

EL TIFO EXANTEMATICO EN EL ECUADOR

I. Estudio experimental de cepas asiladas en el Ecuador Interandino ()*

Por *Atilio Macchiavello M. D.*; *Dr. P. H.* (Director-Organizador del Instituto Nacional de Higiene, Guayaquil)

N. de la R.

Atilio Macchiavello Navas hombre de ciencia de la América, dedicado con fervor apostólico al estudio de las enfermedades pestilenciales y cuyo nombre es familiar a todo médico por el procedimiento de coloración "De Macchiavello" como puede serlo, Leishman, Giemsa o Fontana, hállase ahora dirigiendo el Inst. Nal. de Higiene del Ecuador en Guayaquil.

Allá está haciendo obra sobresaliente en investigaciones de Tifo. Y como los problemas sanitarios del Ecuador nos atañen de cerca, queremos, en obsequio de los estudiantes de Medicina, destacar el artículo sobre "El Tifo Exantemático en el Ecuador". Aparecido en el N° 1. Vol. 1. de la Revista Ecuatoriana de Higiene y Medicina Tropical.

A. Antecedentes Históricos.

En septiembre de 1942, el autor (1) presentó an la *XI Conferencia Sanitaria Panamericana de Río de Janeiro*, un resumen acerca del Tifo Exantemático en el Ecuador. Apenas merece recordarse que, desde comienzos del siglo, Sojos, de Cuenca, aseguraba la existencia del Tifo, al igual que en 1913, Pervan (2) lo sospechaba en Quito. En 1917, Espinoza Tamayo (3) señalaba dos defunciones por Tabardillo, en Guayaquil, diagnósticos impugnados por Valenzuela (4). En 1920, Sayago Samaniego, en la Provincia de Azuay (5); en 1925, una Comisión Sanitaria destacada en la Parroquia de Pomasquí (2) y en 1930, Malo (6), en Cuenca, niegan que sendos brotes epidémicos ocurridos en esas localidades, fueran realmente de la enfermedad que nos ocupa.

(*) Recibido, para publicación el 15 de septiembre de 1943.

Montalván, 1938, declara ante la *X Conferencia Sanitaria, Panamericana de Bogotá* (7) que el Tifo Exantemático es esporádico en la Sierra ecuatoriana, no habiéndose observado en forma epidémica.

El año 1940 marca una fecha importante en el conocimiento del Tifo Ecuatoriano. Casi simultáneamente García (8) y Orellana y García (9) en Quito, y Valenzuela, en Cuenca (10) dictan ante Sociedades Científicas representativas, conferencias en que de modo irredargüible se comprueba la existencia del Tifo en el país, tanto clínica, como serológicamente. En ese mismo año, Ortega (11) escribe sobre el mismo tema una interesante Tesis doctoral, con una nutrida casuística.

Las comprobaciones de García (8) son importantes, porque serológicamente permiten confirmar la existencia de pequeños brotes epidémicos de Tifo en Malchinguí, Tocoache y Quito.

Las comprobaciones clínicas de Orellana y García (9) se acompañan de trabajos experimentales en cobayos inoculados con sangre de tíficos. Los autores dicen haber observado signo de Mooser positivo, sin presencia de *Rickettsia* en la Túnica vaginal. Como veremos más adelante, sospechamos que se ha tratado de edema escrotal inespecífico. Los autores hacen en forma sucinta, anotaciones de carácter epidemiológico en Malchinguí y Quito, siendo estas las primeras observaciones de esta naturaleza publicadas en el país.

En el relato de Valenzuela se cita una bien documentada observación clínica personal, a la vez que se hace referencias a otros casos de diversos puntos de la Sierra.

A partir de esta época, la Dirección General de Sanidad denuncia oficialmente ante la Oficina Sanitaria Panamericana la existencia de Tifo Exantemático en Ecuador.

En mayo de 1940 (12) González Hidalgo comprueba la afirmación de Ortega de existir Tifo Exantemático en la Provincia de Tungurahua y además, lo señala en la de Chimborazo (Ríobamba). En junio, hace la misma declaración para Cañar, Azogues, Cuenca y Gualaceo, e indica que la Oficina de Estadística de la Dirección de Sanidad de Quito, ha registrado la existencia de 86 casos de Tifo (con 16 defunciones) para 1940 (o sea 18.6% de letalidad); 173 casos con 28 defunciones (16.1%) para 1941, y 258 casos con 37 defunciones (14.3%) para 1942.

En 1941, observamos casos indudables de Tifo en la Sierra Ecuatoriana y comprendiendo la importancia del problema para el país, gestionamos ante el doctor Ruiz Castañeda una beca para un médico ecuatoriano. Oficializado el asunto, la beca fue servida por el doctor González Hidalgo.

Entre 1941 y 1942, varios casos de Tifo, clínica y serológicamente positivos, fueron observados en Guayaquil por el autor a so-

licitud del Prof. Tanca Marengo. Todas las inoculaciones a cobayos, hechas tardíamente en el curso de la enfermedad, resultaron negativas. Ninguno de los casos era autóctono de Guayaquil.

El 7 de enero de 1943, "El Comercio" de Quito, anunció que el doctor Cristóbal González Hidalgo había comprobado la existencia del Tifo Exantemático en el Ecuador por inoculaciones experimentales a cobayos y lauchas y observación microscópica de Rickettsias en el material de pasaje. El 12 de enero, el Director General de Sanidad, entregó al autor, en calidad de Director del Instituto Nacional de Higiene, dos cobayos inoculados con dicha Cepa (Quito I) para que fueran estudiados en el establecimiento. Después de realizar 15 pasajes seriados en 54 cobayos, llegué a la conclusión (14) de que los cobayos enviados de Quito padecían una afección no tifosa, atenuada, simulando el Tifo orquíutico.

El 15 de marzo de 1943, González Hidalgo inoculara sangre del paciente M. G. al cobayo. La curva febril del animal inoculado y de los pasajes siguientes (cerebro a peritoneo) son sospechosas de infección Tifosa experimental. Al 4º pase, en dos cobayos, se desarrollan signos orquíuticos. El curso de la enfermedad se hace en ambos con temperaturas superiores a 41º C., y el estado general de los animales revela una dolencia grave con amenaza de desenlace fatal. Ante lo desusual del cuadro clínico, el doctor González Hidalgo traslada ambos cobayos a Guayaquil, para someterlos al estudio del Instituto de Higiene. El 2 de mayo sacrificué uno de los cobayos *in extremis*, encontrando una extensa peritonitis fibrino purulenta inespecífica respecto al Tifo (los cultivos desarrollaron *Salmonella tufi-murium* y *Pseudomonas aeruginosas*); pero a la vez infección Tifosa específica de ambas tunicas vaginales, con presencia de Rickettsia en cantidad desusualmente abundante en unas 20 células serosales. Esta ha resultado ser la primera observación microscópica de Rickettsia en el Ecuador. La autopsia del 2º cobayo realizada al día siguiente, comprobó ampliamente la concomitancia de infección específica e inespecífica.

Después de grandes esfuerzos he podido aislar el Tifo de las infecciones inespecíficas recurriendo a la vacunación antisalmonear, terapia con sulfatiazol e inoculaciones de pasaje con material pobremente contaminado (cerebro) por vías inaptas para la localización peritoneal de los agentes de infección inespecífica. El estudio de esta cepa que designaremos Quito II, así como el estudio de otra cepa *limpia* proveniente de sangre de un enfermo de Tifo observado en Loja por el doctor Montero Carrión, es el objeto del presente artículo. Igualmente, se hacen algunas observaciones sobre la supuesta cepa de Tifo, Quito I.

Cepa Quito I. (Supuesta de Tifo Exantemático).

Con esta cepa se efectuaron 15 pasajes, con un total de 54 cobayos, de los cuales 40 fueron inoculados con cerebro, 3 con Túnica vaginal y el resto con ambos materiales y en ocasiones, además, bazo. En la mitad de los cobayos, no hubo reacción febril y en el resto la reacción fue irregular, rara vez simulando de cerca la curva febril del Tifo. En ninguno de los cobayos castrados al final del período de incubación, se encontraron Rickettsias ni las hubo tampoco en la vaginal testicular de los animales examinados al momento de efectuar los pasajes. A lo menos 7 tentativas de cultivar el virus en huevo fértil, sea partiendo de sangre, sea partiendo de vaginal del testículo, fracasaron. Las pruebas de inmunidad cruzada con cepas de Tifo murino o clásico, fueron negativas, con simple excepción de un cobayo que mostró protección. Es posible que se tratara de un caso de Tifo inaparente, más que de una prueba de protección verdaderamente positiva.

El hecho importante respecto a esta cepa, es que el agente infeccioso, posiblemente una salmonella, produce a veces edema escrotal y curva febril que pueden ser confundidos con el Tifo; además, cuando la enfermedad está a punto de resolverse, hacia el 12º a 14º días, el examen de las vaginales revela inclusiones intracelulares de las células de la serosa y dichas inclusiones tiñen inespecíficamente como los virus. Un detenido estudio nos ha permitido concluir que se trata de restos de bacterias fagocitadas, como lo prueban exámenes seriados por castración o sacrificio de los cobayos en días sucesivos. En un detallado informe a la Dirección General de Sanidad, (14) se ha discutido la no especificidad tifosa de esta cepa.

Cepa Quito II, de Tifo Exantemático.

Como dijimos anteriormente, esta cepa fue sometida para nuestro estudio por el doctor Cristóbal González Hídalgo. Dos cobayos, traídos a nuestro laboratorio mostraban ambos intensa peritonitis sero-fibrinosa, aislándose en cultivos corrientes *Salmonella Typhy-murium* y *Pseudomonas aeruginosa*. Paralelamente en ambos se desarrollaba una intensa infección tifosa específica, encontrándose numerosas células de la vaginal testicular repletas de Rickettsias. La cepa fue aislada de un enfermo de Tifo Exantemático hospitalizado en Quito y en los 3 primeros pasajes efectuados por el doctor González la curva febril fue típica de Tifo experimental del cobayo. En el 4º pasaje, el cobayo inoculado mostró temperatura superior a 41º por 4 días después de tres días de período de

incubación. Este animal tuvo edema escrotal intenso. Los cobayos de 5º pasaje (los primeros examinados por nosotros) tuvieron temperaturas atípicas, superiores a 41º 5 C., después de una incubación de dos días. El edema escrotal en uno de ellos fue intenso. A la autopsia se encontró un grueso depósito de fibrina y pus entre las dos hojas de la serosa testicular. Ambos cobayos fueron autopsiados entre el 6º y 7º día después de la inoculación y ello explica el por qué las *Rickettsias* fueron tan abundantes en la vaginal del testículo. En el 6º pasaje (1º de nuestra serie) se inocularon en total 18 cobayos y 6 ratas, los primeros con cerebro o con vaginal, por vía subcutánea o intra-peritoneal; las últimas con los mismos inóculos por las mismas vías y además, por vía respiratoria-pulmonar. Todos los cobayos, menos 1, reaccionaron con temperaturas atípicas después de un período de incubación de 2 a 4 días. El 50%, murieron espontáneamente de peritonitis o septicemia entre el 6º y el 9º día, sin presentar *Rickettsias* en las vaginales testiculares. En uno solo de los sobrevivientes, sacrificado al 9º día se encontró *Rickettsia* en las vaginales, pero la línea de pasajes de este animal se perdió posteriormente por muerte espontánea de los cobayos. La mayor parte de los cobayos inoculados por vía subcutánea presentaron abscesos del punto de inoculación. Uno de ellos, que al igual de los otros había recibido intervención quirúrgica para la abertura del absceso, fue sacrificado al 13º día, y de este animal se pudo obtener una cepa limpia, recurriendo a ciertos artificios, como ser, vacunación de los cobayos, terapéutica con sulfatiazol y pasajes sostenidos con cerebro a peritoneo. Sin embargo, sospechamos que la principal razón para la *limpieza* de la cepa fue el uso de cobayos sobrevivientes de una epizootia espontánea por *typhi-murium*. Ninguna de las ratas inoculadas tuvo la menor reacción febril. La recuperación del virus de rata en cobayos, fue negativa en todas las ocasiones que se tentó.

En total nuestro estudio comprende 17 pasajes, en 90 cobayos. De ellos, 32 murieron espontáneamente y 8 se destinaron a pruebas de inmunidad. En los primeros, siempre la curva de la fiebre fue atípica y la lesión más frecuente hallada a la autopsia fue peritonitis sero-fibrinosa o fibrino-purulenta. Entre los 50 cobayos restantes sólo 14 presentaron curva febril típica de Tifo Exantemático experimental y a la autopsia no se encontró infección agregada. En 11 de estos animales pudo comprobarse la existencia de *Rickettsia* en el raspado de túnica vaginalis, generalmente después de larga investigación y sólo dos veces en relativa abundancia. Entre los 36 cobayos con curva febril atípica, sólo 3 veces se constataron *Rickettsias* en la vaginal testicular, y en cambio 24 cobayos presentaron signos de peritonitis con presencia de Bacilos Gram negativos cultivables en medios de cultivo corrientes. De los 11 cobayos

que presentaron Rickettsia en la vaginal, 9 corresponden a una misma línea de pasajes.

El período de incubación del Tifo en estos 14 cobayos con curva febril típica, fluctuó entre 6 y 11 días, siendo la media de 8. Los pasajes se efectuaron de preferencia entre el 11° y 13° días, en plena evolución febril. La evolución de la curva febril sólo pudo ser estudiada en 8 animales destinados a prueba de inmunidad, siendo la duración media de 5 a 7 días, y las variaciones comprendidas entre 4 y 7 días. El shock febril fluctuó entre 40° C. y 40° 9 C.

En los cobayos típicamente tifosos nunca hubo ni la más leve reacción escrotal. En cambio, en los cobayos que presentaron infección agregada de la vaginal del testículo, el edema, fugaz las más de las veces, hizo aparecer un pseudo-Mooser positivo.

Llamamos la atención a que estos falsos signos de Mooser sólo fueron evidentes en cobayos de 500 o más gramos de peso, con testículos bien descendidos en el escroto y no en los animales de 250 gramos de peso o menos. Siendo las infecciones por *S. typhimurium* extraordinariamente frecuentes en los cobayos del Ecuador, antes de concluir sobre la existencia de edema escrotal, debe descartarse escrupulosamente la posibilidad de un signo inespecífico. A veces estas infecciones salmonelares son lo suficientemente atenuadas para permitir la sobrevida del animal. La infección salmonelar, por sí sola, puede simular un cuadro pseudo-tifoso, pero es difícil que en los pasajes se reproduzca esta similitud como para inducir a un error permanente. También hemos notado que el pseudo-edema escrotal parece ser más prominente en los cobayos de la Sierra que en los del Litoral. Este hecho parece haber inducido al error de creer que el Tifo prevalente en la Sierra es de tipo murino, lo que no encuentra apoyo en nuestras observaciones.

Una vez obtenida la cepa Quito II, hemos procedido a repetir las inoculaciones en ratas y lauchas por diversas vías, incluyendo la peritoneal, subcutánea, digestiva y respiratoria. Ninguno de los animales ha respondido con fiebre a la inoculación y ninguno ha muerto espontáneamente. Los cobayos inoculados con vísceras de estas ratas y lauchas, obtenidas entre el 7° y 12° día después de la inoculación de virus tifo, permanecieron afebriles. En consecuencia, concluimos que la rata y la laucha son refractarias a la infección tifo con cepa Quito II.

Castración unilateral. — Algunos de los cobayos que no presentaron fiebre antes del 6° día, después de la inoculación del virus tifo, fueron castrados unilateralmente. En 4 de 6 ocasiones se encontraron Rickettsias intracelulares, siendo en una ocasión particularmente abundantes. Justamente, este animal evolucionó con un tifo completamente afebril, y la prueba de inmunidad practicada 40 días más tarde fue positiva.

Tifo inaparente. — Entre los 36 animales que hemos descrito como presentando curva febril atípica, se incluyen 12 cobayos en los cuales la fiebre duró uno o dos días y nunca fue mayor de 40° 3 C. Cinco de estos cobayos fueron descartados por mostrar infección agregada. De los 7 restantes, sólo uno presentó escasas *Rickettsias* intracelulares. Suspensiones de cerebro de estos cobayos, inoculados separadamente en sendos cobayos reprodujeron Tifo típico en dos ocasiones, en otras dos, tifo atípico y en tres, los animales permanecieron afebriles. Las pruebas de inmunidad fueron positivas para uno de los cobayos con Tifo típico, parcialmente positiva para dos con Tifo atípico y uno de los afebriles; negativas para los otros dos afebriles.

Prueba de inmunidad. — Para estas pruebas se han utilizado dos cepas de Tifo de Colombia, que nos han sido enviadas por el Prof. Patiño Camargo, del Instituto Nacional de Epidemiología e Investigaciones Médicas de Bogotá, cepas que fueron previamente sometidas a un somero estudio al que se hace referencias en el Apéndice I. (*).

En todos los casos de Tifo típico, los cobayos respondieron a la prueba, mostrando la conservación de una perfecta inmunidad para ambas cepas colombianas, después de 40 a 70 días de la primera inoculación.

Pseudo-inclusiones y Rickettsias cocoides.—En numerosos animales sacrificados en un período tardío de la evolución de la enfermedad inespecífica (salmonelas y pseudomonas), encontramos inclusiones acidófilas intracitoplasmáticas de tamaños variables, que pudieron inducir a sospechar la presencia de algún virus. Por mucho tiempo inclusiones semejantes eran observadas en cobayos locales, tanto en la vaginal del testículo, como en el bazo, sin encontrar para ello una explicación satisfactoria. Todas las tentativas de reproducir el tipo de lesiones con filtrados de estos órganos o tejidos, fueron infructuosas. Recientemente, se han descrito hallazgos semejantes, con iguales resultados negativos.

Un estudio más detallado del asunto nos ha permitido llegar a la conclusión que tales pseudo-inclusiones son el resultado de fagocitosis de ciertos microorganismos por células macrofágicas de tipo serosal. En el caso de las infecciones inespecíficas de nuestros cobayos, hemos podido seguir la evolución de este proceso en todas sus etapas, hasta llegar a la observación de pequeños cuerpos intracitoplasmáticos acidófilos, bastante similares a inclusiones virídicas. En algunas de estas etapas, tales inclusiones pueden disgregarse en pequeñas granulaciones pulverulentas que se distribu-

(*) Agradecemos al Prof. Patiño-Camargo por la solicitud con que atendió nuestro pedido.

yen por la célula dando la impresión de un crecimiento en masa. Es posible en ocasiones sospechar que estos gránulos puedan tener alguna relación con la *Rickettsia*, por teñir igual que estas con los colorantes de Castañeda y del autor. Con el Giemsa la impresión es aún más dudosa. Si bien no hay duda que existe una forma cooide de *Rickettsia prowazeki*, debe establecerse que la tal forma guarda una relación a los elementos bacilares, muy semejante a lo que se observa en cualquier cultivo bacteriano en desarrollo, en que se puede hablar de formas largas y cortas, sin que se pierda el patrón general morfológico y tintorial del microorganismo. Últimamente el autor ha observado frotos de supuestas "Rickettsias cooides" que no dudaría en asimilar al tipo de granulaciones descritas más arriba y que cree definir como residuos de lisis bacteriana en el citoplasma de ciertas células macrófagos o serosales.

Cultivos.—La Cepa Quito II ha sido recuperada en cultivos en huevos siguiendo la técnica de Cox y en cultivos en tejidos por la técnica de Maitland y Maitland, modificada por Nigg y Landsteiner. Estos cultivos se conformaron a la rutina y fueron probados en dos ocasiones cada uno, en cobayos, produciendo tifo típico, sin edema escrotal. Ambas series debieron ser interrumpidas a causa de la dificultad de obtener cobayos con vaginales libres de infecciones, banales. Igualmente un 10% de los huevos usados revelaron infecciones especialmente de la clara, las cuales hicieron difícil evitar la contaminación de los huevos de pasaje. Morfológica y culturalmente, la cepa Quito II se comporta como de *R. prowazeki*. Con estos cultivos se trató de provocar en la rata infección peritoneal, con la ayuda del benzol, con resultados completamente negativos. En cobayos, la inoculación diaria de 2 centímetros cúbicos de benzol (subcutáneo) produjo un notable aumento de las *Rickettsias* de la vaginal, entre el 6º y 8º día de la inoculación; pero no así en el peritoneo.

Anatomía patológica.—En sólo dos animales se han examinado cortes de cerebros encontrándose típicas formaciones nodulares tifosas en abundancia (11 y 13 días después de la inoculación). Las otras vísceras serán objeto de un estudio especial por uno de mis asistentes.

Poder vacunante. — *Rickettsias* obtenidas por el método de Cox, han servido para vacunar un pequeño lote de 6 cobayos. Tres recibieron 2 dosis de 0.3 cc. y 3, tres dosis de 0.3 cc. de una suspensión calculada groseramente a 1.000 millones p. c. c. Tres lotes de animales integrados por uno de cada serie, fueron inoculados con cepa Quito II y con las dos cepas colombianas de Patiño Camargo, 45 días después de la vacunación, recibiendo cada uno 1½ de cerebro de cobayos de las respectivas cepas. Los controles enfermaron en el período usual, y entre los vacunados sólo uno de los cobayos

que recibieron la cepa colombiana hizo dos días de fiebre (40°1 y 40°3 C.).

Aglutininas. — Un conejo inoculado por vía intravenosa con suspensión de Rickettsias vivas (Maitland) por tres veces en 6 días, desarrolló reacción de Weil-Félix positiva al 1: 1.280+++ , entre el 13° y 21° días después de la última inyección. La reacción de Weil fue positiva al 1: 10.000 +++. El suero de este animal neutraliza la Rickettsia *in vitro* y protege *in vivo* a cobayos de pasaje, a dosis inferiores a 0.5 c. c. de suero inoculado simultáneamente por distinta vía que el virus tifo de cualquiera de las dos cepas colombianas de Patiño y de la cepa homóloga.

Cepa Loja, de Tifo Exantemático.

Esta cepa, recientemente estudiada, corresponde a un enfermo de la Provincia de Loja, ubicado en la región andina austral del país y fue obtenida inoculando intraperitonealmente al cobayo, 5 c. c. de sangre que había sido enviada por avión, después de agitarla vigorosamente para destruir el coágulo. El primer pasaje tuvo un período de incubación de 8 días; que es la media para los pases siguientes. Los animales no han presentado edema escrotal. En las tunicas ha habido presencia de muy escasas Rickettsias en la vaginal del testículo, y en todos los casos la morfología ha sido más bien filamentososa, si bien se observan además elementos de longitud normal. El estudio de esta cepa se menciona sólo como confirmación de la existencia de Tifo en la zona más austral del país. La cepa se comporta como de virus clásico, no orquítico.

Discusión.

La exposición que antecede deja poca duda acerca de la existencia del Tifo Exantemático en el Ecuador. A las comprobaciones clínicas, serológicas, epidemiológicas, agregamos ahora la comprobación microscópica, bacteriológica, inmunológica y experimental y la observación directa y aislamiento del agente etiológico. La cepa que nos ha servido para estos trabajos fue aislada en Quito por el doctor Cristóbal González Hidalgo de un paciente clínica y serológicamente diagnosticado como Tifo Exantemático. En los tres primero pasajes, de los cinco practicados por el doctor González, no hay duda que la curva febril corresponde a tifo clásico experimental del cobayo. En el 4° pasaje, hay un acortamiento del período de incubación; el bloque de temperatura abarca hasta los 41°5 C., y aparece un edema escrotal intenso. En el 5° pasaje, estas características se acentúan si bien solo uno de los dos cobayos inoculados presenta signo de Mooser evidente. En estas condiciones, el

estudio de las curvas febriles y del edema escrotal nos sugiere la posibilidad de infección agregada, y en efecto, a la necropsia se comprueba este hecho. Después de grandes esfuerzos logra limpiarse la cepa tífosa y desde ese momento recupera sus características típicas de Tifo clásico experimental del cobayo. Con anterioridad, García de Quito había obtenido signo de Mooser positivo, sin observación de *Rickettsia* en cobayos inoculados con sangre de Tifosos de la Sierra. Es probable que en tales casos también se tratara de falsos Mooser debidos a infecciones inespecíficas. Lo anterior sugiere que la conclusión que el Tifo de la Sierra Ecuatoriana pueda ser de variedad murina, no está demostrado, ni encuentra apoyo en nuestras observaciones. En efecto, por el período de incubación, por la curva febril, por ser las ratas refractarias a la inoculación experimental, al igual que la lauchas, por fuerte poder antigénico de la cepa, por la ausencia de signo de Mooser, por la intensidad de las lesiones nodulares infiltrativas del cerebro, por la presencia precoz de *Rickettsias* en la túnica vaginalis y su desaparición posterior, etc., puede afirmarse que el Tifo de la Sierra corresponde a la variedad clásica, llamada europea o no orquílica. Epidemiológicamente, nada hay que sugiera que el Tifo serrano pueda reconocer origen murino. La incidencia familiar de los casos asociados a una intensa pediculosis, la escasez de ratas en localidades en que el Tifo es prevalente, como ser en Loja, la ausencia de *X. cheopis* o su bajo índice en la mayor parte de los meses del año, y sobre todo en aquellos de mayor incidencia del Tifo, etc., todo sugiere, la posibilidad de tifo nacido de piojos y no de pulgas. El encuentro de Tifo murino en Bogotá por Patiño Camargo (16) hace posible que cepas de esta variedad también puedan encontrarse en las ciudades de los Andes ecuatorianos, hecho a demostrar en el futuro.

El autor acepta ampliamente la opinión de Zinsser que tanto el tifo murino, como el europeo, pueden ser epidémicos o endémicos. La epidemicidad o endemicidad del primero depende de la oportunidad de ser transmitido por piojos o por pulgas. Pasajes insistentes por piojo-hombre-piojo hacen perder al virus murino su propiedad orquílica, de manera que llega a ser indiferenciable del virus clásico a menos de operarse una reversión espontánea o artificial de las cepas hacia la cualidad orquílica primitiva. Así pues, en el virus murino, la propiedad orquílica está ligada al vector tanto como a la característica intrínseca del virus. Incontables pasajes hombre-piojo tal vez hayan fijado el carácter no orquílico de la variedad murina, para convertirlo en virus clásico, pero el hecho es que al presente las características endémicas o epidémicas de este último, dependen casi exclusivamente del estado de inmunidad de las poblaciones y no de cambios en las propiedades del virus o en la calidad del vector. El retorno de la infección humana por

virus europeo a la rata, por mediación de la *X. cheopis* es algo improbable, pero posible, y que es necesario demostrar fehacientemente antes de aceptarlo. Estadísticamente, sin embargo, la posibilidad de que la infección tifosa pase de la rata al hombre por medio de la *X. cheopis* es infinitamente mayor que la posibilidad de reversión de la infección del hombre a la rata, con mediación de la misma pulga, por el simple hecho de ser ésta, huésped de los roedores y no del hombre. Llamar al tifo murino, orquíptico, no es del todo justificable, ya que comprendería sólo ciertos virus endémicos murinos; llamar al tifo europeo, no orquíptico, tampoco es justificable, pues tal denominación incluye virus murino en trance de epidemiizarse o humanizarse, es decir, en vías de perder temporal o definitivamente la cualidad orquíptica.

En muchos puntos de la sierra ecuatoriana el Tifo es endémico, pero esto no prejuzga que necesariamente deba ser murino. La endemidad nace de posibles infecciones en la niñez y del carácter que esta inmunidad colectiva impone a la diseminación del mal. Cuando alcanza poblaciones indemnes, el tifo rápidamente impone su carácter epidémico clásico; pero la distribución de la población rural en pequeños poblados impide imprimir a estas epidemias la difusión e intensidad que las caracteriza en núcleos más densos de población. El estudio clínico de las formas juveniles del Tifo o de las formas liminares frustra, aún no ha sido hecho en el país; pero cuando se haga, se podrá observar que la incidencia de estas formas es elevada, incluso evolucionando sin la aparición de exantemas, como simples cuadros gripales.

La cepa en estudio proveniente de Loja, confirma que el Tifo ecuatoriano es de la variedad europea. En el sitio en que se produjo el caso humano que le dio origen, las ratas son excepcionales y constituyen menos del 3% de la población de roedores representada casi exclusivamente por *Mus musculus*.

Conclusiones.

Se estudia una cepa de Tifo Exantemático aislada en Quito de un caso humano, y se concluye, que corresponde a la variedad clásica, europea, no orquíptica. La aparición transitoria de un falso signo de Mooser (edema escrotal) y el acortamiento aparente del período de incubación, se debió a infección salmonelar y piociánica agregada. Eliminada la infección secundaria, la cepa readquirió sus características de Tifo clásico, transmitido por piojos. Esta es la primera cepa en que se observa y aísla *Rickettsia prowaseki* en el Ecuador, y es la primera que se estudia experimentalmente. Otra cepa, aislada de sangre de un enfermo de la región austral

del país, confirma los hallazgos anteriores, aunque todavía no se encuentra completamente estudiada.

Apéndice sobre cepas colombianas de Tifo Exantemático.

Gracias a la gentileza del Prof. Patiño Camargo hemos podido contar con dos cepas de Tifo Exantemático colombiano, enviadas a nuestro laboratorio por expreso aéreo. Una tercera cepa, recibida posteriormente aun no está completamente estudiada y por lo tanto no se hace alusión a ella en lo que sigue.

El objeto de citar estos estudios en este apéndice, es hacer algunas observaciones sobre el comportamiento de ambas en nuestro laboratorio.

La primera cepa fue recibida en marzo de 1943. Proviene de un triturado de piojos de cabeza y cuerpo de dos pacientes de Tifo de la población carbonífera de Suesca, a 70 km. de Bogotá, inoculados a dos cobayos el 23 de Enero del presente año. El promedio del período de incubación ha sido 7 días con extremos de $4\frac{1}{2}$ a $11\frac{1}{2}$ días. El doctor Patiño Camargo informa que la cepa no es orquítica; pero que se han observado Rickettsias en la túnica vaginal y en frotos de raspado de peritoneo, coloreados por mi método. Esta cepa fue designada por nosotros como *cepa de Bogotá*.

Hasta el presente se han efectuado 14 pasajes en un total de 48 cobayos.

En los dos cobayos enviados por Patiño Camargo (inoculados el 26 de febrero) el período de incubación fue de 8 días. Sacrificados el 10º día y 2º febril, ambos animales presentaron típicas Rickettsias en el raspado de peritoneo pelviano. Ahora bien, durante los siguientes 8 pases efectuados en nuestro Laboratorio, inoculando sea cerebro solo o mezclado con suspensiones de túnica vaginal y bazo, en un total de 27 cobayos, sólo 3 cobayos hicieron tifo típico no orquíptico, con presencia de Rickettsia en la vaginal testicular; otros 4 cobayos, tuvieron curvas febriles atípicas sobrepasando 40º C., en uno a 3 días, no subiendo la fiebre por arriba de 40º3 C. En uno solo de estos animales se constató presencia de Rickettsia en la vaginal. De los 20 animales restantes 6 murieron por enfermedades intercurrentes y 14 hicieron la evolución de la enfermedad completamente afebriles. En 4 de estos cobayos hubo presencia de Rickettsia (después de larga investigación) siempre en escasa cantidad. En 6 cobayos no se encontraron Rickettsia, pero los pasajes probaron que habían hecho Tifo inaparente. En los 4 cobayos restantes, sometidos dentro de dos meses a prueba de inmunidad con la otra cepa colombiana, se comprobó inmunidad positiva en dos, parcial en uno y negativa en otro.

Desde el 9º al 14º pasaje se utilizaron 21 cobayos, de los cua-

les 7 hicieron Tifo inaparente y 14 con evolución febril, después de incubación media de 9º día, con extremos de 5 a 15 días. En 7 animales observados durante todo el curso de la enfermedad la duración media de la fiebre fue de 3 días, con máximo de 40% C. En ningún cobayo hubo edema escrotal; pero el hallazgo de *Rickettsia* fue frecuente, tanto en los animales febriles como afebriles. Las pruebas de inmunidad con la otra cepa colombiana o con la cepa ecuatoriana Quito II, fueron total o parcialmente positivas. Los cultivos de *Rickettsia* en huevo, fueron satisfactorios, pero nunca abundantes.

Ahora bien, en esta cepa, como en otras estudiadas en Guayaquil, es evidente que el Tifo del cobayo se desarrolla en forma francamente atenuada. La causa de la atenuación de la virulencia nos es desconocida; pero si el mismo fenómeno acontece en el hombre, la importancia epidemiológica del hecho es enorme y tal vez pueda proveer una explicación a la mantención interepidémica del virus en países con alternativas de veranos e inviernos violentamente definidos. Por castración unilateral de los cobayos se trató de definir si la aparición y desaparición de las *Rickettsias* en los animales con Tifo inaparente era similar a la de los animales con Tifo febril, y se concluyó que eran perfectamente superponibles. El tifo febril se diferenció del inaparente sólo por la presencia de hipertermia y por la duración más firme de la inmunidad. El mayor número de reacciones febriles del último período puede relacionarse con temperatura ambiente más bajas.

La segunda cepa enviada por el Prof. Patiño Camargo, fue designada como Cepa Colombiana. El Prof. Patiño Camargo nos escribe: "La segunda pareja, curí (cobayo) macho 112 y curí hembra 85 proceden de inoculación de sangre del paciente J. G. llegado del pueblo de Lenguazaque al Hospital de Ubaté, que está a 115 kilómetros de Bogotá. Llevaba 6 días de fiebre con intensa erupción y delirio agitado.... El 8 de octubre (1942) lo sangré y la sangre citratada se inoculó en la tarde del mismo día a curíes. El virus se ha mantenido en actividad a través de 12 pases, por curíes y ratones blancos irradiados. En los curíes la incubación ha sido aproximadamente de 8 días y la hipertermia alrededor de 5 días. El 75% de los machos presenta reacción escrotal. Los animales enferman pero no mueren. En los frotos de peritoneo y túnica vaginal coloreados con Giemsa y Macchiavello, se han encontrado *Rickettsias* bacilares y cocoides en el 36% de los animales examinados. En el exudado, constituido por células mononucleares que en ocasiones se forman sobre el bazo, las *Rickettsias* son especialmente abundantes".

En nuestro laboratorio los dos cobayos referidos tuvieron fiebre después de 7 y 8 días de incubación, respectivamente, sien-

do sacrificados al 2° y 3° día febril. En uno de ellos se encontraron Rickettsias en la túnica vaginal. A partir de estos animales se hicieron 18 pasajes en 50 cobayos. En una serie de cobayos, el material infeccioso que se usó fue siempre cerebro. El Tifo progresivamente se fue atenuando y después del 5° pasaje de cerebro a peritoneo, la enfermedad no fue más evidenciable, ni recuperable. Ni uno solo de estos animales presentó edema escrotal. En total se utilizaron 21 animales.

Los 29 cobayos restantes fueron inoculados con materiales de pasajes, incluyendo siempre emulsiones de túnica vaginal, cerebro y bazo en ocasiones. De estos 29 cobayos 4 murieron accidentalmente; 7 hicieron infección inaparente, en dos casos demostrados por pruebas de inmunidad positivas. En los 18 animales restantes, el período de incubación fue de 7 días, con fluctuaciones entre 5 y 10 días. La duración de la fiebre en los animales destinados a prueba de inmunidad fue de 4 a 5 días. La inmunidad fue positiva frente a la otra cepa colombiana o a la ecuatoriana, lo más frecuentemente sólo parcial, respecto a la última. La presencia de Rickettsias en la vaginal, fue difícil de evidenciar y siempre fueron escasas. En ningún cobayo hubo el menor indicio de edema escrotal, lo que contrasta con la observación de Patiño Camargo, que se refiere a un 75% de positividad.

La presencia de Rickettsias cocoides en raspados de la superficie del bazo, peritoneo y túnica vaginal, nos recordaron las pseudo-inclusiones a que hicimos referencias anteriormente. No teniendo una explicación satisfactoria para esta divergencia tan notablemente acentuada, dejamos el punto en suspenso para futuras investigaciones.

En resumen, es evidente que el Prof. Patiño nos ha enviado dos cepas de Tifo Exantemático, cuyas características han variado, siendo una de las posibles razones, la influencia de la temperatura ambiente sobre la curva febril. La significación de estas variaciones desde el punto de vista epidemiológico, puede ser muy importante y es necesario seguir acumulando observaciones al respecto antes de llegar a una conclusión definitiva.

Referencias.

- 1.—Macchiavello, A.—Actas de la XI Conferencia Sanitaria Panamericana de Río de Janeiro, 1942.—En prensa.
- 2.—Pervan.—Citado en Referencias 12.
- 3.—Espinoza Tamayo.—Contribution a l'étude de la Géographie Médicale de la République de Equateur. — These. Lausanne, 1917.

- 4.—Valenzuela, A. J.—Tifus Exantemático.—Rev. de la Univ. de Guayaquil 10: 329. 1939.
- 5.—Sayago Samaniego, E.—Citado en Referencia 4.
- 6.—Malo Crespo, M.—Memorias del II Congreso Médico ecuatoriano, 1930.—Guayaquil, 1931, p. 351.
- 7.—Montalván, J. A. — Actas de la X Conferencia Sanitaria Panamericana de Bogotá, 1938 p. 810.
- 8.—García, E.—La Reacción de Weil-Félix y las Fiebres Exantemáticas. Conferencia en la Soc. Méd. de Quito, 1º febrero, 1940.
- 9.—Orellana, J. F. & García E.—Contribución al estudio clínico y experimental del Tifus Exantemático en Quito. — Conferencia en la Soc. Méd. de Quito, 11 de marzo de 1940.
- 10.—Valenzuela, A. J.—Ver referencia 4 y además, Rev. de la Universidad de Guayaquil 10: 329. 1939.
- 11.—Ortega, L. E.—Comprobación de la existencia del Tifo Exantemático en la Provincia de Pichincha. Tesis de Medicina, Quito, 1940.
- 12.—González Hidalgo, C.—El Tifo Exantemático en el Ecuador. Talleres Gráficos de Educación, Quito, 1943.
- 13.—García, E.—Comunicación personal.
- 14.—Macchiavello, A.—Informe a la Dirección General de Sanidad sobre la Cepa Quito, de supuesto Tifo Exantemático.—1943.
- 15.—Macchiavello, A.—Sobre la primera comprobación microscópica y experimental de la existencia de Tifo Exantemático en el Ecuador.—Mayo de 1943.—Informe presentado al Director General de Sanidad del Ecuador.
- 16.—Patiño-Camargo, L.—Tifo murino en Bogotá. Rev. de la Fac. de Med. 11: 503. 1943.

Summary.

A strain was derived from a human case of Typhus Fever in Quito, by intraperitoneal inoculation of guinea pig with defibrinated human blood. Till the third passage the strain behaved like the European epidemic type. In the following passages the sudden appearance of scrotal swelling and the shortening of the incubation period, were interpreted by local investigators as indicating that the strain was of Murine origin.

The author worked with the strain from the sixth passage and found that the Mooser sign was a false one due to bacterial infection of *tunica vaginalis*. In spite of this, growth of *Rickettsia* was unusually abundant in *tunica vaginalis*, this being the first observation of *Rickettsia* in the country.

Cleaning of the strain from peritoneal contaminants was

obtained by brain transfers, specific vaccination and sulfathiazol therapy.

When the bacterial scrotal swelling disappeared, the beginning of the fever was postponed to the seventh day or later. Brain Typhus nodule formations were prominent; immunity test with known Murine and European strain were positive; egg cultures following Cox technique and Maitland tissue culture reproduced non-orchitic Typhus in guinea pigs, and egg vaccine induced in these animals an active immunity against known strains, both Murine and European, of Colombian origin.

Intravenous inoculation of living *Rickettsia* in a rabbit developed specific agglutinins and the rabbit serum conferred protection upon a guinea pig against both strains.

The author concluded that the Ecuadorean Typhus observed in the Sierras is of an epidemic type, a conclusion confirmed by another strain isolated from a Typhus patient from the southern Province of Loja. Epidemiology with intervention of lice in Loja, where rats are very scarce and rat fleas almost unobtainable, confirmed these findings.