

VACUNAS DE RICKETTSIAS ¹

Dr. J. H. S. Gear ²

Las enfermedades rickettsiales confieren una inmunidad bastante prolongada, y cabe esperar buenos resultados de la vacunación profiláctica. Se han hecho numerosas tentativas encaminadas a la elaboración de vacunas, en particular para proteger de la fiebre tífica, que ha sido una de las mayores enfermedades epidémicas del mundo, en especial en tiempos de guerra y de hambre. Estas actividades fueron coronadas por el éxito poco antes de estallar la Segunda Guerra Mundial, cuando las vacunas se emplearon en gran escala y quedó demostrado su valor.

Aspectos históricos

La historia de estas tentativas refleja claramente la evolución de los conocimientos de las rickettsias y la creciente capacidad para aplicar técnicas de cultivo de estos organismos en el laboratorio (1). El problema fundamental que había que resolver era la obtención de rickettsias en cantidad suficiente para producir vacuna inactivada en una escala que resultara de valor práctico. Las rickettsias, al igual que los virus pero a diferencia de la mayoría de las bacterias, son parásitos intracelulares forzosos y para proliferar requieren células vivas susceptibles, que al parecer no podían obtenerse con facilidad. En efecto, transcurrieron muchos años antes de que se encontraran soluciones satisfactorias a este problema. Mientras tanto se efectuaron ensayos con vacunas de organismos vivos y se investigó su valor.

Nicolle (2) observó que pequeñas dosis de los organismos de tifus transmitidos por piojos causaban una infección inaparente en los cobayos, los cuales a continuación podían resistir la infección con grandes cantidades de suspensiones virulentas. El propio autor

trató de inmunizar al hombre mediante la inyección de dosis graduadas de sangre virulenta, comenzando por dosis mínimas. Otros investigadores aplicaron la misma idea básica utilizando emulsión cerebral de cobayos infectados. También se ensayaron combinaciones de tejidos infectados y suero inmune. Estos métodos lograron conferir inmunidad a los individuos tratados. Sin embargo, la inoculación de rickettsias vivas de tifus epidémico en el hombre tenían el peligro de infectar a los piojos y, de esta manera, iniciar una epidemia en una población expuesta a la infestación pedicular. Esta posibilidad era en particular peligrosa en tiempo de guerra, cuando los niveles de higiene y la limpieza personal suelen deteriorarse.

Blanc, Noury, Baltazard y Barnéoud (3), basándose en la inmunidad cruzada entre el tifus murino de relativa benignidad y el tifus clásico más grave, prepararon una vacuna de rickettsias murinas vivas atenuadas por la acción de bilis de buey. Con posterioridad Nicolle y Laigret (4) elaboraron una vacuna con rickettsias murinas vivas emulsificadas en una mezcla de yema de huevo y aceite de oliva. Ambas vacunas se utilizaron satisfactoriamente en gran escala en el Norte de África, pero a veces causaron serios trastornos e incluso hubo algún caso mortal.

¹ Este es el sexto trabajo de la serie sobre vacunas publicada en inglés en el *Brit Med Bull* 25(2), 1969. Se publica aquí con la autorización de dicha revista. El primer artículo se publicó en el *Boletín* de noviembre de 1972.

² Instituto Sudafricano de Investigaciones Médicas, Johannesburg, República Sudafricana.

En general se consideró que eran más los peligros de estas primeras vacunas rickettsiales vivas que sus beneficios, y prosiguieron las tentativas para obtener vacunas inactivadas.

Durante el período que trabajó con Prowazek en 1917-1918, da Rocha-Lima demostró que las rickettsias de fiebre tífica proliferaban en el intestino de los piojos corporales. Demostró, asimismo, que se podía inmunizar a los cobayos para resistir la confrontación de rickettsias virulentas mediante la inoculación de tres dosis graduadas de suspensiones de rickettsias preparadas con piojos infectados (5-7). Weigl (8) perfeccionó este método, y su vacuna contra el tifus clásico se preparó utilizando el piojo vector de la enfermedad como "tubo de ensayo" para la reproducción de rickettsias. Los piojos fueron infectados mediante la delicada operación de la inoculación intrarrectal, después de lo cual se alimentaron dos veces al día de una persona inmune durante unos 10 días, cuando se procedió a la disección de los intestinos ya sumamente infectados, y a su emulsificación en solución salina con fenol al 0.5%. Para inmunizar a un individuo se requería unos 100 piojos. La vacuna de Weigl se empleó en una escala de relativa consideración antes y en el curso de la Segunda Guerra Mundial. La vacuna demostró ser eficaz, pero ante las dificultades relacionadas con su preparación, este método de producción no pudo considerarse apropiado para la aplicación en gran escala.

Spencer y Parker (9) utilizaron también el artrópodo vector como "tubo de ensayo" cuando elaboraron su vacuna inactivada contra la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, una forma con frecuencia mortal de tifus transmitido por garrapatas debido a *Rickettsia rickettsii* que ocurre en Norteamérica. La vacuna se preparó con vísceras molidas de garrapatas muy infectadas, y las suspensiones rickettsiales obtenidas de ellas se inactivaron con la adición de fenol al 0.5%. Esta vacuna permitió prevenir la

enfermedad en cobayos y monos y su empleo parecía evitar o modificar la enfermedad humana. Se hicieron también numerosas tentativas para preparar vacunas de tejidos de animales infectados. En 1930, Zinsser y Batchelder encontraron que los cobayos podían inmunizarse con suspensiones, inactivadas con formalina, de túnica vaginal de testículos de cobayos muy infectada con tifus murino. Posteriormente Zinsser y Castañeda (11) demostraron que con la administración de benzol a ratas blancas o su exposición a los rayos X ocurría una reproducción mucho más prolífica en la túnica y en la cavidad peritoneal. Se lograron suspensiones relativamente fuertes que fueron utilizadas para preparar vacuna inactivada. Esta vacuna se empleó en gran escala en México y Sudamérica pero no protegió en su totalidad del tifus europeo clásico, ya que se requerían tres o cuatro inyecciones para producir inmunidad, en comparación con solo una para inmunizar contra el tifus murino. Tampoco se logró la producción en gran escala de rickettsias de tifus clásico en ratas blancas tratadas con rayos X.

En 1942 Gear y Davis encontraron que los jerbos comunes de las sabanas sudafricanas, *Tatera brantsi* y *Tatera afra*, eran susceptibles a la infección de rickettsias de fiebre por picadura de garrapatas, tifus murino y tifus epidémico (12). Tras la exposición a los rayos X para reducir su resistencia, la mayoría de los animales mostraron una fuerte infección en el peritoneo comparable a la proliferación de rickettsias que ocurre en las ratas blancas tratadas con rayos X e inoculadas con tifus murino. Gear, Harris y Saner (13) dieron cuenta de estudios experimentales realizados con una vacuna inactivada con formalina, preparada con líquidos de lavado peritoneal de jerbos inoculados y observaron que su administración protegía a los cobayos contra fuertes dosis de *Rickettsia prowazekii* virulenta. Se atraparon con facilidad numerosos jerbos en las sabanas. Utilizando estos animales como

“tubos de ensayo” se prepararon varios centenares de miles de dosis de vacuna contra el tifus epidémico inactivada con formalina y precipitada con fosfato de alumbre. Esta vacuna se utilizó en gran escala para inmunizar a la población expuesta al riesgo de tifus epidémico en el territorio de Transkei, de Sudáfrica, al parecer con buenos resultados. En 1939, Castañeda demostró que las ratas y ratones infestados por vía intranasal con tifus murino manifestaban una infección pulmonar masiva (14). Se pudieron obtener fuertes suspensiones de *Rickettsia mooseri* y se preparó una vacuna inactivada con formalina que resultó eficaz contra el tifus murino. En 1940, Durand y Sparrow informaron que la instilación intranasal de *R. prowazekii* en ratas blancas sometidas a la esterización causaba una infección general en los pulmones con la que se podía preparar fuertes suspensiones de rickettsias exentas de células (15). Durand y Giroud utilizaron este método para preparar vacunas contra el tifus epidémico (16). También se ensayaron otros animales, entre ellos conejos, perros y ratas algodoneras, que resultaron susceptibles y apropiados para la producción de fuertes suspensiones de rickettsias.

Varios investigadores estudiaron la aplicación de los métodos de cultivo tisular a la producción de suspensiones rickettsiales para la elaboración de vacunas. Kligler y Aschner (17) y Zinsser y Machiavello (18) demostraron que las suspensiones inactivadas con formalina, preparadas con cultivos tisulares infectados protegían a los cobayos contra la infección subsiguiente. Con posterioridad, Zinsser, Wei y Fitzpatrick (19) establecieron un método de cultivo tisular en tubos inclinados de agar y demostraron la posibilidad de preparar vacunas eficaces contra el tifus epidémico clásico, así como contra el tifus murino y la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Sin embargo, en aquellas fechas no se disponía de penicilina ni de antibióticos de amplio espectro para man-

tener la esterilidad de los cultivos y resultaba difícil evitar la contaminación bacteriana que, en efecto, ocurría con frecuencia.

En 1934 Zia dio cuenta del cultivo de rickettsias de tifus europeo y mexicano en la membrana corioalantoidea de embrión de pollo, pero llegó a la conclusión de que eran muy pocas las probabilidades de aplicar el método a la producción en masa de rickettsias para la preparación de vacuna (20). Sin embargo, Cox (21) informó que las rickettsias de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, tifus murino, tifus epidémico clásico y fiebre botonosa se reproducían con profusión en el saco vitelino del embrión de pollo. Utilizando este método de cultivo (22, 23) Cox informó de la producción de vacunas experimentales eficaces. Craigie (24) estableció un método en el que utilizaba éter para separar perfectamente suspensiones rickettsiales de la yema de huevo. En Sudáfrica, Alexander, Mason y Neitz (25) demostraron la reproducción en embriones de pollo de las rickettsias de tifus murino y de fiebre por picadura de garrapata. En 1940 Gear dio cuenta de la producción satisfactoria de una vacuna inactivada con formalina utilizando suspensiones obtenidas con estos métodos de cultivo en huevos (26).

Vacunación contra el tifus durante la Segunda Guerra Mundial

En los años inmediatamente antes de la Segunda Guerra Mundial y en sus primeras fases, se prepararon varios métodos adecuados para la producción en gran escala de vacunas inactivadas eficaces contra el tifus epidémico. Estas vacunas pueden clasificarse en la forma indicada en el cuadro 1. Se preparó el terreno para la producción de vacuna antitífica en gran escala y para su empleo en condiciones en que se demostrara su valor.

En las guerras europeas, el tifus epidémico ha desempeñado con frecuencia un papel más importante en la determinación de sus resultados que las propias armas de los sol-

dados. Así lo indica claramente Zinsser en su libro clásico titulado *Rats, lice and history* (27). Basta con citar dos de los numerosos ejemplos para ilustrar la devastación causada por el tifus epidémico, y ambos son bien conocidos: a) el "Gran Ejército" de Napoleón fue diezmado en su retirada de Moscú en 1812, y el tifus epidémico cobró su tributo en víctimas y, en efecto, fue en gran parte responsable de la enorme pérdida de vidas; b) más recientemente ocurrieron grandes epidemias acompañadas de una elevada tasa de mortalidad durante la Primera Guerra Mundial y a continuación en Europa oriental y sudoriental.

Durante la Segunda Guerra Mundial se temió la manifestación de brotes semejantes, relacionados con el éxodo en masa de poblaciones, el hacinamiento y la desintegración de las comodidades cívicas normales; en el pasado estas condiciones habían conducido inevitablemente a graves epidemias, pero en esta última guerra, el tifus constituyó un problema de menor importancia relativa. Ello se debió a varias razones y muy probable, la más convincente fue la de que las personas encargadas de la higiene en la mayoría de poblaciones militares y civiles poseían un pleno conocimiento del problema y de las medidas necesarias para combatir la propagación de la infección. Hacia el final de la guerra se dispuso de insecticidas de acción residual muy eficaces, que desempeñaron una importante función en el control de los piojos y de esta manera en la prevención del tifus epidémico. Se emplearon vacunas en gran escala y la finalidad principal en la actualidad consiste en definir su valor en condiciones de guerra. En aquellas fechas se prepararon muchos millones de dosis de vacuna contra el tifus.

En los Estados Unidos, Canadá y Sudáfrica, la mayoría de las vacunas se prepararon en cultivos de rickettsias en saco vitelino, purificadas por extracción con éter e inactivadas con la adición de formalina. En Francia y en Rusia las preparaciones se

basaron en suspensiones rickettsiales inactivadas con formalina, elaboradas en pulmón de ratón y purificadas por centrifugación diferencial o por extracción con éter. En Polonia se amplió de manera considerable la producción en el Instituto Weigl, por este método, a fin de atender las necesidades de las poblaciones de Europa oriental.

Estas vacunas fueron administradas en forma sistemática al personal que prestaba servicio en las operaciones bélicas del Medio Oriente y de Europa sudoriental y oriental. Ahora bien, debido a los numerosos factores involucrados en la epidemiología del tifus, resultó difícil determinar con claridad el valor de esas vacunas. No obstante, se han obtenido pruebas de que su administración resultó decididamente valiosa tanto para la prevención de la enfermedad como para la alteración de su curso. En el Ejército Británico del Medio Oriente, en los seis meses de enero a junio de 1943, se registraron antes de la vacunación 44 defunciones entre 134 casos. Durante el mismo período en 1944, después de la vacunación se registraron dos defunciones entre 19 casos. Sin embargo, en la población civil local los casos de la epidemia de 1944 solían ser más benignos que los observados en 1943 y, por lo tanto, el significado de los resultados obtenidos con el personal militar antes y después de la vacunación es dudoso.

Durante el período 1943-1944, 61 de los 2,000 miembros vacunados del personal hospitalario de El Cairo contrajeron el tifus y solo uno falleció a los tres días de la administración de una sola dosis de vacuna. Al mismo tiempo ocurrieron 54 casos entre personas no vacunadas de las cuales 11 fallecieron. Se observó asimismo que la enfermedad era más benigna en los individuos vacunados.

Según la experiencia adquirida durante la Segunda Guerra Mundial, las autoridades estadounidenses y soviéticas llegaron a la conclusión general de que la vacuna inactivada no evita la infección —aunque reduce

su incidencia— pero modifica el curso de la enfermedad (28). Esta conclusión ha sido ampliamente confirmada por las experiencias en personal de laboratorio. En un tiempo, el tifus constituía una grave amenaza para el personal que trabajaba con rickettsias en el laboratorio y, en efecto, se registraron numerosas infecciones así como varias defunciones. Entre las víctimas figuran Howard T. Ricketts y S. J. M. von Prowazek, quienes contrajeron las infecciones en el curso de sus investigaciones y ambos fallecieron. Desde que la vacunación como medida protectora se ha convertido en un procedimiento sistemático, han ocurrido varios casos de infección en el laboratorio a pesar de esta medida, pero no se ha registrado defunción alguna.

Vacunación contra otras enfermedades rickettsiales durante la Segunda Guerra Mundial

Por primera vez, en una situación bélica, se identificaron enfermedades rickettsiales distintas del tifus epidémico durante la Segunda Guerra Mundial como importantes amenazas para la salud de las tropas que participaban en las campañas militares de diversos lugares del mundo. El tifus murino causado por *R. mooseri* y transmitido por las pulgas, en particular la pulga subtropical común de las ratas, *Xenopsylla cheopis*, de su roedor huésped natural, especialmente la rata *Rattus rattus*, al hombre constituyó un problema de menor importancia. No obstante, se observaron casos de esta infección en hospitales militares de distintas partes del mundo, en especial en el Medio Oriente. Como se trataba de un número de relativa reducción, no hubo gran necesidad de una vacunación protectora. Sin embargo, se utilizaron varias vacunas en gran escala, entre ellas la de *R. mooseri* y la de *R. prowazekii*. No se obtuvo información respecto del valor protector práctico contra el tifus murino, pero las vacunas inactivadas, preparadas con suspensiones de *R. mooseri*,

resultan sumamente eficaces para proteger a los animales experimentales contra la infección. Estas vacunas se emplearon también para proteger al personal del laboratorio que trabajaba con *R. mooseri*, al parecer con resultados satisfactorios.

Tifus transmitido por garrapatas

La fiebre por picadura de garrapatas, variedad de tifus transmitido por estos parásitos, que ocurre en Africa Meridional, se debe a la *Rickettsia conorii* var. *pijperi*, transmitida por garrapatas ixodes, especialmente común de las sabanas, *Rhipicephalus appendiculatus* y *Amblyomma hebraeum*, y la garrapata común del perro de Africa meridional, *Haemaphysalis leachi*. Esta infección causó varios brotes de fiebre por picadura de garrapata, afectando a una gran proporción de las tropas que estaban de maniobras en las sabanas al comienzo de la Segunda Guerra Mundial. En aquellas fechas, las vacunas se preparaban con cultivos en huevo y líquido de lavado peritoneal de jerbos infectados, y demostraron ser eficaces para proteger a los cobayos contra las confrontaciones subsiguientes. Esta vacuna, combinada en cantidades iguales con la vacuna de tifus epidémico, se utilizó para inocular a un gran número de hombres, pero no fue posible determinar su valor práctico. Se ha empleado también para proteger al personal de laboratorio contra esta infección, al parecer con buenos resultados, pero su valor no ha sido demostrado porque el número de personas expuestas en el laboratorio es limitado.

Fiebre tsutsugamushi

El tifus transmitido por ácaros debido a *Rickettsia tsutsugamushi* o *Rickettsia orientalis* se reconoció hace mucho tiempo como una enfermedad importante en el Japón, donde recibe el nombre de fiebre tsutsugamushi, y más recientemente se ha observado en Malaya, donde se conoce como el tifus de las malezas. Transmiten la infección ácaros

trombicúlidos de las cosechas: *Trombicula akamushi* en el Japón y *Trombicula deliensis* en Malaya. Durante la Segunda Guerra Mundial, esta enfermedad se convirtió en una amenaza de importancia en el teatro de operaciones de Malaya-Birmania-China y para las tropas del suroeste del Pacífico y del Océano Indico oriental. Es interesante señalar que las tropas que ocuparon islas deshabitadas por varios años experimentaron con frecuencia graves brotes de la enfermedad; ello pone de relieve el hecho de que el hombre solo se mezcla accidentalmente en el ciclo biológico natural de la infección que envuelve a los ácaros trombicúlidos y los roedores de los matorrales. En aquella época se realizaron esfuerzos intensivos para elaborar vacunas profilácticas. Se pudieron obtener fuertes suspensiones de *R. tsutsugamushi* de los pulmones de ratas algodonerías infectadas por vía intranasal y de cultivos tisulares (29, 30). Las vacunas preparadas con estas suspensiones resultaron eficaces para proteger a animales experimentales, en condiciones de laboratorio contra la cepa homóloga. Sin embargo, cuando se ensayaron en el hombre en experimentos prácticos bien controlados, los resultados fueron desalentadores, indicando que las vacunas tenían muy poco valor (31).

A continuación de la Segunda Guerra Mundial se demostró que la administración de cloranfenicol a voluntarios que prestaban servicios en sectores hiperinfectados de Malaya suprimía los signos clínicos y síntomas de la enfermedad. Si el tratamiento continuaba durante un mes, el individuo permanecía en buen estado de salud, pero si se administraba durante tres semanas o menos, manifestaba los signos y síntomas del tifus de las malezas después de una semana de suspender el tratamiento (32). Se investigó también el valor de la inoculación de *R. tsutsugamushi* vivas, seguidas del tratamiento de cloranfenicol como medio de protección. Los voluntarios manifestaron una lesión primaria en el punto de la inoculación,

así como rickettsemia, pero continuaron en buen estado y el tratamiento ambulatorio prosiguió durante cuatro semanas después de la inoculación. Este método, aunque satisfactorio, tiene unas posibilidades limitadas de aplicación aparte de los inconvenientes de causar trastornos gastrointestinales y posibles reacciones tóxicas inherentes a la administración de antibióticos de amplio espectro (33).

Fiebre Q

Antes de la Segunda Guerra Mundial se conocía la presencia de la fiebre Q³ entre el personal de los mataderos de Brisbane, Australia. Fue en este lugar, naturalmente, donde se identificó por primera vez la enfermedad y se demostró que el agente causante era una rickettsia que se denominó *Rickettsia burnetii*. Más o menos en la misma época se aisló de garrapatas recogidas en el sector occidental de Montana, EUA, una cepa de rickettsia conocida primero con el nombre de *Rickettsia diaporica*. Luego se demostró en estudios comparados que esta cepa era similar a la *R. burnetii*.

Las investigaciones efectuadas durante la guerra revelaron que la fiebre Q estaba muy extendida en los países del Mediterráneo. Las tropas alemanas en Grecia sufrieron epidemias de la enfermedad denominada "la gripe de los Balcanes". Varios brotes de lo que en aquellas fechas se consideró neumonía atípica afectaron a las tropas británicas destinadas a Grecia e Italia. Estudios subsiguientes revelaron que en realidad se trataba de brotes de fiebre Q debida a *R. burnetii*. A partir de entonces otras investigaciones han revelado que la infección por *R. burnetii* está muy extendida por el mundo, y que en realidad es la rickettsiosis más común. En algunos países la infección es tan frecuente que la mayoría de los individuos se infectan en la infancia y la niñez, cuando la enfermedad suele ser benigna y por lo general no se identifica. Sin embargo,

³ Véase Stoker, *Brit Med Bull* 9:231, 1953.—Ed.

la afluencia de inmigrantes susceptibles observada en los últimos 20 años en Africa meridional, en su mayoría procedentes del noroeste de Europa, ha contribuido a aclarar el alcance de la enfermedad. Es una afección que suele ser más grave en los adultos y que con frecuencia se diagnostica primero como fiebre tifoidea, y por eso llama la atención de las autoridades de salud.

La *R. burnetii* infecta al ganado bovino, lanar y caprino y a una serie de otros animales domésticos y salvajes, así como a las aves. Es un parásito de las garrapatas *Ixodes*, y la mayoría de especies pueden albergar y excretar numerosas rickettsias, contaminando la piel de los animales de los que se nutren. El hombre hoy adquiere la infección al inhalar polvo contaminado, como el emanado de animales en una granja, ocasionalmente por contacto con reses muertas infectadas, como en el caso de los trabajadores de los mataderos y empacadores de carne o con ropas infectadas y, en algún caso, al consumir leche también infectada. La enfermedad febril a menudo acompañada de neumonitis, gastroenteritis y hepatitis y la manifestación de hepatosplenomegalia suele durar de una a cuatro semanas. Pueden ocurrir recrudescencias a ciertos intervalos después del ataque primario, durante varios meses. Entre las complicaciones figura la trombosis venosa y la hemorragia gastrointestinal y, en raros casos, la afección del sistema nervioso central, a veces con la manifestación del síndrome de Guillain-Barré. Los enfermos que han sufrido fiebre reumática u otros daños de las válvulas del corazón pueden contraer endocarditis rickettsial, afección progresiva subaguda, que termina con la muerte salvo que se extirpen las válvulas infectadas y se sustituyan por procedimientos quirúrgicos. Así pues, es necesario inmunizar a los individuos susceptibles, en especial a los que han padecido fiebre reumática.

Durante la Segunda Guerra Mundial empezaron a elaborarse vacunas profilácticas y

se emprendieron estudios de su valor. Las vacunas preparadas con cultivos en saco vitelino de *R. burnetii* demostraron su protección en cobayos contra una dosis relativamente fuerte de rickettsias virulentas. También indicaron que estimulaban la producción de anticuerpos en el hombre (34). Estas vacunas han resultado valiosas para prevenir la enfermedad clínica del personal de laboratorio expuesto a la infección, tanto en el curso de sus trabajos, y, en forma deliberada, por inhalación en estudios experimentales. La inoculación de vacuna de fiebre Q inactivada puede ir seguida de una pronunciada reacción local e induración en el punto de la inoculación que al parecer —como en la reacción tuberculínica— refleja la presencia de una infección adquirida antes (28).

Necesidad y valor actual de las vacunas de rickettsias

En la Segunda Guerra Mundial se alcanzó el momento culminante de la producción de vacunas de rickettsias, que también fue el de máxima necesidad. Naturalmente, hacia el fin de la guerra, la introducción y uso común del DDT, insecticida de acción residual, disminuyó en forma radical la amenaza no solo del tifus epidémico transmitido por piojos sino también —por su aplicación en masa en las zonas infectadas— la del tifus de las malezas, y en menor grado, de otras infecciones rickettsiales. El valor del DDT para controlar el tifus epidémico quedó demostrado en el Medio Oriente y en Italia y al mismo tiempo incidentalmente, en Africa del Sur, para controlar los brotes ocurridos en la población bantú del territorio de Transkei. Las experiencias subsiguientes en todas partes han confirmado con amplitud el valor de estos insecticidas de acción residual como medida esencial para combatir el tifus epidémico. Y como consecuencia la necesidad de aplicar otras medidas de control ha disminuido.

El empleo común de insecticidas para la agricultura y su consecuente dispersión en los mercados, almacenes de grano y otras empresas similares parece haber reducido la población de pulgas y con ello el peligro de adquirir rickettsias de tifus murino. En cierto modo la probabilidad de contraer uno de los grupos de tifus y fiebre Q ha sido también reducida por el rociamiento regular del ganado bovino con insecticidas de acción duradera y su empleo en el control de ectoparásitos de otros animales domésticos de muchos países en que estas infecciones son endémicas. La eficacia de estos insecticidas ha reducido la necesidad de aplicar otras medidas de control y en especial el empleo de vacunas para proteger a los individuos. El hecho que los antibióticos de amplio espectro —el cloranfenicol y las tetraciclinas— hayan resultado de suma eficacia para tratar las rickettsiosis, en particular el tifus, ha disminuido aún más esta necesidad. Puede afirmarse realmente que si se hace un diagnóstico exacto y en el momento oportuno, hoy nadie debería fallecer de tifus, y que la necesidad de la inmunización protectora ya no se considera de tanta urgencia. De todas maneras, el tifus continúa afectando a las regiones en que prevele en otras épocas y de vez en cuando se presenta en forma epidémica. Si las condiciones se prestaran de nuevo a la proliferación de piojos, podrían ocurrir brotes graves de la enfermedad. La manifestación de resistencia de los piojos a los insecticidas de acción residual comúnmente empleados constituye otra de las razones para continuar la vigilancia y estudiar los métodos de inmunización.

Por lo tanto es interesante señalar que las vacunas vivas preparadas con la cepa E de *R. prowazekii*, aislada en Madrid en 1941, han resultado prometedoras. Se observó que esta cepa, cuando se inoculó a voluntarios, causaba una infección asintomática pero inmunizante. Los estudios prácticos efectuados por Fox y sus colaboradores (35) han

demostrado que raramente ocurren reacciones graves en el hombre, pero en cambio se observan algunas de tipo moderado. Esta cepa parece tener las ventajas de una cepa de vacuna viva atenuada en el sentido de que solo se requiere una inoculación y seguramente la inmunidad después de su administración es de duración prolongada. Todavía no se ha determinado en su totalidad el verdadero valor para la inmunización de la población de zonas endémicas.

El tifus transmitido por garrapatas en sus diversas formas sigue prevaleciendo en numerosas regiones y no cabe duda de la necesidad de proceder a la inmunización activa de las personas muy expuestas. Se dispone de vacunas preparadas con cultivos en saco vitelino pero su empleo ha sido limitado, probablemente porque la amenaza para la vida que representaba esta enfermedad ha quedado reducida a proporciones insignificantes, ya que la infección responde bien al tratamiento de antibióticos de tetraciclinas. El tifus de las malezas continúa muy extendido en regiones del Lejano Oriente, y una vacuna protectora sería muy importante para evitar la infección. Sin embargo, no se ha obtenido todavía una vacuna satisfactoria y de aceptación general. De todas maneras, como la enfermedad responde tan bien al tratamiento de antibióticos de amplio espectro no es tan necesaria la vacunación profiláctica. Por otro lado, la respuesta de la *R. burnetii* al tratamiento no es tan regular como en el caso de otras infecciones rickettsiales y, con frecuencia, resulta deficiente. En casos especiales la vacuna protectora sería muy valiosa. Se dispone de estas vacunas, y se ha observado que las preparadas con rickettsias en la fase 1 son mucho más eficaces para proteger a los animales experimentales que las elaboradas con rickettsias en la fase 2 (36).

Se ha intentado también elaborar cepas atenuadas de *R. burnetii* para su empleo como vacuna viva, especialmente en Rusia (37). Los investigadores soviéticos observa-

ron que una proporción de los individuos inoculados con la variante M de la cepa Grita obtenida de cultivos en huevo mostraban reacciones generales moderadas, y en seguida desarrollaban anticuerpos de fijación del complemento. Otros trabajos en este campo serían objeto de gran interés.

La fiebre Q sigue siendo la infección rickettsial de mayor prevalencia, y convendría contar con una vacuna para la protección de los trabajadores de los mataderos y granjas lecheras y otros que por su ocupación están en contacto con ganado infectado y sus productos. Sin embargo, en la práctica la necesidad de una inmunización protectora de esos grupos se limita a los países en que la infección es endémica pero no frecuente y en donde la mayoría de la población sigue siendo susceptible. En muchos países ganaderos y de industria lechera, la infección por *R. burnetii* está tan extendida que la mayoría de los individuos se infectan en la infancia y la niñez, y cuando llegan a la edad adulta ya han adquirido inmunidad. La exposición de esos individuos inmunes a la infección durante el desempeño de sus funciones no supone peligro alguno, o muy escaso. Ahora bien, en estas regiones la vacunación profiláctica de los inmigrantes y visitantes susceptibles puede desempeñar un papel en la protección de esas personas contra la infección, que a menudo la adquieren poco después de su llegada. Sería de particular importancia inmunizar a las personas que han sufrido de endocarditis por fiebre reumática a fin de reducir el riesgo de esta afección de origen rickettsial, en el caso de que contrajeran la fiebre Q, pero en la actualidad no se administra la inmunización sistemática contra la infección por *R. burnetii*.

Las personas que por lo regular reciben, y deberán continuar recibiendo, vacunas profilácticas contra las infecciones rickettsiales son las que se dedican a estudiar estas infecciones en el laboratorio. Asimismo, el personal médico y de salud pública que entra

en contacto con regularidad con enfermos de tifus transmitido por piojos debe recibir la protección que confiere la inmunización activa.

Por lo tanto, corresponde un lugar a la vacunación profiláctica contra las infecciones rickettsiales, pero la necesidad de esta medida ha disminuido de manera considerable en épocas recientes. La virtual conquista del tifus epidémico ha sido uno de los triunfos de la medicina y la salud pública modernas. No obstante, la infección sigue latente y puede manifestarse en forma epidémica si se descuidan las medidas de control. Otras infecciones rickettsiales continúan prevaleciendo en diversas formas por todo el mundo y exigen una vigilancia constante y un estudio continuo de sus numerosos aspectos, incluido el valor de las vacunas para su prevención.

Resumen

El problema de obtener rickettsias en cantidad suficiente para producir vacuna inactiva que permita la inmunización contra varias enfermedades rickettsiales, incluido el tifus epidémico transmitido por piojos, se resolvió de varias maneras.

La primera consistió en utilizar insectos vectores para producir fuertes suspensiones rickettsiales; en el caso del tifus epidémico, empleando piojos corporales en cuyo intestino proliferaban las rickettsias, y en el caso de la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, moliendo las vísceras de garrapatas muy infectadas. Estas vacunas se prepararon en cantidades relativamente considerables.

Se elaboraron también vacunas con tejidos de animales susceptibles, en el caso del tifus murino transmitido por pulgas, de ratas después de su exposición a los rayos X o benzol, y en el del tifus murino epidémico y la fiebre por picadura de garrapatas, de jerbos cuya resistencia se había reducido mediante la exposición a los rayos X.

Se utilizaron también cultivos tisulares pero no resultaron apropiados para la producción de vacunas.

Es notable el éxito alcanzado en la preparación de vacunas rickettsiales mediante la inoculación de embriones de pollo en los que la reproducción en las membranas del saco vitelino fue muy prolífica. Con este método, en el caso del tifus epidémico, murino y transmitido por garrapatas, se obtuvieron fuertes suspensiones de rickettsias, y se produjeron vacunas en gran escala, suficientes para inmunizar a varios millones de militares y prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial.

Basadas en sus experiencias durante dicha guerra, las autoridades estadounidenses y soviéticas llegaron a la conclusión que la administración de vacuna inactivada no evita la infección pero reduce la incidencia y modifica el curso de la enfermedad.

Puesto que en el caso del personal que trabaja con rickettsias en el laboratorio la vacunación profiláctica se ha convertido en

una medida sistemática, el tifus ha dejado de constituir una grave amenaza para estos individuos y, aunque han ocurrido varios casos de infección rickettsial, no se ha registrado ninguna defunción entre ellos.

Se prepararon también vacunas contra la fiebre tsutsugamushi, el tifus transmitido por ácaros y la fiebre Q pero no han sido todavía suficientemente ensayadas.

Desde la introducción de los insecticidas de acción residual, ha disminuido de manera considerable la necesidad de vacunas contra enfermedades rickettsiales. La manifestación de resistencia de los piojos a los insecticidas de acción residual comúnmente empleados constituye otra de las razones para continuar la vigilancia y estudiar los métodos de inmunización. Ahora bien, los que trabajan con estos organismos en el laboratorio así como el personal médico y de salud pública que están en contacto directo con enfermos de tifus, deben recibir la protección que confiere la vacuna. □

REFERENCIAS

- (1) Murgatroyd, F. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 34:1, 1940.
- (2) Nicolle, C. *C R Hebd Séanc Acad Sci, Paris* 163:38, 1916.
- (3) Blanc, G. et al. *Bull Acad Méd* 110:274, 1933.
- (4) Nicolle, C. y Laigret, J. *Archs Inst Pasteur, Tunis* 25:40, 1936.
- (5) Rocha-Lima, H. da. *Berl Klin Wschr* 53:567, 1916.
- (6) Rocha-Lima, H. da. *Medsche Klin* 13:1147, 1917.
- (7) Rocha-Lima, H. da. *Münch Med Wschr* 65:1454, 1918.
- (8) Weigl, R. *Bull Int Acad Pol Sci Lett (Clase Méd)* pág. 25, 1930.
- (9) Spencer, R. R. y Parker, R. R. *Public Health Rep* 40:2159, 1925.
- (10) Zinsser, H. y Batchelder, A. P. *J Exp Med* 51:847, 1930.
- (11) Zinsser, H. y Castañeda, M. R. *Proc Soc Exp Biol Med* 29:840, 1932.
- (12) Gear, J. y Davis, D. H. S. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 36:1, 1942.
- (13) Gear, J.; Harris, L. C., y Saner, R. G. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 36:95, 1942.
- (14) Castañeda, M. R. *Amer J Path* 15:467, 1939.
- (15) Durand, P. y Sparrow, H. *Archs Inst Pasteur, Tunis* 29:1, 1940.
- (16) Durand, P. y Giroud, P. *Archs Inst Pasteur, Tunis* 29:24, 1940.
- (17) Kligler, I. J. y Aschner, M. *Brit J Exp Path* 15:337, 1934.
- (18) Zinsser, H. y Macchiavello, A. *Proc Soc Exp Biol Med* 35:84, 1936.
- (19) Zinsser, H.; Wei, H., y Fitzpatrick, F. *Proc Soc Exp Biol Med* 37:604, 1937.
- (20) Zia, S. *Amer J Path* 10:211, 1934.
- (21) Cox, H. R. *Public Health Rep* 53:2241, 1938.
- (22) Cox, H. R. *Public Health Rep* 54:1070, 1939.
- (23) Cox, H. R. *Public Health Rep* 55:110, 1940.
- (24) Craigie, J. *Can J Res E* 23:104, 1945.
- (25) Alexander, R. A.; Masono, J. H., y Neitz, W. O. *Onderstepoort J Vet Sci Anim Ind* 13:19, 1939.
- (26) Gear, J. *S Afr Med J* 14:476, 1940.
- (27) Zinsser, H. *Rats, lice and history*. 5a ed. Routledge y Kegan Paul: Londres, Inglaterra, 1943.

- (28) Zdrodovskii, P. F. y Golinevich, H. M. Traducción de Haigh, B. *The rickettsial diseases*, pág. 422. Pergamon Press: Oxford, Inglaterra, 1960.
- (29) Fulton, F. y Joyner, L. *Lancet* 2:279, 1945.
- (30) Plotz, H. *et al. Proc Soc Exp Biol Med* 61:313, 1946.
- (31) Ende, M. van den *et al. Lancet* 2:4, 1946.
- (32) Smadel, J. E.; Bailey, C. A., y Diercks, F. H. *Amer J Hyg* 51:229, 1950.
- (33) Smadel, J. E. *et al. Amer J Trop Med Hyg* 1:87, 1952.
- (34) Smadel, J. E.; Snyder, M. J., y Robbins, F. C. *Amer J Hyg* 47:71, 1948.
- (35) Fox, J. P. *Amer J Trop Med Hyg* 5:464, 1956.
- (36) Ormsbee, R. A. *et al. J Immun* 92:404, 1964.
- (37) Zdrodovskii, P. F. y Genig, V. A. *Vop Virus* 7:355, 1962.

Rickettsial vaccines (Summary)

The problem of obtaining rickettsiae in sufficient amount to produce inactivated vaccine to immunize against various rickettsial diseases, including epidemic louse-borne typhus fever, was solved in several ways.

The first was to use the insect vectors to produce rich suspensions of rickettsiae, in the case of epidemic typhus by using the body-louse in which the rickettsiae proliferated in the intestine, and then, in the case of Rocky Mountain spotted fever, by grinding the viscera of heavily infected ticks. These vaccines were prepared in relatively large amounts.

Vaccines were also prepared from the tissues of susceptible animals in the case of murine-flea-borne typhus from rats after exposure to X-rays or benzol, and in the case of epidemic typhus, murine-typhus and tick-bite fever, from gerbils, whose resistance had been lowered by exposure to X-rays.

Tissue cultures were also used but found unsuitable for production of vaccines.

Most success in preparing rickettsial vaccines was achieved by the inoculation of chick-embryos in which prolific growths developed in the yolk sac membranes. Rich suspensions of rickettsiae were obtained in the case of epidemic, murine and tick-borne typhus using this method, and vaccines were produced on a very

large scale, sufficient to immunize several million military personnel and prisoners during the Second World War.

The general conclusion reached by American and Russian authorities from their experience during the Second World War was that the administration of inactivated vaccine does not prevent infection but it lowers the incidence of and modifies the course of the disease.

Since protective vaccination has become routine practice, typhus fever is no longer a serious threat to those working with rickettsiae in laboratories, and, although there have been several cases of rickettsial infection, there have been no deaths in laboratory personnel.

Vaccines against tsutsugamushi fever, mite-typhus, and against Q fever were also developed, but have not yet been adequately tested.

The need for vaccines against rickettsial diseases has been considerably diminished since the introduction of long-acting insecticides. The appearance of lice that are resistant to the commonly used long-acting insecticides is another reason for continuing surveillance and study of methods of immunization. However, those working with rickettsiae in laboratories and medical and public health officials, who come into close contact with patients suffering from typhus fever, should be offered the protection conferred by immunization.

Vacinas contra as riquetsioses (Resumo)

O problema da obtenção de riquetsias em quantidade suficiente para a produção de vacinas contra várias riquetsioses, inclusive o tifo epidêmico transmitido por piolhos, foi solucionado de várias maneiras.

Uma delas, a primeira a ser usada, consistia

em preparar com o vetor (inseto) ricas suspensões de riquetsias—no caso de tifo epidêmico, com o piolho, em cujos intestinos se verificara a proliferação e, no caso de febre maculosa das Montanhas Rochosas, com as víceras trituradas de carrapatos infectados.

Também se preparavam as vacinas com tecidos de animais susceptíveis—no caso de tifo transmitido por pulgas, com tecidos de ratos anteriormente expostos ao raio X ou ao benzol e, no caso de tifo epidêmico, tifo murino e riquetsiose transmitida por carrapatos, com tecidos de gerbos, anteriormente expostos ao raio X, para diminuição de sua resistência. Utilizavam-se também culturas de tecidos, que mais tarde foram consideradas impróprias.

Os melhores resultados na preparação de vacinas contra riquetsioses foram obtidos mediante a inoculação de embriões de galinha, conseguindo-se desse modo abundante proliferação nas membranas do saco vitelino. Esse método permitiu a obtenção de ricas suspensões de riquetsias, nos casos de tifo epidêmico, tifo murino e tifo transmitido por carrapato, e as vacinas preparadas a a suspensão, produzidas em larga escala, foram utilizadas para a imunização de vários milhões de soldados e prisioneiros no decorrer da Segunda Guerra Mundial.

A conclusão a que chegaram as autoridades americanas e russas com sua experiência na Segunda Guerra Mundial foi de que a inocula-

ção de vacinas de vírus inativado não previne a infecção, mas reduz a incidência da doença e modifica o curso da mesma.

Desde que a vacinação preventiva passou a ser prática rotineira, a febre tifóide deixou de constituir séria ameaça àqueles que trabalham com riquetsias em laboratórios e, embora hajam ocorrido vários casos de riquetsioses em laboratórios, não se registraram mortes.

Desenvolveram-se também vacinas contra a tsutsugamushi, o tifo transmitido por ácaros e a febre Q. Tais vacinas, entretanto, ainda não foram devidamente experimentadas.

A necessidade da imunização contra as riquetsioses vem diminuindo consideravelmente desde que se implantou o uso de inseticidas de ação residual. A manifestação de resistência dos piolhos aos inseticidas de ação residual comumente empregados constitui outra das razões para continuar a vigilância e estudar os métodos de imunização. Entretanto, dever-se-ia assegurar a proteção, mediante imunização, daqueles que trabalham com riquetsias em laboratórios, bem como do pessoal médico e de saúde pública, que tem contato direto com pacientes portadores da febre tifóide.

Vaccins contre les rickettsioses (Résumé)

La difficulté de se procurer des rickettsies en quantité suffisante pour produire un vaccin inactivé destiné à immuniser contre les diverses rickettsioses, y compris le typhus à poux épidémique, a été résolue de plusieurs façons.

La première a été d'utiliser les insectes vecteurs pour produire des suspensions abondantes de rickettsies, dans le cas du typhus épidémique en utilisant le pou de corps à l'intérieur duquel les rickettsies proliféraient dans l'intestin, et ensuite, dans le cas de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses, en pilant les viscères de tiques fortement infectés. Ces vaccins ont été préparés en relativement grandes quantités.

On a également préparé des vaccins à partir de tissus d'animaux susceptibles dans le cas du typhus murin à poux de rats après exposition aux rayons X ou au benzol et, dans le cas du typhus épidémique, du typhus murin et de la fièvre à tiques, à partir de gerbilles dont la résistance a été diminuée par exposition aux rayons X.

Des cultures tissulaires ont également été utilisées mais se sont révélées impropres à la production de vaccins.

Les meilleurs résultats ont été obtenus en préparant des vaccins contre les rickettsies au moyen de l'inoculation d'embryons de poulet dans lesquels des tumeurs prolifères se sont développées dans les membranes vitellines. Des suspensions abondantes de rickettsies ont été obtenues dans le cas du typhus épidémique, murin et à tiques en employant cette méthode, et des vaccins ont été produits à grande échelle pendant la Deuxième guerre mondiale en quantités suffisantes pour immuniser plusieurs millions de membres des forces armées et de prisonniers de guerre.

L'expérience acquises par les autorités américaines et russes au cours de la Deuxième guerre mondiale leur a permis de conclure que l'administration de vaccins inactivés n'empêche pas l'infection mais réduit l'incidence de la maladie et en modifie le cours.

Etant donné que la vaccination protectrice est devenue un procédé courant, le typhus ne constitue plus un danger sérieux pour les personnes qui manipulent les rickettsies dans le laboratoire et, bien qu'il y ait eu plusieurs cas

d'infections causées par les rickettsies, aucun décès n'est survenu parmi le personnel de laboratoire.

Des vaccins contre la fièvre fluviale du Japon, le typhus transmis par les acares et la fièvre du Queensland ont également été mis au point mais n'ont pas encore été suffisamment éprouvés.

La nécessité de disposer de vaccins contre les rickettsioses a diminué sensiblement depuis l'emploi d'insecticides à effet rémanent. La

présence de poux qui sont résistants aux insecticides à action rémanente couramment utilisés constitue une autre raison pour continuer la surveillance et poursuivre l'étude des méthodes d'immunisation. Toutefois, il faut assurer aux personnes qui manipulent des rickettsies dans le laboratoire ainsi qu'aux médecins et fonctionnaires de la santé publique qui entrent en contact étroit avec les malades atteints de typhus, la protection que confère l'immunisation.

* * *

“La santé commence à la maison”

le 7 avril 1973

JOUR MONDIAL DE LA SANTÉ

25^{eme} Anniversaire

de

L'ORGANISATION MONDIALE

DE LA SANTÉ

1948-1973

* * *