

# CRÓNICAS

## FIEBRE AMARILLA\*

*Posibilidad de difusión.*—Repasando los conocimientos actuales acerca de la fiebre amarilla, Still hace notar el cambio creado por los modernos medios de transporte, en particular automóviles y aeroplanos, en lo tocante a posible difusión de la fiebre amarilla. Es interesante observar que en América las epidemias de la enfermedad fueron frecuentes y mortíferas, pero en el África Occidental pasan inadvertidas, pues los indígenas rara vez mueren del mal, siendo considerado entre ellos como una ligera dolencia de la infancia. De penetrar en el África Oriental, lo más probable es que el primer caso, y quizás los primeros, pasaran inadvertidos, en particular si tienen lugar en algún sitio remoto, sobre todo vista la ubicuidad de las fiebres en los trópicos. De tener la víctima sangre del oeste de África en sus venas, la enfermedad sería sumamente benigna. Si reconocida, tal vez se suprimiría la noticia. Aun dando por sentado que se reconociera y denunciara el primer caso, hay probabilidades de que se propague la enfermedad, pues no abundan las casas a prueba de mosquitos. Un peligro todavía mayor sería si el virus se difundiera al Asia, pues tanto allí como en el África Oriental el *Aedes aegypti* es de los mosquitos más comunes. Por el África Oriental la enfermedad podría llegar a la India por aeroplanos o buques, o quizás con más lentitud en las embarcaciones costaneras. En la reunión de la Asociación Médica Británica en julio de 1932, Sir Malcolm Watson advirtió que las medidas propuestas contra la introducción de la fiebre amarilla en el África Oriental son fútiles, y que para impedirlo debería prohibirse toda la navegación aérea del África Occidental a la Oriental, investigar en el acto la inmunidad que poseen los habitantes de la última, y establecer en Londres una comisión permanente de la fiebre amarilla. Ninguna nación puede por sí sola tomar medidas eficaces sin la cooperación de las demás. En lo tocante a convenios de esa naturaleza, resulta difícil convenir en algo práctico, aparte de fórmulas que encubren los desacuerdos existentes. Al Gobierno inglés le corresponde una misión importante, pues no se puede pasar de las regiones endémicas del África Occidental a la zona susceptible de la Oriental, sin atravesar territorio británico. Los bacteriólogos cifran sus esperanzas en descubrir una vacuna que inmunice completamente. (Still, J.: *Jour. Royal Army Med. Cps.*, 268, obre. 1933.)

Comentando la situación, el *Journal of the Royal Army Medical Corps* (*ibid.*) hace notar la importancia de las modernas pruebas de protección para determinar la endemidad del mal. También apunta que muchos de los temores existentes acerca de la propagación por la navegación aérea probablemente desaparecerán si se impone la vacunación a los tripulantes de los aeroplanos y pasajeros procedentes de zonas infectadas.

*Bionomía de los insectos.*—Los censos de los mosquitos y experimentos de longevidad llevados a cabo con los vectores de la fiebre amarilla y otros insectos domésticos de la Nigeria Septentrional y Meridional, demuestran, en opinión de los autores, que, en lo tocante al influjo de las condiciones climatológicas sobre la

\* Crónicas sobre fiebre amarilla han aparecido en los siguientes números del BOLETÍN: 1933, abril, p. 388 y octubre, p. 1027; 1932, ab., p. 379, y sbre., p. 945; 1931, eno., p. 28, mzo., p. 330, mayo, p. 569, jul., p. 848 obre., p. 1317, y dbre., p. 1585; 1930, eno., p. 7, ab., pp. 389 y 469, mayo, pp. 508 y 620, agto., pp. 933 y 1017; 1929 eno., p. 26, mzo., p. 243, mayo, p. 465, jun., p. 540, jul., p. 664, agto., p. 828, nbre., p. 1202; 1928, sbre., p. 1104

bionomía del vector, el sur se presta todo el año para el mantenimiento de la fiebre amarilla, mientras que el norte, donde las variaciones son mucho mayores, sólo se presta a la cría de mosquitos durante un período limitado del año. Parece, pues, probable que las numerosas epidemias de fiebre amarilla que se han presentado en muchas poblaciones del norte de la región, han correspondido exclusivamente a esos períodos relativamente favorables de los años epidémicos. Es dudoso, pues, que la fiebre amarilla endémica pueda existir en la Nígeria Septentrional, dada la gran disminución de los *Aedes* y también de la duración de su vida, lo cual probablemente los elimina como vectores en la época desfavorable. Ninguno de los vectores estudiados experimentalmente parece desempeñar papel alguno en la transmisión de la enfermedad en las poblaciones del sur, pero la *Mansonia africana* tal vez revista alguna importancia epidemiológica en el norte. (Beeuwkes, H., Kerr, J. A., Weathersbee, A. A., y Taylor, A. W.: *Trans. Royal Soc. Trop. Med. & Hyg.*, 425, mzo. 1933.)

*Aedes fluviatilis*.—El *Aedes fluviatilis* cría en las rocas y también en otras partes, como jarros de arcilla, y hasta barricas de agua. En Murutiba, Brasil, hasta la fecha no se ha observado tendencia de parte de ese mosquito a invadir las casas. Como Davis y Shannon comunicaron en 1931 que el *A. fluviatilis* podía transmitir la fiebre amarilla fácilmente en el laboratorio, estas observaciones pueden poseer alguna importancia epidemiológica. (Soper, F. L., y Serafim Jr., J.: *Am. Jour. Trop. Med.*, 589, nbre. 1933.)

*Culex fatigans*.—En dos experimentos, Davis pudo transmitir virus amarílico al *rhesus* por medio de las picaduras de *Culex fatigans*. En un experimento, el período de incubación extrínseca fué de 17 días, y en el otro de 20 a 23. En un lote de mosquitos, la sobrevivencia del virus fué observada hasta 39 días después de ser alimentado con sangre infecciosa. Los datos disponibles indican que muchos mosquitos de los lotes experimentales se desembarazaron del virus. El *C. fatigans* no resulta un huésped eficiente para el virus. (Davis, N. C.: *Ann. Entom. Soc. Am.*, 491, tomo XXVI, no. 3.)

*Triatomas*.—Davis hace notar que, en raras circunstancias, sería posible que los triatomas actuaran en la naturaleza como transmisores del virus de la fiebre amarilla si, después de chupar sangre infectada, fueran triturados en la piel de una persona susceptible. Esto resultaría excepcional, pues, una vez repleto el triatoma, no es probable que desee chupar más sangre durante la semana en que el virus infeccioso permanece en su organismo. La inyección de triatomas (*megista*) que habían chupado sangre infecciosa, ocasionó: en monos *rhesus*: cuando hecha al cabo de tres a seis días, le muerte de fiebre amarilla; al cabo de siete días, fiebre seguida de inmunidad al mal; al cabo de 8 a 10 días, no fiebre, pero sí inmunidad; y al cabo de 14, ni fiebre ni inmunidad. Tras un período comparable al de la incubación extrínseca del virus en los mosquitos, los triatomas se mostraron incapaces de transmitir fiebre amarilla con sus picaduras, y aun en períodos más breves, sus heces no resultaron infecciosas. En un experimento, se transmitió la fiebre amarilla mecánicamente a un mono con las picaduras de triatoma, tras una comida interrumpida de sangre en un animal infectado. La transmisión mecánica en la naturaleza, parece también improbable. (Davis, N. C.: *Jour. Parasit.*, 209, mzo. 1933.)

*Efecto de la congelación sobre las larvas*.—Las observaciones de Bliss y Gill demuestran que las larvas del *Aedes aegypti* reviven después de haber permanecido incrustadas en hielo por no más de 10 horas, y maduran con la misma rapidez que los testigos. En cambio, mueren si permanecen en hielo 11 horas o más, de modo que en esas condiciones es probable que no sobrevivan los meses del invierno, aunque las que se sumergen, tal vez hibernen. Los huevos, según las observaciones de Reed y Carroll, parecen resistir la congelación mejor que las larvas, de modo que en ese caso la sobrevivencia de la especie dependerá de los

huevos o de las hembras hibernantes, o de ambos. La sobrevivencia de las larvas después de haber permanecido en hielo por espacio de 10 horas, acrecienta los problemas de las autoridades sanitarias en lo tocante a cuidadosa inspección de cargamentos y vehículos, así como pasajeros, procedentes de países donde existe la fiebre amarilla, en particular tratándose de la navegación aérea. Lloyd y Russell ya recalcaron en 1932 el peligro potencial de reinfecciones de los antiguos focos de la enfermedad, ya desembarazados del mal. El Dr. Aragão parece haber descubierto que un ácaro brasileño puede transmitir la fiebre amarilla, en cuyo caso la amenaza sería aun más aguda. (Bliss Jr., R., y Gill, Jessie May: *Am. Jour. Trop. Med.*, 583, nbre. 1933.)

*Sobrevivencia en ácaros.*—Según los experimentos de Davis, el virus amarílico puede permanecer vivo en las garrapatas por un período considerable, habiéndose demostrado su persistencia por la inyección de suspensiones acaridianas en *M. rhesus*. El *Argas persicus* adulto, inyectado a los 6 días de haber consumido la sangre infecciosa, provocó fiebre amarilla letal. Otro tanto sucedió con el *Amblyomma cajennense* inyectado a los 15 días, mientras que la inyección al cabo de 28 días produjo inmunidad, sin signos clínicos del mal. El *Rhipicephalus sanguineus* adulto, inyectado a los 28 días de la comida infecciosa, produjo fiebre amarilla letal, sucediendo lo mismo con las ninfas inyectadas a los 10 días de la comida infecciosa. Las larvas del *Boophilus microplus* inyectadas a los 10 días de la comida infecciosa, produjeron la muerte, y lo mismo sucedió con ácaros de pollo (cuyo género y especie no se determinaron) inyectados a los 6 días de la comida infecciosa. En un número limitado de experimentos, no se obtuvieron pruebas de que el virus pasara de una generación de ácaros a otra por el huevo, de que el virus persistiera en la metamorfosis de la larva en ninfa, o que fuera transmitido por las picadas de los ácaros en ningún período. (Davis, N. C.: *Am. Jour. Trop. Med.*, 547, nbre. 1933.)

*Titulación del virus.*—En las titulaciones realizadas por Davis, Frobisher y Lloyd del virus amarílico con monos *rhesus* como animales de ensayo, observaron que los mosquitos *Stegomyia*, inmediatamente después de alimentarse en sangre muy infecciosa, contienen un promedio de uno a dos millones de dosis letales de virus, y el título de la sangre recién ingerida llegó a 1,000 millones de dosis letales por centímetro cúbico. En la quincena siguiente, disminuyó el virus titulable a no más de 1 por ciento del presente en los insectos recién alimentados, pero subiendo algo más después. Esta elevación tal vez no significara multiplicación, sino aumento del virus extracelular y del obtenido fácilmente triturando en forma titulable. En ningún período subsecuente la cantidad de virus titulable equivalió a la obtenible en insectos recién alimentados. (Davis, N. C., Frobisher Jr., M., y Lloyd, W.: *Jour. Exper. Med.*, 211, ago. 1, 1933.)

*Transmisión de virus neurotrope.*—Por medio de las picaduras de mosquitos *Stegomyia* que contenían virus amarílico neurotrope, Davis y colaboradores produjeron encefalitis tanto en los ratones blancos como en los monos *rhesus*. La cepa neurotrope fija no puede ser mantenida en el mosquito tan bien como las viscerotropas, sin duda debido a la menor cantidad de virus ingerido, por escasear éste en la circulación del mamífero huésped. Estos experimentos aportan más pruebas de que el virus amarílico neurotrope establecido de viejo ha cambiado fundamentalmente en sus propiedades adquiridas, de la cepa francesa primitiva. (Davis, N. C., Lloyd, W., y Frobisher Jr., M.: *Jour. Exper. Med.*, 853, dbre. 1, 1932.)

*Sobrevivencia del virus neurotrope en los tejidos testiculares.*—Un virus amarílico neurotrope de la cepa francesa, y de origen murino, fué pasado nueve veces por los tejidos testiculares de ratones albinos. El virus aislado en el sexto y séptimo pases del testículo del ratón, acusó una inmunirreacción específica en prueba de inmunidad pasiva. El virus testicular de origen murino, inyectado sub-

cutáneamente a un *rhesus*, inmuniza al animal, produciendo únicamente una reacción febril tardía y leve. (Lloyd, W., y Mahaffy, A. F.: *Jour. Immun.*, 471, dbre. 1933.)

*Prueba de la bromsulfaleína.*—De sus experimentos en monos, Wakeman y Morrell deducen que la excreción de la bromsulfaleína por el hígado disminuye marcadamente en la fiebre amarilla. La iniciación de la ictericia se traduce por hiperbilirrubinemia, que puede comenzar varios días antes de la muerte. Esta hiperbilirrubinemia, y en particular la lenta eliminación de la bromsulfaleína, son los primeros signos de disfunción hepática en los monos que padecen de fiebre amarilla. Algunos datos indican que el tiempo de coagulación sanguínea suele prolongarse en la enfermedad, asociándose esto con disminución del fibrinógeno sanguíneo. Los monos que mueren de fiebre amarilla no excretan acetona en la orina, lo cual apoya la creencia de que el hígado es el principal asiento de la acetogenia. (Wakeman, A. M., y Morrell, Clare A.: *Arch. Int. Med.*, 876, dbre. 1932.)

*Encefalitis en los roedores.*—El cobayo es muy susceptible a la inoculación intracerebral del virus amarílico neurotrópico de origen murino, manifestando una encefalitis característica, distribución difusa del virus por el sistema nervioso, y lesiones patológicas bien definidas. La relación etiológica puede ser demostrada por medio de inmunirreacciones específicas. En el agutí (*Dasyprocta aguti*), la inoculación intracerebral de virus neurotrópico de origen murino, produce una típica encefalitis letal. El fenómeno de la fijación progresiva del virus amarílico en los tejidos nerviosos del ratón, según indica la acortación paulatina pero progresiva del período de incubación, todavía se manifiesta al cabo de 250 pases. Estas observaciones aportan nuevas pruebas de que la cepa neurotrópica representa un virus profundamente alterado, por su permanencia prolongada en los tejidos nerviosos del ratón. (Lloyd, W., Penna, H. A., y Mahaffy, A. F.: *Am. Jour. Hyg.*, 323, sbre. 1933.)

*Prueba intraperitoneal de protección.*—Mahaffy y colaboradores declaran que la facilidad con que puede aplicarse en gran escala en campaña la prueba intraperitoneal de protección en los ratones, y la fidedignidad de los resultados, le otorgan valor práctico, así como teórico, en los estudios epidemiológicos de la fiebre amarilla. Analizando el resultado de la comprobación de 3,274 sueros obtenidos en el Brasil y en el África Occidental, los autores hacen notar que en 3.4 por ciento el resultado no fué terminante la primera vez. Los datos obtenidos convinieron aproximadamente con el hallazgo de inmunicuerpos en el suero. Los resultados indecisos tal vez procedan de alguna propiedad inherente en el suero mismo, debiéndose en muchos casos a no haberse localizado el virus en el cerebro, por faltar uno o más de los factores que determinan tal localización, como lesión encefálica y rotura vascular. (Mahaffy, A. F., Lloyd, W., y Penna, H. A.: *Am. Jour. Hyg.*, 618, nbre. 1933.)

*Precipitinorreacción.*—En los experimentos de Hughes, el suero obtenido de monos recién repuestos de infecciones amarílicas graves, manifestó una precipitina capaz de reaccionar con un precipitógeno existente en la sangre de los monos durante el período agudo de la enfermedad. Este precipitógeno no es el virus amarílico propio, pero parece asociarse con una de las proteínas del mismo. Su concentración refleja la gravedad del mal, y desaparece con la reposición, después de excitar la formación de un anticuerpo precipitante. La precipitina resultante es absolutamente independiente del anticuerpo protector originado por una infección. En el suero de personas recién repuestas de una infección amarílica grave, obsérvase una precipitina semejante, la cual reacciona con el precipitógeno encontrado en la sangre de los monos durante la fase aguda. (Hughes, T. P.: *Jour. Immun.*, 275, sbre. 1933.)

*Vacunación.*—Repasando la historia de la vacunación contra la fiebre amarilla, Laigret declara que la idea tomó forma apenas se logró transmitir la enfermedad

a los monos. Hindle inmunizó al *M. rhesus* con órganos virulentos tratados con ácido fénico o formol. De Beaurepaire Aragão preparó a su vez una vacuna formolada y fenicada, que fué ensayada en el Brasil. Pettit y Stefanopoulo prepararon otra vacuna formolada, que llamaron anavirus. Lemos Monteiro y Davis utilizaron vacuna cloroformada. Al analizar los informes, resalta el fracaso de los ensayos de vacunación con virus muerto, y a esa conclusión llegó la Comisión de Fiebre Amarilla de la Oficina Internacional de Higiene Pública en octubre de 1932. Sellards fué el primero en plantear el problema de la utilización del virus de Theiler para inmunizar al hombre, haciendo notar que los monos tratados con virus de ratón quedaban inmunizados contra la inoculación ulterior de virus amarílico normal, mortal para los testigos. Comprobó, además, que los mosquitos alimentados en esos monos no se infectan, y pensó que se podría, en ciertas circunstancias, probar la inoculación en el hombre. El carácter algo grave de la situación sanitaria en el África Occidental, ha obligado a tomar en cuenta esa indicación, y ya se han publicado bastantes trabajos sobre el asunto. Hay que considerar tres puntos: ¿Inmuniza el virus de ratón al hombre contra la fiebre amarilla? ¿Es peligroso para el hombre? ¿Puede pasar por los mosquitos, y cuál sería el peligro de ese pase? La contestación a la primera pregunta es fácil, pues todos los inoculados con virus viviente de ratón han adquirido el poder protector, es decir, que después de una demora media de 15 días, el suero se muestra capaz de neutralizar el virus de ratón y de proteger a los monos contra la inoculación, practicada al mismo tiempo o algunas horas más tarde, de virus amarílico normal. Esa propiedad del suero no se encuentra en las condiciones naturales más que en los individuos curados de la fiebre amarilla, y en las condiciones experimentales, en los animales inmunizados. La comprobación ya ha sido realizada en bastantes vacunados (más de 40 solamente en el Instituto Rockefeller de Nueva York.—RED.). No deja de tener su interés el precisar la cantidad de virus necesaria para hacer aparecer los anticuerpos en la sangre humana, la cual, según las experiencias del autor, corresponde a la dosis mínima mortal para el ratón por vía cerebral (unidad ratón), aunque en un caso reciente, apareció la facultad protectora en un vacunado que no había recibido más que el décimo de dicha dosis. Calculando que un cerebro fresco de ratón, de virulencia media, contiene 80,000 unidades, se comprenderá que basta con un indicio de virus para hacer aparecer en el hombre sustancias protectoras, testigos de la inmunidad. Todavía no se sabe cuánto tiempo dura ésta, pero, según las observaciones personales del autor, por lo menos dura cinco meses y medio, y es probable que exceda con mucho esa cifra (Laigret parece mostrarse sumamente conservador en sus apreciaciones de la duración de la inmunidad.—RED.). Con respecto a si la inoculación del virus de ratón es peligrosa para el hombre, desde el principio se comprobó en los monos la inocuidad del mismo introducido por vía subcutánea o peritoneal, y esa pérdida de la virulencia parecía ser una consecuencia de la adaptación del virus al cerebro del ratón, que no pasaba a ser completa sino después de cierto número de pases. Se notó después que dicha pérdida no era definitiva, pues por vía cerebral el virus mataba todavía a los *Macacus*, de modo que éstos morían de encefalitis sin presentar lesiones amarílicas. Sellards, sin embargo, observó una vez, después de sus pases intercerebrales, degeneración hepática y vómito negro, y Stefanopoulo confirmó recientemente el dato. Aun por las vías corrientes de inoculación resulta, pues, que, aunque excepcionalmente, el virus adaptado por mucho tiempo al ratón, puede provocar en el mono infecciones mortales. En los vacunados de Sawyer y los de Aragão, y 11 del autor, se adquirió la inmunidad sin accidente alguno, pero en tres de los vacunados del autor hubo fiebre, formando parte de un grupo de siete, vacunados con la misma dosis del mismo cerebro. La incubación fué larga: de 13 a 15 días. En un enfermo no hubo más que fiebre y levísima albuminuria; en los otros dos las

reacciones fueron más acentuadas, durando de 8 a 10 días, con albuminuria, ictericia discreta, síntomas nerviosos y esputo sanguinolento. Aunque se pensó en una infección sobrepuesta, ni los cultivos ni las inoculaciones de sangre a los ratones, cobayos y un *M. rhesus*, rindieron el menor resultado. No hubo, pues, prueba directa de infección amarílica, aparte del testimonio indirecto habitual de la facultad protectora del suero, lo cual parece indicar que el virus de ratón, incontestablemente modificado, puede aun, por lo menos en ciertas circunstancias, provocar una enfermedad febril en el hombre. Como los tres enfermos eran portadores de lesiones sifilíticas del sistema nervioso, cabe suponer que el virus encontró, al nivel de las mismas, condiciones propicias para su desarrollo. La titulación ha confirmado que existe mucha variación en la virulencia de distintos cerebros, lo cual hay que tener en cuenta en la inoculación humana, pues si la dosis de virus es importante, el hombre puede reaccionar no solamente con fiebre, sino con una verdadera enfermedad, mientras que, por lo menos hasta ahora, las dosis débiles han determinado infecciones exclusivamente inaparentes, que han ido siempre seguidas de inmunidad.

Para el autor, únicamente partiendo de ahí es que puede resolverse el problema de la vacunación contra la fiebre amarilla. El material destinado a la vacunación humana debe ser titulado, para lo cual se presta bien el virus de ratón, y empleando una serie de diluciones puede determinarse con suficiente exactitud la dosis mortal para el ratón (unidad ratón). Durante la observación de los ratones de prueba, la suspensión madre se conserva en el frigorífico a  $-15^{\circ}$  a  $-17^{\circ}$  C, sin que su virulencia varíe. Después de la titulación, la suspensión es utilizada para la vacunación en condiciones tales, que la cantidad inyectada al hombre corresponde a la dosis precisamente suficiente para hacer aparecer los anticuerpos. Aunque la dosis, en general, es igual a la unidad ratón, es preferible comenzar con una dosis todavía menor: 0.1 de unidad ratón. Unos 20 días después, se inyecta 1 cc de una suspensión con contenga 1.6 de unidad ratón, y, por fin, se completa la vacunación con otra inyección que corresponde a 16 unidades. Es preferible utilizar los cerebros menos activos, y hasta utilizando el envejecimiento para ello. Los triturados glicerizados que constituyen las suspensiones madres de virus, pierden gradualmente su actividad cuando se les expone a la temperatura del laboratorio ( $18^{\circ}$  a  $20^{\circ}$  C), y esa atenuación se gradúa exponiéndolos a la temperatura corriente durante períodos que varían de uno a cinco días. Las muestras son después colocadas en el frigorífico y por fin, tituladas. Todas las que después de la atenuación matan todavía al ratón al 1:10,000 son rechazadas como demasiado activas. Las que lo matan al 1:1,000 son utilizadas para la tercera vacunación (16 unidades en 1 cc); las que no matan más que al 1:100 son conservadas para la segunda vacunación (1 cc al 1:1,000 contiene 1.6 de unidad); y, por fin, los virus atenuados a tal punto que no infectan al ratón, se reservan para la primera inyección. Esta es la misma técnica inicial que empleara el autor desde que comenzara sus ensayos con Sellards. Laigret hace notar que, ya se emplee o no suero, el virus viviente debe ser inoculado siempre a dosis muy débiles. El último punto a considerar, es el del pase del virus por los mosquitos, y el autor no lo ha investigado personalmente, pues en Túnez se trazó la regla de jamás infectar a los mosquitos. En Francia, Roubaud y Stefanopoulo han tratado de dilucidar el problema, y parece que es difícil, si no imposible, reproducir la fiebre amarilla por medio de picadas de mosquitos alimentados en monos infectados con virus murino. En *Macacus* inoculados con grandes cantidades de virus, la sangre ha podido mostrarse virulenta para el ratón (vía cerebral), sin ser infectante para los mosquitos; pero en el hombre, según las experiencias del autor, aun en los casos donde había fiebre, la sangre no se mostró virulenta para el ratón (por vía cerebral). Con las dosis débiles que recomienda, no cree que el virus pueda abundar suficientemente en la sangre para poder pasarlo al ratón, y todavía menos para que se infecten los mosquitos.

De realizarse, excepcionalmente, esa eventualidad, cabe preguntarse si en una epidemia de fiebre amarilla vale la pena tomar en consideración el posible peligro de infectar a algunos mosquitos, si la vacunación se muestra capaz de limitar el peligro, mucho más grande, que implica la extensión natural de la enfermedad; pero mientras que el método no salga del dominio experimental, hay que tomar en cuenta la posible infección de los mosquitos, por lo cual el autor ha propuesto, desde hace tiempo, que las primeras vacunaciones se realicen en Francia, antes de partir para las colonias. En las colonias mismas, si se verifican ensayos tomando al principio un número pequeño de voluntarios, hay que imponer todas las precauciones que se aplican a las personas provenientes de localidades contaminadas. Cuando haya la seguridad, por la observación de esos primeros voluntarios, de que la sangre no es virulenta en ningún momento para el ratón, y que los mosquitos que lo pican no se infectan, se podría, en el resto de los ensayos, considerar la precaución como superflua. En resumen, se imponen, por lo menos en los primeros ensayos, ciertas precauciones, pero esto no debe constituir, en el porvenir, un obstáculo a la aplicación del método. Debe sí, recomendarse la utilización de un material atenuado y comprobado por la titulación, pues aun así la inmunización es una operación seria, que debe ser practicada y vigilada con la mayor prudencia. (Laigret, J.: *Ann. Méd. & Pharm. Col.*, jul.-sobre. 1933.)

Toullec repasa la posición actual de los sueros y las vacunas en la fiebre amarilla. Siguiendo las viejas indicaciones acerca del empleo del suero de convaleciente, Pettit y colaboradores pensaron en utilizar el suero de un animal refractario cargado de virus amarillo, escogiendo para ello monos cercopitecos y cinocéfalos, así como el caballo. Los ensayos experimentales pusieron de manifiesto que el suero antiamarílico de cinocéfalo y de caballo no afecta desfavorablemente ni al hombre ni al macaco, neutraliza *in vitro* el virus amarílico, protege al macaco contra una inoculación ulterior de virus, e impide que la fiebre amarilla aparezca en el macaco que recibe suero de uno a tres días después de inyectado el virus. Aplicado en el África Occidental y en el Brasil, no ha dado resultados terapéuticos decisivos, ni hay pruebas terminantes de su eficacia profiláctica en el hombre. Por otra parte, la seroprotección, por motivo de su acción pasajera y difícil aplicación, debe ser considerada como una medida destinada a ser suplantada por la profilaxia masiva, específica y durable que pueden dar las vacunas. Dos métodos de vacunación han sido estudiados sucesivamente partiendo de animales distintos: los monos y los ratones. Hindle fué el primero en probar la vacunación del mono y aplicó el procedimiento al hombre. Con su vacuna, inocularon en Río a 25,000 inmigrantes, entre los cuales hubo 25 casos de fiebre amarilla, y con la de Aragoão a 182 sujetos, dos de los cuales contrajeron la fiebre amarilla 45 y 180 días después de la vacunación. Las autoridades británicas y francesas han preferido aplazar el empleo de esas vacunas-mono hasta que puedan normalizarse y titularse. La titulación tropieza con el obstáculo de que los órganos virulentos del macaco contienen virus en cantidades variables y no dosificables. Con el ratón, hay la posibilidad de obtener un virus fijo y una dosis exacta, de modo que esas vacunas gozan de más favor, y son las ensayadas por Sellards y Laigret en el Instituto Pasteur de Túnez, y por Sawyer y colaboradores en el Instituto Rockefeller. Estos trabajos ya van conduciendo a la obtención de una vacuna realmente específica. (Toullec, F.: *Mars. Méd.*, 213, agto. 25, 1933.)

Continuando sus trabajos, Findlay declara que, además de las 25 personas previamente inmunizadas contra la fiebre amarilla por el método de Sawyer, Kitchen y Lloyd, en los cinco meses anteriores de octubre de 1933 se han inmunizado en Londres 95 más, lo cual lleva el total a 120. De los 95, 15 fueron inmunizados por el método subcutáneo, o sea con 0.5 cc de una solución al 10 por ciento de cerebro de ratón infectado por la fiebre amarilla. Ese método necesita la administración a un adulto de 35 a 45 cc de inmunisero. Las otras 80 personas

fueron inmunizadas de manera que no se inyectara más de 1 cc de inmunisero, esta vez por vía intradérmica. Las reacciones entre los 40 inmunizados por vía subcutánea acusan este resultado: uno ya inmune desde antes, no acusó reacción alguna; 15 tuvieron reacciones muy ligeras sin fiebre; mientras que 24 manifestaron una hipertermia superior a 37.2° C, que en uno revistió gravedad. Administrando 1 cc de inmunisero por vía intradérmica y después de 0.2 a 0.5 cc de suspensión al 10 por ciento de cerebro de ratón infectado no es posible descubrir el virus en la sangre periférica, aunque aparecieron después inmunicuerpos en ella. En una serie de monos inmunizados con esa dosis, había todavía inmunicuerpos en la sangre periférica a los nueve meses de la inoculación. Las reacciones con el método intradérmico fueron, en general, relativamente ligeras, pues de los 80 inmunizados (20 mujeres y 60 hombres, todos con excepción de un hindu y un africano, de descendencia europea) sólo 30 acusaron una temperatura de más de 37.2° C. De los 50 en que no hubo temperatura apreciable, 26 no se quejaron de reacción alguna. Las reacciones locales fueron en particular leves. En un caso la fiebre comenzó al quinto día de la inyección y apareció al mismo tiempo un fino eritema urticárico en la zona de la inyección, que desapareció a los cinco días. De los 30 casos en que la temperatura pasó de 37.2° C, en 10 la reacción sobrevino en las 48 horas subsecuentes a la inoculación; en cuatro sobrevino en las 48 horas, pero fué seguida de una exacerbación ulterior; y en 16 se retardó cuatro días o más. En el primer grupo, la temperatura más alta fué de 39.2° C, y la fiebre bajó al cabo de 48 horas. Del segundo grupo en un caso la reacción secundaria se asoció con paludismo; en otro duró menos de 24 horas; y en los otros dos menos de 48 horas. Del tercer grupo, en un caso la reacción febril retardada se debió, no a la inoculación, sino a una infección intercurrente con paratifoidea. En los otros 15, los síntomas clínicos fueron análogos a los previamente mencionados, o sean cefalea, dolor en los miembros y espalda con alguna fotofobia, desapareciendo rápidamente con la defervescencia. En algunos casos, el único factor predisponente parece haber consistido en un ejercicio violento. Comparando las reacciones entre los inoculados por vía subcutánea e intradérmica, cabe decir que entre 80 del último grupo, 50 no tuvieron fiebre de más de 37.2° C, mientras que entre 40 del primero la tuvieron 24, y uno de los indemes ya era inmune antes de la inoculación. Por otra parte, las reacciones retardadas fueron más frecuentes entre los inoculados intradérmicamente. La duración de la reacción febril fué idéntica en ambos grupos. Con dosis menores de virus (0.1 a 0.2 cc) se espera todavía reducir más el número de reacciones retardadas por vía dérmica. Hasta ahora no ha sido posible establecer correlación entre la intensidad de las reacciones y la elevación del título de inmunicuerpos. El método intradérmico parece ser tan eficaz como el subcutáneo para la producción de inmunicuerpos, poseyendo ciertas ventajas, pues la inoculación intradérmica de 1 cc de inmunisero es menos desagradable que la subcutánea de 35 ó 40 cc. El peligro de reacciones séricas es igualmente menor, y el empleo de 1 cc de suero permite utilizar el método en un número mayor de individuos. La frecuencia de las reacciones también parece ser menor, y graduando mejor la proporción de virus y de inmunisero, tal vez sea posible reducir todavía más las reacciones. (Findlay, G. M.: Comunicación a la Ofic. Int. de Hig. Púb., obre. 1933.)

Desde la fecha en que se escribiera este informe, el número de reacciones ha sido disminuído (así como la posibilidad de que el virus circule en la sangre) inoculando un total de 6 cc de inmunisero: 1 cc por vía intradérmica, como antes, y 5 cc subcutáneamente al mismo tiempo que se inyecta el virus. Se han encontrado inmunicuerpos después de haber inyectado hasta 0.0125 cc del virus compuesto. (Findlay, G. M.: Off. Int. Hyg. Pub., *Bull. Mens.*, eno. 1934.)

*Prueba con meras inyecciones intracerebrales.*—Theiler investigó la posibilidad de determinar cuantitativamente la cantidad de anticuerpos protectores en el inmunisero amarílico, por medio de una sola prueba intracerebral en los ratones.

El método consistió en mezclar la suspensión de virus con una cantidad igual del suero o dilución sérica investigada, e inyectar la mezcla a dosis de 0.03 cc intracerebralmente en seis o más ratones susceptibles. Debido a las muchas variaciones de la dosis letal mínima en las suspensiones preparadas cada vez, se investigó la posibilidad de utilizar preparados conservados de virus, observándose que el deterioro, aunque se empleó una técnica uniforme, variaba mucho. Sin embargo, aproximadamente en la mitad de las preparaciones, el punto terminal de la titulación fué tan constante durante un período prolongado, que podía utilizarse el mismo preparado repetidas veces, comparándose los resultados. Se confirmó el hallazgo de Sawyer y Lloyd en el sentido de que diferentes cepas de ratones revelan distinta susceptibilidad al virus amarílico, aunque las distintas cepas utilizadas por el autor manifestaron una susceptibilidad relativamente constante. Mezclando el suero investigado con una suspensión de virus tan diluída que, cuando se inyectaba a dosis de 0.03 cc intracerebralmente, cada ratón recibía 32 dosis letales mínimas, se puso de manifiesto la acción protectora de numerosos sueros amarílicos, incluso siete de personas que habían tenido fiebre amarilla 53 años o más antes, pues en todos los casos, todos los seis ratones inoculados, o todos menos uno, se hallaban vivos a los 10 días de la inoculación. De 120 ratones testigos que sólo recibieron suero normal y el mismo virus, únicamente dos se hallaban vivos a los 10 días. Para más exactitud, deben emplearse 12 ratones para cada dilución de virus o suero. Las limitaciones del método de conservar el virus secándolo congelado, lo eliminan para la comprobación sistemática de sueros, y hasta encontrar medios de conservar el virus en grandes cantidades, a fin de poder utilizar el mismo preparado repetidas veces, no se podrá recomendar. El diluyente reviste mucha importancia; por ejemplo, el virus amarílico deteriora rápidamente en solución de cloruro de sodio al 0.9 por ciento, mas la adición de 10 por ciento o más de suero normal, impide el deterioro. Los sueros normales varían mucho en su adaptabilidad para diluyentes, pero varios líquidos ascíticos y pleuríticos investigados resultaron satisfactorios, e igualmente, una solución de clara de huevo en agua destilada al 2.5 por ciento. En el método utilizado, se prepara el virus cada vez de varios cerebros de ratones infectados, tomándolo al cuarto o quinto día de una inyección intracerebral de virus de pase. Triturados los cerebros en un mortero, se agrega el diluyente y centrifuga la suspensión a 2,500 revoluciones por minuto por 30 minutos. Del líquido sobrenadante, se preparan diluciones al décimo y se inyectan en los ratones para determinar la dosis letal mínima, observándose que esta variaba de 1:100,000 a 1:2,000,000. Con una dilución al 1:10,000, pudo determinarse el valor protector de numerosos sueros. (Theiler, M.: *Ann. Trop. Med. & Parasit.*, 57, ab. 10, 1933.)

## CÁNCER \*

*Buenos Aires.*—Roffo y Bisi analizan la mortalidad por cáncer en la ciudad de Buenos Aires en 1931, comparándola con años anteriores. Desde 1925 se ha observado un ligero aumento anual. El coeficiente por 100,000 habitantes en 1931 fué de 126.74 y en 1930 de 121.22, comparado con 56.29 en 1890, 91.07 en 1900, 82.02 en 1910, y 106.94 en 1920. Como en años anteriores, la mayor mortalidad recayó en personas de 50 a 60 años. En lo referente a localización obsérvase un fenómeno interesante, pues el cáncer externo apenas ha revelado variación, mientras que el interno, por ejemplo el de estómago y de pulmón, muestra aumento. En 1922, el número de enfermos que concurrieron al dis-

\* Crónicas sobre cáncer han aparecido en los siguientes números del BOLETÍN: 1933 mayo, p. 484; eno., p. 42; 1931, mzo., p. 291; 1930, ab., p. 399; 1929, obre., p. 1103; 1928, jul., p. 840, yebre., p. 1505.