

Huéspedes susceptibles

| | Mosquitos | Cobayos |
|--------------------------------|---|---|
| Virus de la fiebre amarilla. | Inféctanse fácilmente. | Inféctanse difícilmente, de infectarse. |
| <i>Leptospira icteroides</i> . | Inféctanse difícilmente, de infectarse. | Inféctanse fácilmente. |

En nuestro propio laboratorio, el Dr. Theiler y el autor practicamos algunas pruebas de inmunidad cruzada en los cobayos activamente inmunizados contra el *L. icterohaemorrhagiae* y el *L. icteroides*, sin poder encontrar diferencia alguna entre los dos. Sólo en un pequeño porcentaje de los enfermos de fiebre amarilla se han descubierto leptospiros. El fenómeno de Pfeiffer con leptospiros aporta un importante método de diagnóstico, pues la enfermedad de Weil acusa una reacción positiva, y la fiebre amarilla negativa.

Sellards³ declara también que el *L. icteroides* no es el microbio causante de la fiebre amarilla, y que la inmunización profiláctica con él engendra una falsa confianza. La situación tiene su aspecto halagüeño. La aceptación del leptospira como factor etiológico presupondría la existencia de un reservorio de la dolencia en los roedores, con las consiguientes dificultades para erradicarla. Hasta contar con pruebas experimentales directas de lo contrario, debemos aceptar la opinión de la comisión del Ejército americano, y tomar como base de trabajo la doctrina de que la fiebre amarilla, lo mismo que el paludismo, se limita en la naturaleza a su ciclo en el hombre y el mosquito.

Transmisión de la Fiebre Amarilla al *Macacus Rhesus**

Por los Dres.

ADRIAN STOKES, J. H. BAUER y N. PAUL HUDSON

Lagos, Nigeria

Lo siguiente constituye un informe preliminar de los estudios realizados sobre la fiebre amarilla por la Comisión de la Fiebre Amarilla del África Occidental de la Fundación Rockefeller. Dentro de poco se publicará un informe pormenorizado de la labor expuesta aquí, así como de otros estudios relativos al mismo tema.

Durante una epidemia en Larteh, Costa de Oro, África occidental, en mayo de 1927, seis monos *Macacus sinicus* fueron inoculados con sangre procedente de enfermos de fiebre amarilla. Cinco manifestaron fiebre y murieron, en tanto que uno no reveló la menor reacción.

³ Sellards, A. W., The Relationship between Weil's Disease and Yellow Fever: Porto Rico Health Review, 2: 3-3 (mzo.) 1927; Ann. Trop. Med. & Parasit. 21: 245-259 (jul. 22) 1927.

* Reproducido del Jour. Am. Med. Assn., E. E., 19: 228 (fbro. 15) 1928.

De los cinco animales que murieron a consecuencia de la inoculación, se practicaron subinoculaciones en tres monos de la misma especie, dos de los cuales manifestaron fiebre y se repusieron, en tanto que uno resultó refractario.

La patología macro- y microscópica en los cinco animales muertos fué algo indicativa de fiebre amarilla, pero dado que un mono no sucumbió a la inoculación primitiva, y también que ninguna de las subinoculaciones culminó en la muerte, nos pareció que esos animales sólo eran moderadamente susceptibles a la dolencia. Las circunstancias impidieron realizar tentativas para transmitir la enfermedad por medio de mosquitos.

Un mes después llegó una remesa de *Macacus rhesus* y uno de ellos fué inoculado con sangre procedente de un indígena africano que padecía de fiebre amarilla leve. Ese mono manifestó fiebre y murió a los cinco días de la inoculación. Se realizó una subinoculación de ese animal a otro mono rhesus, y la infección resultante también terminó en la muerte. Después se transmitió felizmente esa raza del virus a una serie numerosa de monos de la misma especie, y la labor realizada aquí ha sido realizada con esa cepa.

El virus ha sido pasado de mono en mono por la inoculación de sangre o suero 30 veces con desenlace fatal en todos, salvo en uno en que el animal inoculado manifestó fiebre y se repuso. Además, se realizaron 22 tentativas para transmitir la enfermedad de mono en mono por medio de mosquitos. Todas ellas triunfaron. La evolución de la enfermedad y las observaciones autópsicas no variaron de acuerdo con el método de transmisión.

Los mosquitos normales de la especie *Aedes aegypti* que fueron alimentados en monos infectados en el primero o segundo día de la fiebre, se volvieron invariablemente infecciosos. Aunque no hemos tratado todavía de determinar la duración de la incubación extrínseca, descubrimos que los mosquitos eran infecciosos 16 días después de alimentarlos en un animal infectado y continuaban siéndolo hasta la muerte. Un mosquito produjo una infección fatal en dos monos a los 85 y 91 días de ser infectado previamente por la alimentación. Los mosquitos empleados en esos experimentos fueron empollados de huevos en el laboratorio.

En un experimento no se transmitió el virus de una generación de mosquitos a otra por los huevos.

El suero de los monos infectados, filtrado por Berkefelds V y N y por el filtro de amianto de Sietz produjo infecciones fatales.

¹ Los estudios en que se basa este informe fueron practicados con la ayuda y bajo los auspicios del Consejo Internacional de Sanidad de la Fundación Rockefeller.

Hacia el final de la serie de experimentos comprendidos en este informe, el primero de los autores, el Dr. Stokes cayó víctima de la enfermedad que investigábamos. Sus colegas deploran la muerte de un investigador dotado de tanta habilidad y devoción científica.

Una décima de centímetro cúbico de suero de un enfermo convaleciente de fiebre amarilla grave durante una epidemia de esa enfermedad protegió a los monos contra las picaduras de mosquitos que se sabía estaban infectados.

En nuestros experimentos en los monos rhesus, la evolución clínica comprendió casi siempre un período de incubación de dos a seis días, y un período de fiebre de 40 a 40.6° C. de uno a cinco días, seguido de síncope y muerte. Durante el período febril aparecieron en la orina albúmina y cilindros granulares y hialinos, y hacia la muerte el suero resultó positivo para la bilis por la reacción de van den Bergh. En ocasiones, y aún faltando piorrea, se observaron hemorragias espontáneas de las encías, que aumentaban tras la compresión suave por encima del labio.

Las observaciones autópsicas han sido bastante uniformes, variando en intensidad más bien que en género, y las causas complicadoras de la muerte fueron raras. Podemos resumir así las observaciones macropatológicas:

Ictericia.—Existía en la conjuntiva sobre la placa tarsal, en el tejido y grasa subcutáneos, en la aorta, y a menudo en la piel facial, mucosa bucal, tráquea y prepucio.

Hígado.—Palidez extremada; color pardoamarillento, de ante o crema (el llamado color de madera de box); normal o blando, friable y de peso normal.

Riñones.—Palidez, ictericia, corteza edematizada y aumento de peso.

Bazo.—Firme, con bordes redondos, pequeños corpúsculos de Malpighi y aumento de peso.

Pulmones.—Hemorragias petequiales en la cara pleural, y más raras en el tejido pulmonar.

Estómago.—Como en la tercera parte de los casos, manchas y estrías de sangre pardo achocolatada, parcialmente alterada y a veces masas de vómito negro, y en algunos casos hemorragias petequiales y congestión de la mucosa.

Intestino delgado.—Sangre parcialmente alterada en varios monos, y a veces congestión y hemorragia difusa de la mucosa.

Vejiga.—Orina amarilloverdosa que acusaba pruebas positivas para la bilis y contenía de 1 a 4 Gm. de albúmina por litro, y cilindros hialinos y granulares.

Los tejidos que acusan poca o ninguna patología macroscópica son el corazón, suprarrenales, páncreas, linfáticos y cerebro.

Las características sobresalientes de la patología macroscópica son éstas:

Hígado.—Extremada degeneración grasienta; necrosis limitada a menudo a la zona media, pero extendiéndose comúnmente a las zonas de la vena central y porta, dejando únicamente una franja de células, adiposas pero intactas, alrededor de esos tejidos; muchas células hepáticas de citoplasma granular acidófilo; núcleos de las células hepáticas a menudo acidófilos o cariorréticos, pero que comúnmente se tiñen mal o faltan; polimorfonucleares y endotelioцитos en células sinusoidales y a menudo necrosadas; eritrocitos extravasados y sólo raras zonillas de hemorragia manifiesta.

Riñon.—Extremada degeneración lardácea de los epitelioцитos; edema turbio generalizado y necrosis menos extensa de los epitelioцитos de los tubos contorneados corticales sin células inflamatorias rectoras; los núcleos de esas células se colorean

a menudo mal, son frecuentemente picnóticos y faltan a veces; detritus en los tubos; cilindros hialinos y granulares en los tubos rectos y colectores, y masas ocasionales de cuerpos azules o azulgrisáceos en los mismos tubos parecidos a "cilindros de cal."

Corazón.—Degeneración grasosa de las fibras musculares en la mayoría de los ejemplares.

Bazo.—Congestión; pequeños ganglios linfáticos por lo común sin centros germinales; necrosis de los nódulos y centros germinales y zonas necrosadas infiltradas por lo común por leucocitos endoteliales fagocíticos; aumento del número de esas células rectoras en la pulpa y sinusoides, y sobre todo alrededor de los nódulos, y ligero aumento del número de los polimorfonucleares esparcidos.

Pulmón.—Zonillas de hemorragia reciente sin células rectoras en numerosos ejemplares.

Estómago.—En la mayoría de los ejemplares, nada significativo; en otros, congestión de los capilares de la mucosa y zonillas ocasionales de eritrocitos extravasados.

Linfáticos.—Faltaban a menudo los centros germinales o estaban a menudo necrosados e infiltrados por leucocitos endoteliales fagocíticos.

Suprarrenales.—Las células corticales de varios ejemplares estaban necrosadas e infiltradas por polimorfonucleares.

Los tejidos que no acusan patología microscópica son el cerebro, páncreas y músculos voluntarios.

Los cultivos de la sangre de los monos infectados fueron negativos en los medios corrientes y de leptospira. Aunque no se ha completado una investigación minuciosa de los tejidos de los monos, no se han descubierto todavía leptospiras en las preparaciones de Levaditi.

Al final de septiembre, se obtuvieron dos razas más de virus, ambas procedentes de casos fatales de fiebre amarilla en los europeos, en los que se comprobó el diagnóstico en la autopsia. La sangre de ambos enfermos al ser inyectada en el mono rhesus produjo infecciones fatales. De uno de los casos también se transmitió la enfermedad a los monos por medio de mosquitos. La evolución clínica de la enfermedad y la patología producida por esas dos cepas fueron semejantes a las producidas por la raza procedente de un caso ligero en un indígena, con la cual hemos realizado la mayor parte de nuestra labor.

Los datos aportados por la raza de virus del caso ligero que presentamos sucintamente en esta nota, y confirmados por las razas de los casos comprobados de fiebre amarilla, indican que se ha transmitido felizmente la enfermedad al *Macacus rhesus*.

NOTA DE LA REDACCIÓN.—En un trabajo subsecuente, los mismos autores² describen más ampliamente sus varias investigaciones, deduciendo lo siguiente:

Los resultados obtenidos en los experimentos comunicados en este artículo conducen a la conclusión de que la fiebre amarilla ha sido transmitida en el África occidental a los monos de la especie *Macacus rhesus*. Aunque la raza con la cual lleváronse a cabo estos experimentos procedía de un caso ligerísimo y, clíni-

²Stokes, Adrian; Bauer, Johannes H.; y Hudson, N. Paul: Experimental Transmission of Yellow Fever to Laboratory Animals, Am. Jour. Trop. Med., 8: 103-164 (mzo), 1928.

camente, casi indistinguishable, en un africano, los datos siguientes apoyan la deducción de que este virus es el de la fiebre amarilla:

1. Fué obtenido de un caso observado durante una epidemia.
2. Es transmisible del hombre al mono, así como de mono en mono, por la inyección de sangre o suero.
3. Es transmitido por los mosquitos de la especie *Aedes aegypti*.
4. Es filtrable cuando se halla en la sangre circulante.
5. El suero de convaleciente de un caso grave de fiebre amarilla, a dosis de 0.1 cc., protege a los monos contra la infección por ese virus, en tanto que 2 cc. de suero humano normal no otorgan protección alguna.
6. Los síntomas clínicos y alteraciones patológicas producidos por este virus en los monos *rhesus* son semejantes a los de la fiebre amarilla humana.
7. Al terminar los estudios con esta raza, obtuviéronse dos razas más, ambas procedentes de casos fatales de fiebre amarilla en europeos, en los cuales el diagnóstico fué comprobado por los hallazgos autópsicos. La sangre de cada uno de esos enfermos, inyectada en los monos *rhesus*, produjo infecciones fatales, y de uno de los dos se transmitió también la enfermedad a los monos por medio de mosquitos. La evolución clínica de la dolencia y las lesiones producidas por esas dos razas fueron semejantes a las evocadas por la raza procedente de un caso ligero y con la cual se practicara la mayor parte de nuestro trabajo. En otro artículo aparecerá una comunicación pormenorizada acerca de dichas dos cepas.

SUMARIO

1. La fiebre amarilla fué transmitida al *Macacus rhesus*.
2. Fué transmitida del hombre al mono así como de mono en mono, mediante la inyección de sangre citratada, obtenida al principio de la enfermedad. También fué transmitida de mono en mono por los *Aedes (Stegomyia) aegypti*.
3. Los mosquitos, una vez infectados, continuaron infecciosos durante toda su vida, la cual, según nuestra observación, sobrepasó a tres meses en algunos casos, y la picadura de un solo mosquito infectado bastó para producir una infección fatal en un mono.
4. El virus no fué transmitido de una generación de mosquitos a otra por medio de los huevos.
5. Mientras se hallaba en la sangre circulante de los monos, el virus cruzó filtros Berkefeld V y N así como los de amianto de Seitz, pero no los Berkefeld W.
6. El virus no resultó filtrable mientras se hallaba en los mosquitos.
7. La evolución clínica de la enfermedad y las lesiones producidas por el virus en el *Macacus rhesus* fueron semejantes a las descubiertas en la fiebre amarilla humana.
8. Los esfuerzos para cultivar el virus bien de sangre infecciosa o de emulsiones filtradas de mosquitos resultaron infructuosos.
9. No se descubrieron espiroquetos, leptospiras, ni otros microbios en los tejidos con los métodos de Giemsa y Levaditi.
10. Los monos *Macacus sinicus* sólo se mostraron moderadamente susceptibles a la fiebre amarilla.
11. Los chimpancés, monos africanos de la localidad y cobayos se mostraron absolutamente refractarios.