grupos (26, 27).

El trabajo de Fox y sus colaboradores ha establecido claramente las ventajas de la cepa E de virus vivos atenuados:

- 1) sólo una dosis es precisa;
- 2) la inmunidad es firme;
- 3) la inmunidad se adquiere rápidamente y

los anticuerpos pueden detectarse en un plazo aproximado de dos semanas; y  
4) la inmunidad es duradera. Ha habido quienes han resistido la infección experimental hasta cinco años después de la vacunación.

Algunos autores han expresado preocupación por la posibilidad de reactivación de la virulencia del virus. Sin embargo, no se ha obtenido prueba alguna indicadora de ello. Así, la cepa ha sido sometida a series de pases en huevo, aproximadamente 270 veces, sin que sufriera cambio significativo alguno en sus propiedades. Aún no se ha logrado infectar piojos alimentándolos en sujetos vacunados. Además, la cepa ha sido objeto de diversas series de pases en piojos sin que se produjera alteración alguna en las propiedades de la misma.

La cepa E inmuniza mediante la producción de una infección limitada en el hombre (26). En esto estriban la razón de su superioridad como agente inmunizador y sus mayores defectos, ya que una reducida proporción de sujetos vacunados sufre reacciones de gravedad diversa. Las reacciones son de dos clases:

1. Puede producirse una reacción precoz, local y sistémica dentro de unas 24 horas después de la vacunación y durar de 2 a 3 días. Esta reacción depende de la dosis y es posible eliminarla por entero mediante la administración de una dosis de vacuna suficientemente reducida. Aún no se han efectuado los debidos estudios de titulación para establecer la dosis inmunizadora mínima. En el trabajo de Fox y sus colaboradores (25) se indica que una dosis inferior a  $10^4$  dosis infecciosas de huevo produce respuesta irregular de anticuerpos. En estudios realizados por el autor (26) se señaló que, si bien la reacción de fijación del complemento era irregular a pequeñas dosis, los anticuerpos neutralizadores de toxinas aparecían regularmente con muy poco inóculo, pero no se hicieron observaciones sobre la persistencia de tales anticuerpos. No obs-

tante, sí parece que se puede eliminar la reacción precoz mediante la selección de la dosis debida.

2. Se ha observado una reacción posterior, no relacionada directamente con el volumen de la dosis, en cerca del 12 al 15 por ciento de los sujetos no inmunes que recibieron la vacuna. Se produce de 9 a 18 días después de la vacunación y parece ser una manifestación de la infección debida a la cepa E. Esta reacción posterior o tardía constituye, probablemente, el punto más crítico sobre el que gira la aceptabilidad de la vacuna, por lo que convendría continuar los experimentos para evaluarla aún más. Zdrodowski y sus colaboradores (27) han intentado reducir al mínimo estas reacciones tardías mediante la combinación de antígeno tífico soluble y la cepa E, con el fin de estimular el establecimiento de inmunidad parcial que preceda a las reacciones tardías. Este planteamiento justifica la realización de estudios ulteriores al respecto.

La vacuna elaborada con la cepa E parece ser moderadamente estable una vez liofilizada. Puede administrarse rápidamente a gran número de personas mediante el uso del inyector a presión (26), lo cual hace que la vacuna resulte especialmente adaptable para su aplicación en gran escala en zonas remotas.

Es preciso mencionar una complicación más, así como el remedio correspondiente. Como la mayoría de los productos derivados del huevo, la vacuna de cepa E queda contaminada por el agente Rif. Si bien no se ha obtenido ninguna prueba indicadora de que este virus adventicio de pollo cause efecto adverso alguno en el ser humano, los criterios actuales de control biológico requieren que estos agentes "polizones" sean eliminados de las vacunas que han de administrarse al hombre. En la actualidad, se ha preparado un material de siembra de la cepa E que parece estar libre de tales agentes y, asimismo, se ha producido un lote experimental de vacuna. Se esperan con interés otras prue-

bas de campo con esta nueva vacuna "purificada" de la cepa E.

### Conclusiones

Es evidente que será necesario disponer de vacunas antitíficas por mucho tiempo en el futuro. Las vacunas de virus muertos que están hoy en uso, han de ser objeto de mayor estudio a fin de que los conocimientos relativos a normalización, utilización óptima y eficacia alcancen niveles compatibles con las tendencias modernas en materia de inmunología. La vacuna de virus vivos atenuados de cepa E, que ofrece posibilidades de utilidad, requiere mayor evaluación y desarrollo de los medios de control de las reacciones tardías, ya que constituyen, al parecer, el inconveniente mayor para su aceptación.

### Resumen

En condiciones de estabilidad y con la elevación del nivel de vida, el tifus epidémico podría disminuir espontánea y gradualmente en importancia e incluso cabría esperar que esta enfermedad desapareciera, en teoría, dentro de una o dos generaciones al dejar de existir los reservorios humanos. Sin embargo, mientras no se llegue a ese estado, se debe disponer de medios eficaces para prevenir su propagación. Además, las medidas específicas de control podrían ayudar a circunscribirla a focos endémicos, en aquellos lugares en los que los niveles de vida e higiene hacen todavía propicia su transmisión. El uso de las vacunas antitíficas parece estar indicado, en el presente y el futuro próximo, para aquellas situaciones en las que por una razón u otra no sea completamente posible aplicar las medidas de control del piojo vector.

Entre esas vacunas, la más comúnmente disponible hoy día es la de virus muertos, de tipo Cox, cultivada en embrión de pollo y extraída con éter etílico. Aunque su uso está muy generalizado, existen todavía muchas lagunas importantes: el conocimiento que se posee de su eficacia es incompleto; las prue-

bas sobre su actividad son de carácter empírico y sin relación con la eficacia probada en el hombre; los métodos para medir la inmunidad conferida no son completamente satisfactorios, y no se ha determinado la frecuencia con que se deben administrar las dosis de refuerzo para mantener dicha inmunidad.

En cuanto a las vacunas de virus vivos atenuados, en la actualidad continúan en la

etapa experimental. Aun cuando se ha demostrado su eficacia para prevenir el tifus con mayor amplitud experimental que en el caso de las vacunas de virus muertos, la importancia de las reacciones tardías de las primeras requiere mayor evaluación. Debe indicarse, sin embargo, que el problema de la eliminación de virus extraños en la vacuna de virus vivos atenuados parece estar resuelto por el momento. □

## REFERENCIAS

- (1) Busvine, J. R. y Harrison, M. C. "Tests for Insecticide-Resistance in Lice, Mosquitoes and House-Flies." *Bull Entom Res* 44:729-738, 1953.
- (2) Murray, E. S. y Snyder, J. C. "Brill-Zinsser Disease: The Interepidemic Reservoir of Epidemic Louse-Borne Typhus Fever." *Atti del VI Congresso Internazionale di Microbiologia* 4:31-44, 1953.
- (3) Zivkovic, B., Simic, M. y Curin H. "Sero-logical Manifestations of Latent Infections and Recrudescence in Typhus." *Acta Med Jugosl* 16:276-289, 1962.
- (4) Goldwasser, R. A. (Comunicación personal).
- (5) Reiss-Gutfreund, R. J. "Isolement de souches de *Rickettsia prowazeki* a partir du sang des animaux domestiques d'Ethiopie et de leurs tiques." *Bull Soc Path Exot* 48:602-607, 1955.
- (6) Murgatroyd, F. "A Review of Immunization against Human Rickettsial Disease." *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 34:1-36, 1940-41.
- (7) Biraud, Y. "The Present Menace of Typhus Fever in Europe and the Means of Combatting It." *Bull Health Org League of Nations* 10:1-64, 1943.
- (8) Fox, J. P. "Immunization against Epidemic Typhus. A Brief General Review and a Description of the Status of Living, Avirulent *R. prowazeki* (Strain E) as an Immunizing Agent." *Amer J Trop Med* 5:464-479, 1956.
- (9) Ecke, R. S. *et al.* "The Effect of Cox-Type Vaccine on Louse-Borne Typhus Fever. An Account of 61 Cases of Naturally Occurring Typhus Fever in Patients Who Had Previously Received One or More Injections of Cox-type Vaccine." *Amer J Trop Med* 25:447-462, 1945.
- (10) Gilliam, A. G. "Efficacy of Cox-Type Vaccine in the Prevention of Naturally Acquired Louse-Borne Typhus Fever." *Amer J Hyg* 44:401-410, 1946.
- (11) Sadusk, Jr., J. F. "Typhus Fever in the United States Army Following Immunization." *JAMA* 133:1192-1199, 1947.
- (12) Snyder, J. C. *et al.* "The Effect of Typhus Vaccine on the Numbers of *Rickettsiae* in Body Lice of Typhus Patients." *Amer J Hyg* 49:340-345, 1949.
- (13) Davis, W. A. "Typhus at Belsen. II. Clinical Course of Epidemic Typhus in Persons Who Had Received Craigie Typhus Vaccine." *Ann Intern Med* 34:448-465, 1951.
- (14) Sachs, A. "Typhus Fever in Iran and Iraq, 1942-43. A Report on 2,859 Cases." *J Roy Army Med Corp* 86:1-11; 87-108, 1946.
- (15) Donovick, R. y Wyckoff, R. W. G. "The Comparative Potencies of Several Typhus Vaccines." *Public Health Rep* 60:605-612, 1945.
- (16) Cox, H. R. "Epidemic and Endemic Typhus: Protective Value for Guinea Pigs of Vaccines Prepared from Infected Tissues of the Developing Chick Embryo." *Public Health Rep* 55:110-115, 1940.
- (17) U.S. Public Health Service: *Minimum Requirements: Typhus Vaccine*. 6th Rev. 22 de julio de 1954.
- (18) Kitaoka, M. y Shishido, A. "Studies on Rickettsial Toxin. Simplified Potency-Test of Typhus Vaccine in Mice by Direct Challenge of the Toxin." *Jap Med J* 3:1-10, 1950.
- (19) Murray, E. S. (Comunicación personal).
- (20) Smadel, J. E., Jackson E. B. y Campbell, J. M. "Studies on Epidemic Typhus Vaccine." *Arch Inst Pasteur Tunis* 34:481-499, 1959.
- (21) Fox, J. P. *et al.* "Immunization of Man against Epidemic Typhus by Infection with Avirulent *Rickettsia prowazeki* (Strain E). V. A. Brief Review and Observations During a 3½ Year Period as to the Occurrence of Typhus Among Vaccinated and Control Populations in the Peruvian Andes." *Arch Inst Pasteur Tunis* 34:449-479, 1959.
- (22) Gauld, R. L. y Goodner, K. "Epidemic Typhus vaccine. Antibody Response to a Single Dose Among Persons Previously Vaccinated." *U.S. Armed Forces Med J* 2:1311-1315, 1951.
- (23) Murray, E. S., Ofstrock, A. y Snyder, J. C. "Antibody Response to Human Subjects

- to Epidemic Typhus Vaccine Three to Eight Years after Previous Immunization." *J Immun* 68:207-218, 1952.
- (24) Clavero, G. y Pérez Gallardo, F. "Estudio experimental de una cepa apatogénica e inmunizante de *Rickettsia prowazeki*. Cepa E". *Rev Sanid Hig Pública* 17:1-27, 1943.
- (25) Fox, J. P. *et al.* "Immunization of Man against Epidemic Typhus by Infection with Avirulent *Rickettsia prowazeki* (Strain E). II. The Sero-Immune State and Resistance to Virulent Challenge Two Years after Immunization and a Note as to the Nature of Immediate Postvaccination Reactions." *Amer J Hyg* 61:174-182, 1955.
- (26) Wisseman, Jr., C. L. *et al.* (inérito).
- (27) Zdrodowski, P. *et al.* "Le problème d'immunoprophylaxie de rickettsioses au moyen de vaccins vivant atténués." *Rev Immun* (Paris) 30:97-110, 1966.

### The Present and Future of Immunization against Typhus Fevers (Summary)

Under stable conditions and with rising standards of living, epidemic typhus fever can be expected gradually to diminish spontaneously in importance and, within a generation or two, as human reservoirs disappear, epidemic typhus fever could theoretically vanish as a significant threat. Until that state is achieved, however, active means for preventing the spread of typhus must be available. Moreover, specific control measures may aid in the confinement of typhus within endemic foci where living standards and levels of hygiene still permit conditions conducive to transmission. The present and foreseeable future uses of typhus vaccines would appear to be for those situations where, for one reason or another, control of the louse vector may not be completely feasible.

The typhus vaccine most generally available

today is the Cox-type egg-grown, ether-extracted type. While it is widely used, there are many important gaps in our knowledge. Its efficacy is incompletely known. Potency testing is empirical and unrelated to proven efficacy in man. Methods for measuring immunity are unsatisfactory. The frequency with which booster doses must be given to maintain immunity is undetermined.

Live attenuated vaccines remain at the experimental level. While efficacy in preventing typhus has been demonstrated more fully experimentally than in the case of killed vaccines, the significance of late reactions requires additional evaluation. The problem of extraneous passenger viruses appears to have been solved for the moment.

### O Presente e o Futuro da Imunização contra o Tifo (Resumo)

Pode-se esperar que o tifo epidêmico, em condições de vida normais, cujo padrão tem melhorado, irá perdendo importância, à medida que os reservatórios humanos diminuem, até desaparecer, teoricamente, dentro de uma ou duas gerações, como risco digno de maior atenção. Enquanto a tanto não chegamos, porém, precisamos dispor de métodos práticos para evitar sua disseminação. Medidas de controle específicas podem além disso contribuir para manter a doença confinada nos focos endêmicos onde o padrão de vida e o nível de higiene ainda favorecem a transmissão. O emprego atual e no futuro previsível de vacinas contra o tifo pareceria destinado às situações em que, por uma razão ou outra, o controle do pioelho vetor seja completamente impossível.

A vacina que hoje encontramos com mais frequência é a do tipo Cox, preparada em em-

brão de galinha e tratada pelo éter. Seu uso é generalizado, mas há muitos pontos importantes ainda obscuros. Sua eficácia é mal conhecida. As provas de potência empregadas são empíricas e sem relação com eficácia comprovada no homem. Os métodos utilizados para medir a imunização não são satisfatórios. A frequência com que as doses de reforço devem ser administradas para manter a imunidade está ainda sem determinar.

As vacinas de vírus vivos atenuados continuam na fase experimental. Sua eficácia na prevenção do tifo tem sido demonstrada, experimentalmente, de maneira mais completa que no caso de vacinas de vírus mortos, porém a importância das reações tardias precisa ser melhor estudada. O problema dos vírus contaminantes parece achar-se resolvido.



### **Le présent et l'avenir de l'immunisation contre le typhus (Résumé)**

Dans des conditions stables et avec une élévation constante du niveau de vie, on peut s'attendre, à ce que le typhus diminue graduellement en importance et, dans l'espace d'une ou deux générations, à mesure que disparaissent les réservoirs humains, à ce que le typhus épidémique disparaisse en principe en tant que menace appréciable. Toutefois, jusqu'à ce que cet état soit réalisé, il faut que l'on dispose de moyens actifs pour empêcher la propagation du typhus. En outre, des mesures de contrôle particulières pourraient aider à maintenir le typhus à l'intérieur des foyers endémiques où le niveau de vie et les conditions sanitaires offrent encore un terrain favorable à la propagation de la maladie. L'emploi actuel et futur de vaccins antityphiques semble s'appliquer aux situations où, pour une raison ou pour une autre, la lutte contre le poux vecteur ne serait pas entièrement réalisable. Le vaccin anti-

typhique pouvant être généralement obtenu aujourd'hui est le type Cox, cultivé sur des oeufs et extrait à l'éther. Alors qu'il est largement utilisé, il existe de nombreuses lacunes importantes dans nos connaissances. On ne connaît son efficacité qu'imparfaitement. Les épreuves d'activité sont empiriques et sans rapport avec l'efficacité éprouvée chez l'homme. Les méthodes employées pour déterminer l'immunité ne sont pas satisfaisantes. La fréquence avec laquelle il faut faire des injections de rappel est indéterminée.

Les vaccins vivants atténués demeurent au stade expérimental. Alors que l'efficacité en ce qui concerne la prévention du typhus n'a été démontrée que dans le cas de vaccins tués, l'importance des réactions tardives nécessite une évaluation complémentaire. Le problème des virus étrangers semble avoir été résolu pour l'instant.