

Des. A. L. Briceño Rossi
y L. Briceño Irigorry
LA FIEBRE TIFOSA EN VENEZUELA



XII
CONFERENCIA SANITARIA
PANAMERICANA



No. 11

*Com. Interamericana de Higiene y Sanidad, 12th,
Caracas, 1947*

XII CONFERENCIA SANITARIA PANAMERICANA

CUADERNOS AMARILLOS

PUBLICACIONES DE LA COMISION ORGANIZADORA

Las Rickettsias en Venezuela

Trabajo del Instituto Nacional de Higiene

POR LOS DOCTORES

A. L. BRICEÑO ROSSI

Director del Instituto de Higiene

Y

L. BRICEÑO-IRAGORRY

Jefe del Laboratorio de Epidemiología del Instituto de Higiene

EDITORIAL GRAFOLIT

CARACAS

1946

INDICE

	<u>Pág.</u>
Historia en general, en América y en especial en Venezuela	5
Clasificación de las Rickettsias	10
Distribución geográfica y en especial en Venezuela	13
Breves nociones sobre Rickettsias (Morfología, Biología y Diagnóstico)	15
Comportamiento de sueros normales frente al Proteus Ox19 y Ox2	20
Consideraciones generales y control del Tifo Exantemático Murino en Venezuela con fijación de complemento según la técnica de la Doctora Ida Bengtson	31
Bibliografía	59

15-3-51

Q. Cat

Historia en General, en América y en especial en Venezuela

La noción de Typhus Exantemático puede remontarse a la más lejana antigüedad; en las descripciones de Hipócrates fácilmente se identifica esta enfermedad con las allí citadas, puesto que en su forma clásica ha debido diezmar a la humanidad desde muy antiguo, dado las condiciones de miseria que siempre han reinado en este globo.

Nicolle identifica la descripción dada por Cipriano, Obispo de Cartago en el siglo III, y la de Thucydides, peste que azotó a los griegos, como tifo exantemático.

La historia de los eventos guerreros ha ido acompañada por la del Tifus: guerra de los 30 años, ruso-turca, campañas de Napoleón, la Guerra Europea con sus desastres del año 15, etc., etc.

Conocido con los nombres de Morbus pulicaris (Cardan 1545), Morbus lenticularis (Fracastorius -546), Typhus Exantematicus (Sauvages 1760), Typhus europeo, T. histórico, Tabardillo (España y México) y Typhus epidémico, la noción de su naturaleza permaneció por mucho tiempo desconocida, se inicia con Keco y Yersin quienes sospechan la existencia de un virus contagioso hecho que fué comprobado más tarde por el ruso Meczutkdwsky en 1900 al lograr producirse la enfermedad por inoculación de sangre de otro paciente.

Pero no fué sino Nicolle, en colaboración con Comte y Conseil, quienes en 1909 demostraron experimentalmente el papel del

piojo (*Pediculus corporis*) en la propagación de la enfermedad y su transmisión al Chimpancé.

El agente etiológico fué visto por primera vez por Ricketts en 1909-10, tanto en la fiebre de las Montañas Rocosas como en casos de Typhus Exantemático, ya en la sangre de los enfermos como en el intestino de los piojos. Igualmente Gaviño y Girard en México (1910) comprueban el mismo hallazgo así como Pro-wazek (1913) en Europa; Rocha Lima (1916) prosiguiendo los trabajos de este último, hace estudios complementarios sobre la identificación del virus, proponiendo el nombre, hoy aceptado, de *Rickettsia prowazeki*, en recuerdo de los dos sabios víctimas de la enfermedad que estudiaron.

Estas primeras nociones sobre el agente etiológico, fué base suficiente para emprender una serie de estudios en diferentes lugares del globo que llevó al mejor conocimiento, tanto de las formas clínicas como de sus agentes productores, llegándose a la individualización de diferentes tipos clínicos, que ha culminado en nuestros conocimientos actuales sobre la enfermedad.

En América parece su existencia evidente aún antes de la Conquista, pues al decir de los historiadores mexicanos, existía antes de la llegada de Hernán Cortés; pero parece ser que, coincidiendo con las grandes inmigraciones de 1659 en el Canadá que se producen las primeras epidemias, igual aconteció para los Estados Unidos en 1836.

Recordando que fué Ricketts quien vió la *Rickettsia* en 1909-10, así como quien demostró el papel de las garrapatas (1907) en la transmisión de la Fiebre de las Montañas Rocosas, enfermedad ésta estudiada desde 1896 por Wood y por Maxcy en 1902. Brill en 1910 describe características clínicas de la enfermedad que lleva su nombre, hoy considerada como una revivencia de la infección a tifus epidémico, en los inmigrantes semitas (Lihsser); aparte de otros trabajos llevados a cabo por los autores norteamericanos sobre individualización de los dos tipos de Fiebre de las Montañas Rocosas, Oeste y Este, por Parker y otros desde 1924. Por último en 1938 Davis, Cox, etc., individualizan la conocida fiebre de las nueve millas, semejante a la fiebre "Q" de Australia.

En México, país éste que ha contribuido en mucho al mejor conocimiento de la enfermedad, principia con clínicos como Torres, quienes sospechan diferencias entre el tifus clásico y el local, con Jiménez para quien el nombre de Tabardillo debería reservarse para la enfermedad mexicana; ya hemos hablado de Gavíño y Girard, pero no fué hasta 1917 con Neill durante un brote en Texas, que hiciera experimentos importantes que no supo aprovechar, pero que sirvieron de base para que Mooser en 1928 individualizara el tipo murino del histórico por la diferencia de la reacción escrotal. Dyer, Rumscich y Badger en los Estados Unidos demostraron el papel de las ratas y de las pulgas en 1931; pero no fué sino Ruiz Castañeda y Zinsser quienes comprobaron definitivamente el papel de la rata como reservorio en 1931. Recientemente (1943) Bustamante y Varela describen una Fiebre en Sinaloa, que individualizan e identifican como idéntica a la de las Montañas Rocosas.

En Centro América, en especial en Guatemala con Martínez Durán, han sido señalados casos de la enfermedad. En Salvador por Mende. En Colombia, es sobre todo a los trabajos de Patiño Camargo que se debe el conocimiento de la enfermedad en el país, identifica el tipo clásico y describe (1935-40) una Fiebre petequial, llamada de Tobía con agente etiológico propio.

En Perú, Marroquín (1935), Bernales y Bambasen (1934) contribuyen a individualizar la forma murina.

Para el Ecuador sólo hay referencia de Oficina Sanitaria Panamericana.

En Bolivia, es a los trabajos de Veintemillas que se debe el conocimiento del Tifus del Altiplano, por él mismo identificado como del tipo clásico.

En Chile, al decir de Macchiavello, su existencia se podría remontar a la época de la colonia y es a sus trabajos y a los de Contreras, Palacios, Avendaño, que se debe el conocimiento de las formas clásica y murina que allí predominan.

En Argentina, Kraus en 1919 inicia los trabajos de experimentación, seguidos por los Zucarini, Sordelli, Sussini y otros.

En Brasil, Piza estudia en 1929 casos de Typhus posteriormente identificados como los de Sao Paulo, en cuya individuali-

zación contribuyó Lemos Monteiro, Rocha Lima, Amaral, Carvalho y otros.

En Venezuela, ha escrito uno de nosotros: "No hay conocimiento de la existencia del Tifus exantemático para la época de la Colonia, sólo a fines del siglo pasado, marzo de 1896, F. A. Rísquez presenta al Colegio de Médicos de Venezuela, un caso de Tifus exantemático. Esta ausencia de la literatura médica al respecto, nos habla ya de su no existencia o más bien, que las formas clínicas han sido benignas para no ser motivo de la atención de médicos y profanos.

"Con la descripción de Rísquez se hizo sólo llamar la atención sobre la existencia de una pirexia en la región montañosa al sur de Guarenas, Edo. Miranda. conocida con el nombre de "Fiebre de Guacarapa". Su existencia quedó en olvido, sólo posteriormente los doctores García y Alfonso Blanco se ocupan de ella, pero ambos coincidiendo en decir que la referida fiebre tenía tendencia a desaparecer, en cinco años uno de ellos no observó un solo caso.

"En 1938 Rísquez hijo, Figarella y Van Pragg, hacen la primera comunicación sobre Thyphus exantemático en El Callao, Edo. Bolívar, siguen las de Figarella y Archila en 1939 para Ciudad Bolívar, las de Rísquez y Pietri para Guasipati, Briceño-Iragorry para la región de Caracas en 1940, las de Arreaza y Van Pragg en 1941 para Valencia. Con la publicación de estos últimos trabajos se confirmó la existencia del tifo exantemático en Venezuela, siendo la reacción de Weil-Félix el criterio biológico en que se ha fundamentado. En 1940 Briceño-Iragorry publica los resultados de 500 reacciones de Weil-Félix en ratas de la región caraqueña, con un 62 % de positividad. Como consecuencia de estos trabajos y por el hecho de haberse repartido el antígeno 0X19 preparado por el Laboratorio de Epidemiología, el diagnóstico de esta dolencia se ha extendido a muchos lugares de la República."

Aparte de las anteriores publicaciones, sólo había sospecha de la existencia de fiebres que pudiesen ser tifus exantemático, como se desprende de los trabajos de Oxford, Briceño-Rossi y Salon para el Estado Bolívar y de D'Empaire para Maracaibo.

Continúan las consideraciones de Briceño-Iragorry con la presentación de nuevos casos clínicos en compañía de Perdomo Hurtado en 1942, la comprobación de la *Rickettsia prowazeki* var mooseri en el cerebro de ratas de región caraqueña en 1943, formas clínicas del Tifus exantemático en Venezuela en 1943, Asociación Tifo Malaria en el mismo año y un estudio sobre 4.203 sero-reacción de Weil-Félix en sueros de febricitantes de la zona caraqueña. Gómez Peraza describe en 1943 los primeros casos en Barquisimeto; Agustín Zubillaga en 1944, hace estudio epidemiológico y clínico sobre el Tifo para la misma población; Pedro Emilio Carrillo comprueba la *Rickettsia* a partir de la sangre de enfermos de Valera, Estado Trujillo, en 1944; Briceño-Rossi en 1944 inicia los estudios con fijación de complemento y Ceferino Alegría hace un estudio en 1945 acerca de la epidemiología y clínica de la enfermedad en Maracaibo.

CLASIFICACION DE LAS RICKETTSIAS

Hemos creído necesario dar a conocer la clasificación que sigue antes de hablar sobre la distribución geográfica de la enfermedad en América.

Muchas han sido las propuestas, nosotros aceptamos una que proponemos después del estudio y comparación de las anteriores conocidas. Dividimos primero en dos grandes grupos:

A) GRUPO DEL TYPHUS y B) GRUPO DE LAS FIEBRES EXANTEMATICAS

GRUPO TYPHUS

Con semejanza clínica e inmunidad cruzada, las Rickettsias son intracelulares, lesiones de angeitis, transmitidas por piojos y pulgas, infección no hereditaria en éstos, repartición geográfica: cosmopolitas; comprende dos tipos:

a) **Typhus exantemático clásico**, histórico o epidémico, producido por *Rickettsia prowazeki*, transmitido por *Pediculus corporis*, reservorio: hombre.

b) **Typhus exantemático murino**, endémico o benigno, producido por *R. prowazeki* var *mooseri*, transmitido por *Xenopsylla cheopis*, reservorio: ratas.

GRUPO FIEBRES EXANTEMATICAS

Comprende dos sub-grupos:

PRIMERO.—**Sub-grupo occidental**, con gran semejanza clínica dentro del cuadro general común, no inmunizan las

unas contra las otras, las Rickettsias por lo general intranucleares producen lesiones de trombo-angiítis, relaciones anténicas con X19— X2— XJ— si las hay, transmitidas por ixodidos, en éstos la infección es hereditaria. Comprende una serie de tipos bien individualizados:

a) **Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas** (tipo oeste), agente **R. rickettsi**, trasmisor **Derma-toncentor andersoni**, reservorio: roedores y garrapatas.

b) **Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas** (variedad del este), agente **R. typhi**, trasmisor **D. variabilis**, reservorio: roedores y garrapatas.

c) **Fiebre de San Paulo**, agente **R. brasiliensis**, trasmisor **Amblyoma cajenense**, reservorio: roedores y garrapatas.

d) **Fiebre petequial de Tobía**, agente **R. colombensis**, trasmisor **Amblyoma cajenense**, reservorio: roedores (¿didelfos?).

e) **Fiebre botonosa del Mediterráneo**, agente **R. conori**, trasmisor **Rhipicephalus sanguineus**, reservorio: perros.

f) **Fiebre exantemática Sud-Africana**, agente **R. angolensis**, trasmisor **Amblyoma hebraeum**, reservorio: roedores y garrapatas.

g) **Nine Mile Fever**, semejante a Fiebre "Q", agente **R. burneti**, trasmisor: garrapatas (¿directo?) reservorio: roedores salvajes.

:SEGUNDO.—**Sub-grupo oriental**, con características generales parecidas al anterior, con lesiones de necrosis local o no, transmitidas por Trombiculas, las Rickettsias tienen relaciones antigénicas con el OX K. comprende dos tipos:

a) **Tsutsugamushi o Fiebre fluvial del Japón**, agente: **R. orientalis var japónica**, trasmisor: **Trombicula akamushi**, reservorio: roedores.

b) **Fiebre Tropical Malaya**, agente **R. orientalis**, trasmisor **T. deliensis**, reservorio: roedores.

En esta clasificación aparece la Rickettsia productora de la Fiebre exantemática Sud-Africana como **R. angolensis**, nos hemos permitido llamarla así puesto que no figura en ninguna de las descripciones conocidas con nombre específico y ya que las características señaladas en las descripciones la individualizan como especie distinta, le hemos dado el nombre del lugar de Angola, donde fué aislada.

DISTRIBUCION GEOGRAFICA Y EN ESPECIAL EN VENEZUELA

En el continente americano el tifo exantemático tiene una repartición geográfica extensa, pudiendo, de los datos obtenidos decir que se presenta en sus formas de Tifus y de fiebres exantemáticas. El Tifus en sus dos formas, clásico y murino, tiene una repartición bastante diseminada, que podemos resumir así:

a) **Typhus exantemático clásico:** muy poco en los Estados Unidos, señaláanse casos de Enfermedad de Brill, México, Guatemala, Colombia, Ecuador, Bolivia, Perú, Chile y Argentina.

b) **Typhus murino:** más extensamente repartido, desde los Estados Unidos, México, Centro América, Colombia, Ecuador, Perú, Chile, Argentina y Venezuela.

c) **Fiebre de las Montañas Rocosas,** con sus dos variedades oeste y este, la primera abarcando el Oeste y Norte de México y la segunda únicamente al Este de la Unión.

d) **Fiebre de San Paulo:** hasta ahora localizada en el Estado de Sao Paulo.

e) **Fiebre petequial de Tobía:** hasta ahora sólo descrita en el valle del río Tobía, en las vecindades de Bogotá.

f) **Nine Mile Fever:** sólo citada para los estados de Montana en los Estados Unidos.

En Venezuela la repartición geográfica del Typhus murino único confirmado, puesto que las llamadas Fiebres de Guacarapa y de La Mancha no se han podido comprobar, es bastante grande, podemos decir que abarca toda la extensión de la Repú-

blica, predominando en ciertos focos como podrá verse en los cuadros adjuntos; pudiendo decir, que los lugares más atacados son: Caracas, Maracaibo, Valencia, Barquisimeto, Barcelona, Valera, Villa de Cura, Cumaná, La Guaira y San Fernando.

Los cuadros 1 y 2 representan, el primero la repartición por Estado y el segundo por población; estos datos fueron suministrados por la División de Epidemiología y Estadística Vital, comprende únicamente los lugares de notificación organizada, como podrá apreciarse hay muchas poblaciones pequeñas que escapan al control epidemiológico, y si a esto se añade que buen número de casos pasan desapercibidos dado su benignidad y falta de denuncia, se deduce que la cifra dada para los años en referencia ha debido de ser superior.

Puede apreciarse igualmente por el cuadro de distribución mensual de los casos por población, que ésta presenta las características de endemidad, sin ningún brote para las poblaciones de mayor infección.

BREVES NOCIONES SOBRE RICKETTSIAS

(Morfología, Biología y Diagnóstico)

Aunque sea someramente creemos sea necesario, sobre todo por el índole divulgativo que en nuestro medio pueda tener la presente publicación, dar a conocer algunas nociones elementales sobre las Rickettsias y su diagnóstico.

Su posición en la escala de los seres vivos es no muy bien definida, ocupan puesto intermedio entre los Virus y las Bacterias, con caracteres de unos y de otros, de los primeros tienen el de no ser cultivables en los medios artificiales, necesitando la presencia de células vivas para su desarrollo; de los segundos tienen su morfología y su no filtrabilidad.

En lo tocante a su origen, se dice que posiblemente las Rickettsias sean originariamente parásitos de las plantas, que invadieron a los insectos fitófagos para después contaminar a otros artrópodos hematófagos, adaptándose posteriormente al hombre.

Morfológicamente se presentan como pequeños elementos baciliformes, cocobacilares (con coloración bipolar), muy raramente coccides, que apenas miden 0.4 a 1 micras, no obstante observanse a veces formas filamentosas, inmóviles. Se tiñen difícilmente, son Gram negativos, se coloran bien por los métodos de Giemsa y los especiales de Macchiavello y Ruiz Castañeda.

La coloración de Giemsa se hace sobre extendidos de los órganos en láminas bien limpias, siguiendo la técnica habitual, solo que la coloración debe prolongarse por varias horas.

El método de Macchiavello, por considerarlo rápido y sencillo y dar magníficos resultados, es el único que damos a conocer. Se requieren tres soluciones:

Sol. A) Fucsina básica de 0.25 al 1 % en solución "buffer" pH 7,4 ó en agua destilada. (La solución "Buffer" en una mezcla de fosfato monopotásico al 1 % y disódico al 2.5 %).

Sol. B) Solución acuosa de ácido cítrico al 0,5 %.

Sol. C) Solución de Azul de metileno (corriente del Laboratorio) al 1/4.

Los frotis delgados y homogéneos se fijan a la lámpara de alcohol rápidamente. Colorar con la solución A que se filtra en el momento del uso sobre la lámina; dejar obrar 3 a 5 minutos. Sin lavar decolorar rápidamente con la solución B. Lavado rápido y fuerte. Coloración de fondo por pocos segundos con la solución B. Lavar, secar y examinar; las Rickettsias aparecen en rojo sobre fondo azul.

Referente al grado de resistencia, son bastantes frágiles, más que las bacterias. El calor a 50° C. las atenúa rápidamente y temperaturas superiores las destruyen fácilmente. Han podido ser conservadas a 5°C. por una semana y más tiempo a 20°C. Desecadas al vacío y conservadas en ampollitas pueden sobrevivir largo tiempo, meses.

Los cultivos se hacen como hemos dicho en células vivas, embrión de pollo, según técnica que indicaremos en el capítulo correspondiente a la preparación del antígeno para la desviación del complemento. Es de hacer notar que se dice haber obtenido el cultivo en medios artificiales para la *R. melophagi* (no patógena) y para la *R. nipónica* y que Amigstein y Lawcowiez 1939, lograron el cultivo de la *R. mooseri* en medio sólido de Noguchi; Zinsser y Macchiavello obtienen cultivo en medio modificado de Maitland: suero de cobayo, líquido de Tyrode y tejido de túnica vaginal también a 32° C.

Las Rickettsias son fácilmente inoculables, a partir de Nicolle, primero que logró su inoculación a los animales, pero es el acure el animal de elección por sensible y dar manifestaciones diferentes según las cepas. En este animal la inoculación del material infectante produce después de un período de 4 a 5 días para la variedad murina y de 7 a 9 días para la clásica, un proceso febril

en meseta, llamada de Nicolle, que dura una semana por término medio y manifestaciones escrotales o no según la cepa.

La técnica aconsejada para el aislamiento de la *Rickettsia* a partir del enfermo, ratas o de ectoparásitos, es la siguiente:

a) **Enfermos:** tomar en los primeros días de la enfermedad, preferible la primera semana, diez c. c. de sangre por punción venosa, desfibrinar en envase con perlas de vidrio e inocular inmediatamente por vía intraperitoneal, en cantidad de 4 a 5 c. c. a dos acures machos y no viejos.

b) **Ratas:** previa abertura del cráneo con todas las precauciones de asepsia necesarias, se emulsiona la masa cerebral en suero fisiológico y se inocula el líquido que sobrenada al acure en la cantidad de 3 c. c.

c) **Ectoparásitos:** lavar primero a éstos repetidas veces en suero fisiológico, triturarlos después en suero y hacer inoculaciones al acure.

El animal o animales inoculados se ponen en observación tomándole la temperatura rectal dos veces al día, por espacio de 2 ó 3 semanas, recordar que la temperatura de los acures es variable en un mismo día y que normalmente oscila entre nosotros de 38 a 39° C., no debiéndose tomar como fiebre sino aquellos superiores a 39°. Es factible la posibilidad de formas inaparentes, en este caso se recomienda sacrificar al acure, hacer emulsión de cerebro e inocular éste a otros acures.

En la inoculación del virus clásico, el proceso febril es la sola manifestación aparente, desapareciendo ésta y dejando al animal en estado de inmunidad. En la inoculación de la variedad murina el proceso febril se acompaña del fenómeno de Neil-Mooser, inflamación de la túnica vaginal de los testículos, haciéndose aparente por una orquitis y tumefacción del escroto, los testículos no pueden penetrar en la cavidad abdominal como normalmente, este fenómeno dura varios días para desaparecer. Es de recordar que no todas las cepas murinas dan fenómeno de Mooser positivo, hay cepas recién aisladas que no lo producen, lográndolo después de pases por la rata, así mismo se ha logrado producir el fenómeno de Mooser con la cepa clásica. Una vez lograda la produc-

ción del proceso febril y del fenómeno de Mooser, se hace la constatación de las Rickettsias y para ello hacer extendido con la túnica vaginal o del peritoneo, donde se les encuentra en abundancia, sobre todo si el animal ha sido sometido a la acción de los rayos X, valiéndose de las coloraciones citadas. Estas aparecen con las características anotadas, la mayoría intracelulares.

Es de advertir que cuando se hacen inoculaciones de cerebro de ratas, es frecuente en nuestro medio, como lo observó uno de nosotros en su trabajo de aislamiento del virus, la posibilidad de obtener procesos febriles y fenómenos de Mooser en caso de toparse con ratas infectadas con *Sp. morsus-muris*, en este caso el frotis de la túnica vaginal pone en evidencia al espirilo.

Para conservar las cepas se hacen pases sucesivos de triturado vaginal o de machacamiento de órganos, en especial cerebro, a otros acures.

Como fines prácticos para el aislamiento, Castañeda recomienda para lograr más chances, que cuando se parte de enfermos, especialmente después de la primera semana, hacer la inoculación directamente de la sangre desfibrinada a la rata blanca por vía intraperitoneal, dejándola en observación por unos quince días, a este término o se hace una emulsión de su cerebro que se inoculara a los acures. Con este método se ha logrado positividad aún a los 10 días de evolución de la enfermedad.

Para terminar estas breves consideraciones queremos repetir en resumen, los conceptos actuales sobre unidad o individualidad de las diferentes especies de Rickettsias.

El grupo A de nuestra clasificación que comprende el Tifus clásico y al murino, goza de inmunidad cruzada, y por este hecho del parecido inmunológico se ha pensado que fuese un mismo virus con modificaciones ligeras, tales como benignidad en la forma murina y gravedad en la otra, fenómeno de Mooser en una y en la otra no, etc., pero ya hemos hablado de la inconstancia de este signo en la cepa murina y la posibilidad de encontrarlo en la clásica, pensando se trate de modificaciones imprimidas por las adaptaciones ya sea al hombre-piojo o a la rata-pulga, llegando algunos autores a considerar que primitivamente la especie

fuese propia de la rata, pasando posteriormente al hombre por intermedio de la pulga y adaptándose definitivamente en aquél por intermedio del piojo humano. Estas consideraciones tienen gran importancia, puesto que si consideramos la posibilidad de la referida unidad, hay una remota probabilidad de que en la naturaleza fuese posible, como en efecto lo es, la transmisión interhumana del Tifus murino por el piojo, llegándose a una nueva mutación del virus.

Las Rickettsias del sub-grupo occidental o trasmisor ixodido tiene poca relación unas con otras y el sub-grupo oriental por el contrario es antigénicamente homogéneo.

COMPORTAMIENTO DE SUEROS NORMALES FRENTE AL PROTEUS O_x19 y O_x2

Hemos utilizado la reacción de Weil-Félix para el estudio de los casos sospechosos, como también para determinar el título normal de la aglutinación de los sueros de la región caraqueña, así como las modificaciones que el estado febril no específico imprime a las aglutinaciones normales.

Las cepas utilizadas han sido la OX19 Lister y la OX2 Lister; la primera para la rutina de diagnóstico y de control de sueros normales y de febricitantes, la segunda sólo en el control de los casos positivos y en sueros normales. Los antígenos empleados han sido preparados en el Instituto Nacional de Higiene, al principio por uno de nosotros (Briceño-Iragorry) y posteriormente en el Departamento de Elaboraciones, siguiendo la técnica de Welch Stuart ligeramente modificada. Los métodos han sido dos: la macroscópica rápida en caja de Huddleson y la lenta en tubos; la primera como rutina y la segunda en el control de los casos positivos.

Se estudiaron 1.100 sueros de sujetos normales de diferentes edades y sexos, residenciados en la zona de Caracas, frente al Proteus OX19; estos datos de edad, sexo y positividad correspondiente, podrá apreciarse en los cuadros N^o 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

Se logró un número total de 80 positivos, lo que hace un 7.27 % de positividad general, subdividida así:

Positivos al 1:40	59	5,36 %
" " 1:80	19	1,72 %
" " 1:160	2	0,18 %

Del estudio comparado de las diferentes positividades según la edad, podemos observar que hay un aumento progresivo hasta los años de 30 a 40, pareciendo haber decrecimiento a partir de los 40, este descenso no parece seguro por lo reducido del número estudiado. Así tenemos que la positividad general por grupos de años es de un 3.10 para el comprendido entre 5 y 9, y de un 5.94 para el de 10 a 14, de 11,04 para el de 15 a 19, de 10.30 para el de 20 a 29, manteniéndose al nivel de 10,69 para el grupo de 30 a 39, para bajar a 4,34 en los mayores de 40 años.

Sólo observamos un 0,18 % de positividad al 1:160 y esto correspondió únicamente a los grupos de 30 y 39 y más de 40 años. No encontrando ninguna positividad al 1:320 ó mayor en los 1.100 casos estudiados. Podemos agregar, que en un lote de 100 sueros igualmente normales, pero no incluídos en este trabajo por no haberse logrado edad y sexo para todos, hallamos un positivo al 1:320 en un individuo de 53 años de edad. Si se incluyera el grupo anterior en el total general, lo que daría un montante de 1 200 sueros, obtendríamos un porcentaje de 0.08 de positividad al Proteus OX19 al 1:320. No se apreció ninguna influencia del sexo sobre la positividad.

Se estudió igualmente un grupo de 100 sueros normales de diferentes sexo y edad, 5 a 50 años, frente al Proteus OX2, hallándose una negatividad completa para el referido Proteus.

Uno de nosotros, Briceño Iragorry, ha hecho, por otra parte, en trabajo anterior un estudio sobre 4.203 sueros de febricitantes de la misma zona caraqueña, logrando resultados semejantes así: 8,44 % de positividad general, 4,66 % para un título de 1:40, 3,11 % para el de 1:80, 0,73 % para el de 1:160 de 0,16 % para el de 1:320.

Es de advertir que en esta última serie hay un ligero aumento sobre la hecha en personas no febriles, normales y que en los positivos al 1:160 y al 1:320 en su mayoría para los primeros y en su totalidad para los segundos, coincidieron con aglutinaciones a altos títulos para los otros antígenos tifoídicos, correspondiendo a casos de fiebre tifoidea.

Este ligero aumento de la positividad al Proteus OX19 en los sueros de sujetos febriles sobre el de los normales, se explicaría

por una influencia no específica tanto de las aglutininas tifoídicas como de los otros factores que entran en el proceso de las fiebres.

Se podría resumir los resultados anteriores, así:

1º Hay una positividad natural de un 7,27 % en los sueros normales y de un 8,44 % en los febricitantes, que la positividad al 1:40 es de 5,36 % en los sueros normales y de un 4,66 % en los febricitantes que al 1:80 en los sueros normales la positividad es de 1,72 % y de un 3,11 % en los febricitantes que al 1:160 es de un 0,18 % en los normales y de un 0,73 % en los febricitantes y que al 1:320 es de 0,08 % en los normales y de un 0,16 % en los febricitantes.

2º Parece claro un aumento de la positividad al *Proteus* 0X19 de los sueros normales paralelamente con los años de edad.

3º Se ha comprobado (Briceño-Iragorry) la influencia no específica de los procesos febriles extraños sobre el aumento del título normal de los sueros.

4º No se encontró ninguna influencia del sexo sobre la positividad.

5º Se ha hallado título al 1:160 y al 1:320, tanto en personas normales como en febricitantes.

Como resultado práctico de los anteriores estudios podemos inferir: aglutinaciones al 1:40 y al 1:80 carecen de valor diagnóstico, aglutinaciones al 1:160 al 1:320 son sospechosas, pero no afirmativas; debiéndose en todo caso repetir la aglutinación en casos sospechosos, varios días después, para observar el ascenso del título en el curso del proceso febril, lo que sí es un dato confirmatorio de tratarse de tifus exantemático, sin recurrir a otras pruebas complementarias.

**CUADRO DEMOSTRATIVO DEL PORCENTAJE DE
POSITIVIDAD DE LOS SUEROS POR GRUPOS DE
EDAD Y POR SEXO AL PROTEUS 0 × 19
(5 a 9 años)**

Total general	225		
Total positivos	7 = 3,10%		
Positivos al 1 × 40	6 = 2,66%		
Positivos al 1 × 80	1 = 0,44%		
Masculinos		Femeninos	
Total	133	Total	92
Total positivos	4	Total positivos	3
Positivos al 1 × 40	3	Positivos al 1 × 40	3
Positivos al 1 × 80	1	Positivos al 1 × 80	0
Positivos al 1 × 160	0	Positivos al 1 × 160	0
Positivos al 1 × 320	0	Positivos al 1 × 320	0

**CUADRO DEMOSTRATIVO DEL PORCENTAJE DE
POSITIVIDAD DE LOS SUEROS POR GRUPOS DE
EDAD Y POR SEXO AL PROTEUS 0 × 19
(15 a 19 años)**

<p>Total general 163</p> <p>Total positivos 18 = 11,04%</p> <p>Positivos al 1 × 40 13 = 7,97%</p> <p>Positivos al 1 × 80 5 = 3,06%</p>			
Masculinos		Femeninos	
Total	75	Total	88
Total positivos	4	Total positivos	14
Positivos al 1 × 40	3	Positivos al 1 × 40	10
Positivos al 1 × 80	1	Positivos al 1 × 80	4
Positivos al 1 × 160	0	Positivos al 1 × 160	0
Positivos al 1 × 320	0	Positivos al 1 × 320	0

**CUADRO DEMOSTRATIVO DEL PORCENTAJE DE
POSITIVIDAD DE LOS SUEROS POR GRUPOS DE
EDAD Y POR SEXO AL PROTEUS 0 × 19
(20 a 29 años)**

<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">Total general</td> <td style="width: 10%; text-align: right;">233</td> <td style="width: 10%;"></td> </tr> <tr> <td>Total positivos</td> <td style="text-align: right;">24 = 10,30%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positivos al 1 × 40</td> <td style="text-align: right;">20 = 8,58%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Positivos al 1 × 80</td> <td style="text-align: right;">4 = 1,71%</td> <td></td> </tr> </table>				Total general	233		Total positivos	24 = 10,30%		Positivos al 1 × 40	20 = 8,58%		Positivos al 1 × 80	4 = 1,71%																	
Total general	233																														
Total positivos	24 = 10,30%																														
Positivos al 1 × 40	20 = 8,58%																														
Positivos al 1 × 80	4 = 1,71%																														
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 5px;">Masculinos</th> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 5px;">Femeninos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Total</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">125</td> <td style="padding: 5px;">Total</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">108</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Total positivos</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">11</td> <td style="padding: 5px;">Total positivos</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">14</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 40</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">8</td> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 40</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">12</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 80</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">3</td> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 80</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">2</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 160</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 160</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">0</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 320</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">0</td> <td style="padding: 5px;">Positivos al 1 × 320</td> <td style="text-align: right; padding: 5px;">0</td> </tr> </tbody> </table>				Masculinos		Femeninos		Total	125	Total	108	Total positivos	11	Total positivos	14	Positivos al 1 × 40	8	Positivos al 1 × 40	12	Positivos al 1 × 80	3	Positivos al 1 × 80	2	Positivos al 1 × 160	0	Positivos al 1 × 160	0	Positivos al 1 × 320	0	Positivos al 1 × 320	0
Masculinos		Femeninos																													
Total	125	Total	108																												
Total positivos	11	Total positivos	14																												
Positivos al 1 × 40	8	Positivos al 1 × 40	12																												
Positivos al 1 × 80	3	Positivos al 1 × 80	2																												
Positivos al 1 × 160	0	Positivos al 1 × 160	0																												
Positivos al 1 × 320	0	Positivos al 1 × 320	0																												

**CUADRO DEMOSTRATIVO DEL PORCENTAJE DE
POSITIVIDAD DE LOS SUEROS POR GRUPOS DE
EDAD Y POR SEXO AL PROTEUS 0 \times 19
(30 a 39 años)**

Total general	118		
Total positivos	12 = 10,69%		
Positivos al 1 \times 40	10 = 8,47%		
Positivos al 1 \times 80	1 = 0,84%		
Positivos al 1 \times 160	1 = 0,84%		
		Masculinos	Femeninos
Total	69	Total	49
Total positivos	5	Total positivos	5
Positivos al 1 \times 40	5	Positivos al 1 \times 40 —	5
Positivos al 1 \times 80	1	Positivos al 1 \times 80	0
Positivos al 1 \times 160	1	Positivos al 1 \times 160	0
Positivos al 1 \times 320	0	Positivos al 1 \times 320	0

**CUADRO DEMOSTRATIVO DEL PORCENTAJE DE
POSITIVIDAD DE LOS SUEROS POR GRUPOS DE
EDAD Y POR SEXO AL PROTEUS 0 × 19
(40 años y más)**

Total general		92	
Total positivos		4 = 4,34%	
Positivos al 1 × 40		1 = 1,08%	
Positivos al 1 × 80		2 = 2,17%	
Positivos al 1 × 160		1 = 1,08%	
<hr/>			
Masculinos		Femeninos	
Total	64	Total	28
Total positivos	3	Total positivos	1
Positivos al 1 × 40	1	Positivos al 1 × 40	0
Positivos al 1 × 80	1	Positivos al 1 × 80	1
Positivos al 1 × 160	1	Positivos al 1 × 160	0
Positivos al 1 × 320	0	Positivos al 1 × 320	0

CONSIDERACIONES GENERALES Y CONTROL DEL TIFO EXANTEMÁTICO MURINO EN VENEZUELA CON FIJACION DE COMPLEMENTO, SEGUN LA TECNICA DE LA DOCTORA IDA BENGTON

El tifo exantemático murino es endémico en Venezuela como puede acusarse de los datos gráficos expuestos, su frecuencia se hace notablemente más aglomerado dentro del grupo de edades 20 a 29 años. De igual modo las poblaciones que acusan mayor morbilidad por tifo exantemático corresponden por orden de frecuencia a Barcelona (Edo. Azoátegui), Caracas; Maracaibo; Valera (Edo. Trujillo), y Villa de Cura (Edo. Aragua).

La mayoría de esos casos denunciados fueron controlados unos, con la reacción de W. F. y otros estudiados por W. F. y Fijación de complemento; para este último se siguió la técnica de la Dra. Ida Bengtson del N. I. of H. de Washington, D. C.

Para obtener los sueros de manera de utilizar los controles por el método de Bengtson, nos valimos de la valiosa colaboración de la División de Epidemiología, y para lo cual ese Departamento hizo comunicación circular a todos los servicios sanitarios del Interior para que se nos remitiesen sueros de cuantos enfermos se denunciaban con tifo exantemático.

Para la referida nota hicimos la insinuación de que en lo posible nos dieran una síntesis del cuadro clínico y de igual modo se nos enviaran ectoparásitos y nos dieran información sobre animales existentes en la casa de cada caso (ratas, perros, gatos, etc.), como también datos relativos a las condiciones sociales de los casos. De manera de poder coleccionar datos relacionados con la epidemiología nacional del tifo exantemático murino.

Es lamentable que no hubiesen cumplido los médicos Jefes de esos Servicios Sanitarios el contenido completo de dicha circular y por eso, con la excepción de Valencia (Edo. Carabobo) pudimos obtener de un solo caso ectoparásitos, los cuales según el informe del Entomólogo Anduze del Servicio de "Entomología" del Instituto de Higiene pertenecen a las siguientes especies:

Chinches: *Cimex lectularius*.

Garrapatas: *Rhipicephalus sanguineus*.

Pulgas: *Ctenocephalides felis*.

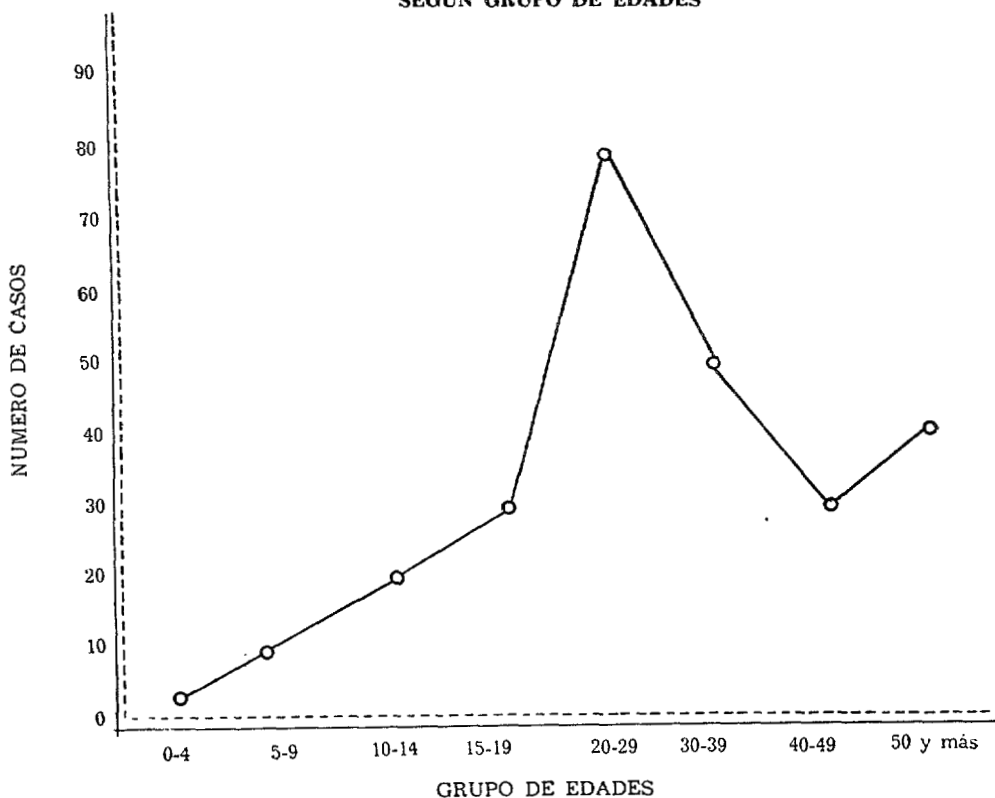
Este material, por considerarlo en conexión con el caso correspondiente al suero Valencia, fueron sometidos al control experimental realizando trituraciones del lavado del contenido abdominal de esos ectoparásitos, con los cuales practicamos inoculaciones intraperitoneales a cobayos jóvenes machos, animales éstos que se comportaron sin alteración alguna de salud durante más de dos meses.

Otro interés al solicitar de todo el país los sueros sanguíneos de cuantos casos se diagnosticaran como tifo exantemático se debió al deseo de someter dichos sueros al estudio de la reacción de Bengtson con antígeno de *Rickettsia*, de manera de dar mayor valor al diagnóstico clínico corroborado por la reacción de Weill Félix conque han venido realizándose dichos diagnósticos, y al mismo tiempo ver a qué título la aglutino-reacción al *Proteus* X19 ofrece su verdadero diagnóstico, toda vez que al decir de la Dra. Bengtson como del doctor Topping del N. I. of H. de Washington, consideran de más alcance específico la fijación de complemento con antígeno de *Rickettsia* y por cuanto ofrece sobre la reacción de Weill F. la ventaja de poder dar diagnóstico retrospectivo, toda vez que se pueda constatar con el método de Bengtson la frecuencia del tifo exantemático con suero de sujetos curados aún después de pasar meses de la clínica de esta enfermedad, la cual da al diagnóstico inmunológico un mayor interés.

Como quiera que el tifo exantemático entre nosotros es de carácter benigno en general y siempre de casos aislados, con frecuencia sobre personas de mínimas condiciones sociales, razones por lo cual hemos considerado el tipo murino del tifo exantemático como la forma exantemática de nuestra endemia.

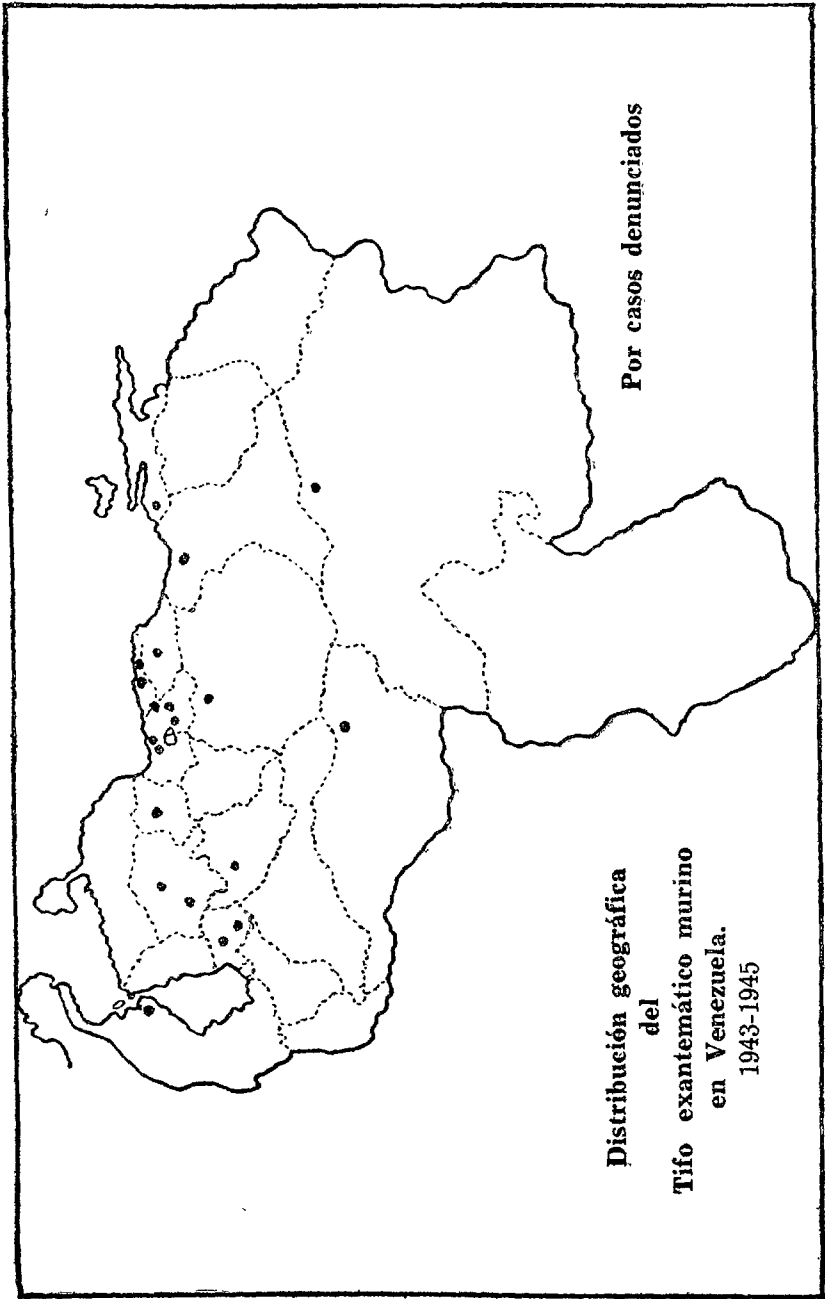
Desde abril de 1944 hemos estado estudiando el método de Bengtson y para lo cual el servicio "Virus Filtrables y *Rickettsias*" del Instituto de Higiene ha elaborado el antígeno de Bengtson con cepa Wilmington enviada por la propia doctora Ida Bengtson. Antígeno que hemos controlado con antígeno enviado

FRECUENCIA DEL TIFO EXANTEMATICO MURINO
SEGUN GRUPO DE EDADES



a nosotros por el National Institute of Health ya citado y de igual modo por sueros estudiados por nosotros y sometidos al estudio por la doctora Bengtson para confirmación de nuestros resultados.

La técnica que hemos seguido en la elaboración del antígeno Bengtson fué un poco modificada por consejo de la propia doctora a lo publicado por dicha autora en el punto más culminante de la técnica, porque ello ofrece mayores ventajas en la cosecha numérica de *Rickettsia* en los embriones de pollos.



**Distribución geográfica
del
Tifo exantemático murino
en Venezuela.
1943-1945**

Por casos denunciados

Para la siembra en embrión de pollo hemos utilizado (huevos fertilizados frescos de raza de gallinas finas como de gallinas criollas), los cuales se incubaron a 38° C. durante 7 días antes de iniciar las inoculaciones examinando cuidadosamente en ovoscopio la vitalidad de los embriones.

Las inoculaciones se deben practicar del saco vitelino por punción a través de cámara de aire. Las emulsiones liofilas de rickettsia utilizadas fueron de 10 %, inyectándose 0,50 c. c. para cada huevo, para ello hemos utilizado aguja larga de 1½ pulgada y bisel N° 27. Estas maniobras deben realizarse con precisión. Se dejan los huevos durante 13 a 14 días en incubación, es decir cerca de la fecha del completo desarrollo del pollo (recomendación especial de la doctora Bengtson). Terminado este lapso hemos de considerar en óptimas condiciones para recoger el material, para lo cual se abren los huevos por la cámara de aire, recogiéndose únicamente la membrana vitelina, la cual se coloca en tubos separadamente (uno para cada huevo), puesto que hemos de examinar de cada membrana su contenido en rickettsia, para luego poder reunir aquéllas donde las rickettsias crecieron con abundancia, para lo cual se estudia previa coloración, cada lámina. Una vez el material positivo reunido, se pesa, y se elabora la emulsión al 10 % en solución fisiológica que contenga merthiolato al 1:10.000 (nosotros hemos utilizado siempre la solución de merthiolato preparada del mismo día, material de los laboratorios Lilly U. S. A.).

Esta emulsión debe homogenizarse lo mejor posible para luego centrifugarla entre 1.000 a 2.000 revoluciones por minuto y durante aproximadamente 20 minutos, con esta centrifugación se separan las partículas gruesas que no interesan. Seguidamente se decanta el líquido que sobrenada, el cual es sometido de nuevo a centrifugación, pero esta vez a 4.000 revoluciones por minuto y durante dos horas. Así se obtiene un sedimento que debe estar cargado de rickettsia, el cual hemos de resuspender en igual cantidad de solución salina fisiológica merthiolatada a 1:10.000. El material así obtenido se deja en la nevera a la temperatura de 0 a 5° C. durante dos semanas. Para esa fecha el líquido que sobrenada estará cargado de un mayor número de rickettsia que flotaría y al mismo tiempo precipitaría mayor número de flócu-

los; quedando así el líquido que sobrenada de color lechoso, en estas condiciones el antígeno quedaría listo para ser utilizado, y el cual debe pipetarse muy superficialmente cada vez que vaya a usarse para obtener siempre un número suficiente de rickettsia. Así preparado dicho antígeno puede servir por varios meses a un año, siempre que sea conservado a la temperatura de 5°C.

Tanto en los antígenos elaborados por nosotros como en el enviado por la Dra. Bengtson por comparación con los nuevos antígenos, nos ha demostrado que pueden servir durante un tiempo mayor de 2 años.

Este antígeno ha de titularse como se hace para el antígeno de Wassermann con suero conocido; en general las diluciones de 1:8 al 1:128 en solución salina fisiológica han correspondido a los títulos encontrados por nosotros, lo cual concuerda con los estudios de Bengtson. Nosotros hemos usado como suero conocido para estandarizar nuestros antígenos, suero de casos controlados por la gentileza de la doctora Bengtson, suero que comprobado con la aglutinación al *Proteus* X19 (W. F.) daban una positividad al Weil Félix al 1:5.000 (Briceño Rossi, Gaceta Médica de Caracas, diciembre 1944). El sistema hemolítico indicador de esta reacción se ha de conseguir con las siguientes consideraciones técnicas.

COMPLEMENTO: Hemos utilizado sangre de ocho acres (cobayos) muchos mezclados a veces con más y otras veces de sólo 4 acres.

El suero de estos animales se diluye 1:40 así: 1 c. c. suero + 3 c. c. agua destilada para disminuir la potencia del complemento + 36 c. c. de solución salina estéril al 0,85 %. Pero en ocasiones hemos de hacerlo más concentrado, al 1:20 con mejores resultados, lo cual nos lo ha demostrado la práctica y posteriormente por propias recomendaciones de Bengtson. Se titula colocándole a 37° C. en baño maría por una hora, las mezclas 0,08—0,10—0,12—0,14—0,16—0,18—0,20. Se agrega cantidad de solución salina para hacer en cada tubo 0,40 c. c. Después se añade 0,4 c. c. de sensibilizadora (suspensión de glóbulos rojos de carnero al 2 % + suero hemolítico inactivado) en partes iguales (2 uni-

dades en 0,2 c. c.), teniendo cuidado de preparar esta mezcla 10 minutos antes de usarla. Incubar a 37°C. por una hora y leer para conocer la cantidad de unidades que sería la menor en completa hemolisis.

EL SUERO PROBLEMA: Los sueros problemas deben ser inactivados a 56°C. por 30 minutos, los cuales se deben diluir de 1:4 a 1:512 ó más, 1:4 es preparado añadiéndoseles 0,3 en solución salina +0,1 c. c. de suero problema.

MODUS OPERANDI: Tubos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, etc.

SUERO PROBLEMA: 0,2— 0,2— 0,2— etc., a diferentes diluciones.

COMPLEMENTO: 0,2— 0,2— 0,2—, etc., diluido al 1:40 ó menor dilución que contenga 2 unidades para cada 0,2 c. c.

Incubar a 37°C. por una hora en baño de maría, agregar luego sistema hemolítico indicador, 0,4— 0,4— 0,4—, etc., etc. (suero hemolítico 0,2+0,2 suspensión glóbulos rojos carnero al 2 %).

Incubar a 37°C. por una hora y llevar a la nevera por 12 a 24 horas para leer la reacción después de sedimentada.

Hemos de dejar en la técnica de Bengtson un tubo como antígeno control con antígeno 0,4 y 0,20 complemento y 0,4 sensibilizadora (suero hemolítico+glóbulos rojos carnero 2 %) y 4 tubos para control del sistema hemolítico así: 0,05— 0,15— 0,02— del complemento o sea 1/2 1— 1.1/2 y 2 unidades, se agrega suero fisiológico a cada tubo para hacer 0,6 c. c. y 0,4 de sensibilizadora, el tubo que contiene 0,05 debe mostrar una o dos cruces y los otros completa hemolisis.

Con la prueba fijación de complemento según la técnica de Bengtson hemos estudiado hasta ahora 92 sueros, los cuales dividimos en tres grupos, unos en sueros obtenidos en plena evolución de la rickettsiosis, otros obtenidos en plena convalecencia y una mayoría, días, semanas y meses después de curados, casos de lepra y suero de sujetos sanos sin antecedentes de rickettsiosis.

Sueros estos últimos de sujetos sanos con el W. Félix positivo.

El diagnóstico de estos casos se hizo por la forma de evolución clínica y por la reacción de Weill Félix, los casos de tifo correspondientes al tipo murino o endémico. Los sueros fueron recibidos por nosotros en diferentes épocas y conservados a 5°C. en refrigeradora.

Cuadro de la Distribución Geográfica de los controles verificados por sospecha y casos clínicos comprobados, los cuales se sometieron a la aglutinación Reacción de Weill Félix, al Proteus OX19 y a la Fijación de complemento con antígeno de Rickettsia elaborado en el Instituto de Higiene por nosotros según el método de la Dra. Ida Bengtson, del National Institute of Health de Washington, y controlados con sueros conocidos de nuestros casos, chequeados por la Dra. Bengtson y controlados con antígeno a Rickettsia elaborado por la Dra. Bengtson para controlar nuestros resultados.

ESTADO	POBLACION	DENUNCIADO POR	EVIDENCIA CLIN	W. F.	BENGTSON
1. Distrito Federal	Caracas	Dr. Briceño I.	sospecha	1:160	
2. "	"	"	"	1:320	1:512
3. "	"	"	"	1:320	1:512
4. "	"	"	"	1:640	0 (✦)
5. "	"	"	"	1:160	0
6. "	"	"	"	1:320	1:128
7. "	"	"	"	1:320	1:512
8. "	"	"	"	1:80	1:512
9. "	"	"	"	1:320	1:512
10. "	"	Dr. Briceño Rossi	"	1:80	1:256
11. "	"	Dr. Acosta Silva	"	1:150	0
12. "	"	Dr. Briceño I.	"	1:320	1:64
13. "	"	"	"	1:320	1:64

(Continúa en la página siguiente.)

(Continuación)

ESTADO	POBLACION	DENUNCIADO POR	EVIDENCIA CLIN	W. F.	BENGTSON
14. Distrito Federal	Caracas	Dr. Briceño I.	Sospecha	1:820	1:256
15. "	"	"	"	1:160	0
16. "	"	"	"	1:160	0
17. "	"	"	"	1:160	0
18. "	"	"	"	1:820	1:256 (-)
19. "	"	"	"	1:820	1:512
20. "	"	"	sí	1:2.560	1:512
21. "	La Guaira	Dr. H. Valdivieso	"	1:800	1:512
22. "	Caracas	Dr. Briceño I.	"	1:640	1:256
23. "	La Guaira	Dr. H. Valdivieso	"	1:400	1:512
24. "	"	"	"	1:800	1:512
25. "	"	"	"	1:100	1:512
26. Anzoátegui	Pto. La Cruz	Dr. Briceño Maaz	"	0	1:256 (=)
27. "	"	"	"	1:640	1:128
28. "	"	"	"	0	1:32
29. "	"	"	"	1:40	0

(Continúa en la página siguiente.)

(Continuación)

ESTADO	POBLACION	DENUNCIADO POR	EVIDENCIA CLIN	W.F	BENGTSON
30. Anzoátegui	San Tomé	Dr. Briceño Maaz	Sospecha	no se conoce	1:256
31. "	"	"	"	1:8 000	1:512
32. "	"	Hospital	"		1:32
33. "	"	Dr. Briceño Maaz	"	no se conoce	1:128
34. "	"	"	"		1:256
35. "	"	"	"		1:128
36. "	"	"	"		1:1 040
37. "	"	"	"		1:1 200
38. "	"	"	"	1:1 500	1:512
39. "	"	"	"	1:5 000	1:512
40. Apure	Sn. Fernando	Servicio Sanitario	"	1:320	1:512
41. "	"	Dr. A. Guerrero S	"	1:640	1:512
42. Apure	Sn. Fernando	Servicio Sanitario	sí	1:160	0
43. "	"	"	"	1:160	0
44. "	"	Dr. Virgilio León	"	1:320	1:64
45. "	"	"	"	1:320	1:256

(Continúa en la página siguiente.)

(Continuación)

ESTADO	POBLACION	DENUNCIADO POR	EVIDENCIA CLIN	W. F.	BENGTSON
46. Bolívar	Cd. Bolívar	Dr. Adrianza S. S.	"	1:320	1:512
47. Carabobo	Valencia	Dr. Barreto Lima	"		1:512
48. Cojedes	Tinaquillo	Dr. García C.	"	1:80	0
49. Falcón	Coro	Dr. García C.	"		0
50. Guárico	Calabozo	Servicio Sanitario	"	1:80	1:512
51. "	"	"	"		1:512
52. "	"	"	"	1:800	1:512
53. Lara	Barquisimeto	Dr. F. Castillo Rey	"	1:320	1:512
54. "	"	"	"		1:512
55. "	"	"	"	1:600	1:512
56. "	"	"	"	1:600	1:256
57. "	"	"	"	1:1600	1:512
58. Mérida	Mérida	Servicio Sanitario	"		1:128
59. "	"	"	"		1:256
60. Miranda	Ocum. del Tuy	"	"	1:320	1:512-U.S.A.
61. "	"	"	"	1:320	0

(Concluye en la página siguiente.)

(Conclusión)

ESTADO	POBLACION	DENUNCIADO POR	EVIDENCIA CLIN	W.F.	BENGTSON
62. Miranda	Cúa	Servicio Sanitario	"	1:320	1:512
63. Monagas	Maturín	"	"	1:320	1:128
64. Sucre	Cumaná	"	no se conoce		1:512
65. "	Carúpano	Dr. F. Pineda	sí		1:512
66. Sucre	Carúpano	Dr. F. Pineda	sí		1:256
67. Táchira	San Cristóbal	Dr. Briceño I.	"	1:320	1:512
68. "	San Antonio	Servicio Sanitario	sospecha	1:80	0
69. Trujillo	Trujillo	Dr. Bocaranda		1:80	1:256
70. "	Valera	Dr. G. Urdaneta	sí	0	0
71. Yaracuy	San Felipe	"	sospecha	0	0
72. Zulia	Maracaibo	Dr. Alegría	sí	1:10.000	1:256-U-S-A
73. "	"	"	"	1:5.000	1:512
74. "	"	Dr. A. Arreaza	"	1:5.120	1:256
75. "	"	"	"	1:2.560	1:512
76. "	"	Servicio Sanitario	"	1:320	1:256
77. U S A.	Texas	Dr. Briceño I.	"	U.S.A. 1:320	1:512
78. T. Amazonas	T. Amazonas	Dr. Max Stern	Sospecha	1:40	0

L E P R A

En casos de Lepra hemos constatado un ligero aumento de la aglutinación al *Proteus* 0X19 sin antecedentes del grupo tífico ni de fiebres exantemático con los siguientes resultados:

- Nº 1.—Lepra.—Dr. Briceño-Iragorry.—Aglut. W. F.—1:160 Fij.
Com. 0.
- Nº 2.—Lepra.—Dr. Briceño-Iragorry.—Aglut. W. F.—1:160 Fij.
Com. 0.
Este caso fué controlado por la Dra. Bengtson en el National Institute of Health, Wáshington, con resultado negativo también.
- Nº 3.—Lepra.—Dr. Briceño-Iragorry. — Aglut. W. F. — 1:320 Fij.
Com. 0.
- Nº 4.—Lepra.—Dr. Briceño-Iragorry. — Aglut. W. F.—1:160 Fij.
Com. 0.

SUEROS DE SUJETOS SANOS

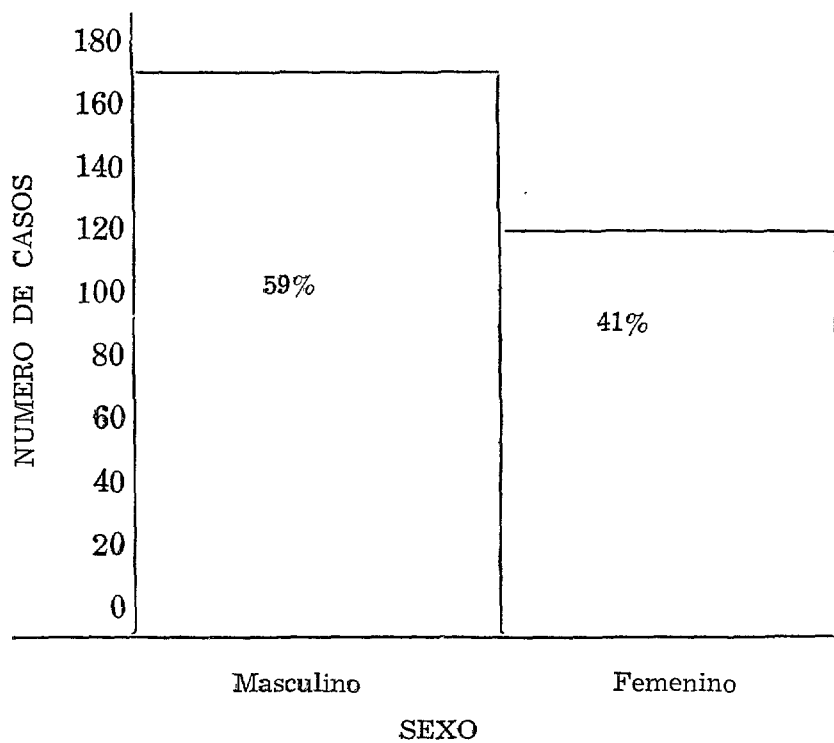
En casos de sujetos sanos sin antecedentes del grupo tífico ni fiebre exantemática ni Lepra.

- Sueros: Nº 1.—Aglut. W. F.—1:160.—Fifj. Comp. 0
- | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|----------|-----|-----|----------------|
| " " | 2.— | " " | " " | " " | —1:160.— | " " | " " | 0 |
| " " | 3.— | " " | " " | " " | —1:80. — | " " | " " | 0 |
| " " | 4.— | " " | " " | " " | —1:80. — | " " | " " | 0 |
| " " | 5.— | " " | " " | " " | —1:80. — | " " | " " | 0 |
| " " | 6.— | " " | " " | " " | —1:80. — | " " | " " | 0 |
| " " | 7.— | " " | " " | " " | —1:640.— | " " | " " | 0 (sospechoso) |
| " " | 8.— | " " | " " | " " | —1:620.— | " " | " " | 0 |
- Nº 9.—Suero control del Dispensario San Juan, sujeto normal sin antecedente exantemático con aglutinación al W. F. *Proteus* 0X19 al 1-160 Positivo, fué negativo a la Fijación de complemento. Este caso fué también controlado por la Dra. Bengtson del N. I. of H. de Wáshington, encontrando iguales resultados a nosotros.

Suero N° 10.—Suero control, escolares del Centro N° 3 sin antecedente de tifo ni pirexias anteriores, ni durante este análisis dió una aglutinación al W. F. 1-80 y francamente negativa a la fijación de complemento.

**FRECUENCIA POR SEXO DEL TIFO EXANTEMATICO
MURINO EN VENEZUELA**

1943-1945



Del cuadro "Casos de Lepra" con aglutinaciones al Proteus 0X19 positivas en diluciones al 1:160 y 1:320 la fijación de complemento con la técnica Bengtson se comportó como francamente negativa, lo cual revela la especificidad de esta reacción.

De igual modo en sueros escogidos de sujetos sanos sin antecedentes sospechosos de tifo (febriles), o fiebre exantemático como aparece en el cuadro "Sujetos sanos", encontramos que al estudiar el grupo de sueros de sujetos sanos como se puede apreciar en el cuadro respectivo, los sueros con títulos a 1:80 y 1:160 al Proteus 0X19 como reacción de W. F. positiva comportaron todos negativos a la prueba de fijación de complemento, indicando así la alta significación del título de aglutinación a los Proteus X19 como valor diagnóstico de acuerdo con nuestro criterio de interpretación de dar valor a las aglutinaciones de 1:320 y más y especialmente la absoluta especificidad de la técnica de Bengtson en el diagnóstico del tifo exantemático.

Síntoma y cuadro clínico de los casos de tifo endémico observados por nosotros

1º—**Período pirético.**—Promedio 12 a 14 días, como período mínimo 8 días y máximo 18 días. Temperatura de 38,5° a 39°C. en general, llegando a veces a 40°C. Desaparición en lisis en general.

2º—**Período de invasión.**—Generalmente se instala bruscamente con temperatura alta como primer síntoma (frecuencia de 100 % en nuestras observaciones).

Otro síntoma con el alza de temperatura frecuente en un 90 % de los casos corresponde a la cefalalgia en general permanente, de poca intensidad o alternante de intensidad variable, poca, regular, intensiva.

3º **Reacción de W. F.**—Siempre por encima de 1:320 hasta 1:12.000, después del octavo día al Proteus X19. En dos ocasiones se observó aglutinación al 1:320 por Proteus XK, siendo nulo al 1:20, 1:40 al Proteus X2. De estos casos uno de ellos fué controlado por la Dra. Ida Bengtson del N. I. of H. de Wáshington, los cuales siempre aglutinaron al Proteus X19 al 1:320, siendo posi-

tivos únicamente por fijación de complemento a rickettsia murina (Prowaneski prowaneski, cepa Wilmintong).

Los casos con aglutinaciones al W. F. por debajo 1:320 no correspondieron a tifo exantemático ni epidemiológicamente ni a la fijación de complemento.

4º—Con la técnica de Bengtson (fijación de complemento) en 33 casos clínicos en evolución todos 33 fueron positivos a esta reacción en títulos de dilución de los sueros problemas de 1:128 a 1:512 y 1:1024.

5º—La Reacción W. F. desaparece más rápidamente que la fijación de complemento, observándose en la aglutinación un descenso rápido para el porcentaje de aglutinación; así para aquellos que durante la pirexia acusaron un título de 1:320 ésta se sostuvo en 1:320 ó más en la primera semana de convalecencia. En cambio para los títulos altos sobre 1:1.500, 1:5.000, 1:8.000, 1:10.000, 1:12.000 vimos que se prolongaron durante mayor tiempo el mismo título, bajando algunos de ellos rápidamente a 1:160. En una ocasión con 5 meses después de curado tanto la W. F. como fijación de complemento siguieron una rápida curva de descenso a "0" negativo al W. F. y 1:32 al complemento. En general hasta en casos sobre 5 meses después de curados con W. F. muy bajo 1:80 a 1:160 la técnica de Bengtson conservó la prioridad diagnóstica retrospectiva acusando un título de positividad para los sueros altos en 1:256 a 1:512.

6º—La postración fué observada en pocos casos 5 % generalmente acompañados de alta temperatura más de 40°C.

7º—En 3 % de los casos (sobre todo en sujetos de nacionalidad extranjera) ofrecieron profusión de pequeñas petequias repartidas en todo el cuerpo, marcadamente en las extremidades. En algunos de estos casos con reacciones de W. F. negativas, la fijación de complemento a rickettsia murina fueron ciento por ciento positivos con título de diluciones al 1:512. En uno de estos casos la fijación de complemento con antígeno de tipo epidémico fué positivo al 1:20, sin significación diagnóstica, en cambio altamente positivo sobre altas diluciones al tipo endémico.

8º—En general los casos de tifo en el país en casi el 70 % carecen de exantema, sobre el 30 % con exantema a 17 % el

exantema es generalizado y discreto con asiento en un 50 % de estas proporciones en el tronco.

El exantema a veces es más marcado en las extremidades que en el abdomen, tórax y espaldas, generalmente con tipo macular o máculo-papular. En otras ocasiones el exantema fué marcado palmo-plantar con pirexia de 10 días (casos Barquisimeto 25:1-45), en cuyo suero las reacciones al W. F. fueron:

Proteus X19	1:600	Positivo	fijación de complemento a tifo endémico al 1:512
Proteus X2	1:640	Negativo	
Proteus XK	1: 40	Positivo	

En otro caso con pirexia de 15 días, procedente de Barquisimeto (caso del 15 de febrero de 1945) ofreció exantema macular de tronco y brazos, una reacción de W. F. en plena pirexia negativa, haciéndose positivos con un título de aglutinación 1:600 y 1:640 al Proteus X19, en plena convalecencia, en dicho caso la fijación de complemento respondió positiva a una dilución del suero problema al 1:512. En otro caso el exantema fué localizado en el tronco (tórax y espaldas) en tipo macular sin exantema palmo-plantar.

9º—Consideraciones epidemiológicas: el 70 % de los casos provenientes de la clase pobre viviendo en malas condiciones sanitarias, así de 13 observaciones bien orientadas se demuestra que estos casos vivían en las siguientes condiciones:

a) Zona sub-urbana o rural, con habitaciones malas o regular, de zona petroleras, en un 25 % de estos casos con habitaciones de tipo regular y buenas sanitariamente).

b) En general viviendas donde se alojaban perros, gatos y con frecuencia en más del 30 % se acusan cuevas de ratas. En otras ocasiones en casa de bahareque donde dicen abundan las ratas.

En 100 % de estos 13 casos se ve presencia de perros o gatos

La benignidad de estos casos con "0" absoluto de mortalidad nos hace apreciar tanto por la clínica como por los test de laboratorios a que fueron sometidos, que nuestro tifo exantemático corresponde al tipo endémico o murino.

De nuestro estudio serológico de los casos señalados en el cuadro 2 y I, por sospecha o evidencia clínica, hemos observado una serie de datos que hemos de considerarlo de gran valor para dar a las reacciones inmunológicas del tipo exantemático su sitio de elección.

Las observaciones numeradas en ese cuadro con las cifras 4, 5, 17, 18, 26, 43, 44, 62 son dignas de motivarse. El número 4 de estas observaciones ofreció una aglutinación de 1:640 al Proteus X19, siendo la fijación de complemento negativa, caso que no correspondió a tifo ni fiebre exantemático ni desde el punto de vista clínico ni epidemiológico.

Las observaciones 5, 26, 43, 44 y 62 son de gran interés por que señalan una reacción de W. F. positiva que da de 1:160 a 1:320 Proteus X19, siendo negativo a la fijación de complemento, repetidas estas reacciones con días de intervalo, ni el porcentaje de aglutinación creció durante la corta pirexia que sufriera este sujeto, ni se modificó la importancia del aumento progresivo de aglutininas para el diagnóstico con los Proteus X y en especial para los casos de tifo exantemático murino, hemos de señalar esta significación como de real valor y un valor más real a la fijación de complemento con antígeno de rickettsia, como reacción inmunológica de mayor especificidad. Así hemos de referirnos a los casos N^o 17 y 18 que corresponde en este cuadro a un mismo caso clínico de tipo endémico por cuanto en la primera toma de sangre realizada en los 7 primeros días de la pirexia encontramos una aglutinación de 1:160 al Proteus X19 que fué negativa a la técnica de Bengtson, mientras que 5 días más tarde en una segunda toma de sangre, encontramos un aumento progresivo de aglutininas que llevó a 1:320 al Proteus X19 en este momento; la fijación de complemento en rickettsia murina fué positiva en diluciones del suero problema a 1:256. Esto pareciera demostrar dentro de su especificidad como fijación de complemento una menor sensibilidad si la comparamos al W. F. con Proteus X19, en este caso la reacción W. F. corroboraba la evidencia clínica a pesar del título por debajo de 1:320, pero de más valor cuando le vimos aumentar en el caso N^o 11 enviado por el doctor Acosta Silva, con un título de aglutinación al Proteus X19 al 1:160 no correspondió ni clínica ni epidemiológicamente

al cuadro del tifo exantemático, en este caso la fijación de complemento fué francamente negativa. De igual modo para los casos 15 y 16 de este cuadro con títulos de 1:160 por cuanto la evidencia clínica demostró no ser tifo y la técnica de Bengtson concordó demostrando su franca negatividad. La especificidad de la reacción de fijación de complemento se afirma aún más en los casos estudiados por nosotros numerados, caso N^o 26, enviado a nosotros por el Dr. Briceño Maaz del Hospital de Santomé, de San Tomé, Edo. Anzoátegui, quien se expresa así en su nota para uno de nosotros (Dr. Briceño Rossi) de fecha abril 10 de 1945: "Este paciente tenía todas las características de un tifo exantemático con gran profusión de pequeñas petequias en todo el cuerpo, sobre todo marcadas en las extremidades. Las reacciones de Vidal y W. F. fueron negativas".

Cuando recibimos este suero repetimos las reacciones de W. F. con Proteus X19, XK y X2 por método rápido y lento y en todas las ocasiones se mostró negativas, en cambio a la técnica de Bengtson —fijación de complemento con rickettsia murino—, dió evidente positividad a una dilución al 1:256, lo cual hizo confirmar el diagnóstico clínico.

Además hemos de observar que en este cuadro con los casos estudiados por nosotros que cuando las aglutinaciones fueron para la evidencia clínica positivos a 1:80 y 1:160 para nuestro criterio insuficiente para hacer un diagnóstico, la fijación de complemento con la técnica de Bengtson, hizo evidenciarla con su positividad, en diluciones de 1:128, 1:512 que represente para el valor de estas reacciones según la ya conocida técnica de Bengtson dé un valor real y efectivo. De manera que en casos con Reacción de W. F. con títulos por debajo a 1:320 como título de aglutinación al Proteus X19 la fijación de complemento se comportó como un método selectivo para evidenciar la clínica en el primer septenario de la pirexia, dando un amplio margen diagnóstico y que cuando las reacciones de W. F. con título a 1:320 ó por encima título de valor diagnóstico para nosotros, la técnica de Bengtson hizo el diagnóstico de tifo exantemático para 41 casos con W. F. a 1:320 positiva y por encima a este título 36 correspondieron a la técnica de Bengtson con positividad por encima de 1:128, que corresponde a su valor diagnóstico y para cinco

casos con W. F. positivos a 1:320 ó por encima la fijación de complemento se comportó siempre negativa, lo cual según el criterio de esta interpretación no correspondió al diagnóstico de tifo exantemático, es decir que un 12 % de W. F. con título a 1:320 ó más no tiene valor diagnóstico. Esto demuestra que el título de aglutinación a *Proteus* X19 como la Reacción de W. F. positiva para el diagnóstico de tifo exantemático, debe tener un título de 1:320, ó por encima de esta cifra, mas cuanto que como lo demuestra este cuadro para los títulos de aglutinaciones que alcanzaron las altas cifras de 1:500, 1:800, 1:5.000, 1:8.000, 1:10.000 y mismo a 1:12.000 todos los casos correspondieron a la positividad con 3 a 4 cruces con el sistema hemolítico seguido con la técnica de la Dra. Bengtson del N. I. of H. de Washington, en diluciones de sueros 1:128, 1:256, 1:512 y 1:1024 que representa para la calidad de prueba inmunológica de un valor diagnóstico de gran alcance en la evidencia clínica del tifo exantemático durante su evolución clínica o fuera de ella en plena convalecencia o para meses más tarde de haberse sufrido el tifo exantemático. Esta última importancia tan denunciada con énfasis por la autora del método como por el Dr. Toppling del mismo N. I. of H. de Washington como lo hemos observado nosotros en casos conocidos a los cuales controlamos con fecha de 3 a 4 meses más tarde y sólo en un caso correspondiente a la observación N^o 27 y 28 que es el mismo caso y con el cual obtuvimos la primera vez en plena evolución clínica una aglutinación al *Proteus* X19 de 1:640 y fijación de complemento de 1:128 y que más tarde 4 meses después de curado la aglutinación fué negativa y la fijación fué positiva con una dilución al 1:320, lo cual, según las normas técnicas de la interpretación de este método, no tiene significación diagnóstica; nosotros consultamos sobre el caso a la Dra. Bengtson, a la cual enviamos suero estudiado por nosotros, comprobando la rápida pérdida de positividad en altas diluciones y con fecha 13 de enero de 1945 la gentileza de la Dra. Bengtson al referirse a nuestro caso encontrando igual resultado que nosotros nos dice: "We have had some cases of known Laboratory infection in which the Complement fixation titer decreased rather rapidly. We have investigated quite a number of all cases and obtained positive results. I think it can be said that in general the reaction persists for month or years but that there are exceptions to this rule".

CONCLUSIONES

1º De acuerdo con la Bibliografía Nacional, el cuadro de denuncia obligatorio de la nosografía venezolana, controlada la evidencia clínica con pruebas de laboratorio, y verificada en este estudio todas las afirmaciones para un diagnóstico cierto, hemos de concluir que en Venezuela existe en forma endémica y repartido en casi todo el país, el tifo exantemático endémico o murino.

2º La frecuencia de tifo exantemático entre nosotros se hace mayor en el grupo de edades por encima de 15 a 35 años, descendiendo en los extremos menos de 15 y mayor de 35.

3º La reacción de Weil-Félix, tiene un valor diagnóstico cuando se aprecia un aumento progresivo de aglutininas en períodos alternos de la pirexia a la convalescencia, nunca menor de 1:320 como título de aglutinación inicial para la evidencia inmunológica.

4º Las aglutinaciones al *Proteus* X19, en suero de sujetos normales, aumenta con el progreso de la edad, lo cual parece tener cierta equivalencia con el factor edad, como para la incidencia del tifo endémico del país.

5º Los estímulos inespecíficos en el sujeto febricitante con etiología diferente al tifo exantemático, puede aumentar el título normal de las aglutinaciones al *Proteus* OX19 para los sueros normales —de 1:40 generalmente a 1:80— 1:160— 1:320— como reacciones anamnésicas.

6º Las reacciones positivas a la fijación de complemento con antígeno de rickettsia, gozan de valor real en el diagnóstico del tifo exantemático con títulos por encima de 1:64 y especialmente con altas diluciones 1:128, 1:256, 1:512 y 1:1.024.

7º La agrupación en dos selecciones de las rickettsiasis:

- a) Como grupo tifus exantemático;
- b) Como fiebre exantemática; nos parece que favorece la nomenclatura nosográfica de las rickettsiasis.

Num. de casos	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25 a 30
Acarigua	█					
Achaguas	█					
Barcelona	█	█	█	█	█	█
Barquisimeto	█	█	█	█	█	█
Calabozo	█					
Carora	█					
Caracas	█	█	█	█	█	█
Carúpano	█					
Cúa	█					
Cumaná	█	█	█			
Ciudad Bolívar	█					
Cagua	█					
Cabudare	█					
Caripito	█					
Charallave	█	█				
Egido	█					
El Callao	█					
Escuque	█					
Güiria	█					
Humocaro Bajo	█					
Irápa	█					
La Victoria	█					
La Guaira	█		█			
La Quebrada	█					
La Guanape	█					
Los Teques	█					

Num. de casos	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-30
Maracaibo						
Maracay						
Maturín						
Merida						
Ocumare del Tuy						
Pampatar						
Porlamar						
Puerto Cabello						
Puerto La Cruz						
San Antonio del Táchira						
San Fernando						
San Juan de los Morros						
San Felipe						
San Cristóbal						
Santa Teresa del Tuy						
Sanare						
San Tomé						
Trujillo						
Tinaquillo						
El Tigre						
Upata						
Valencia						
Valera						
Villa de Cura						

DISTRIBUCION POR ESTADO DE LOS CASOS DE TIFUS
MURINO
Años 1944-1945

Población	1944	1945
Distrito Federal	7	92
Anzoátegui	6	19
Apure	5	10
Aragua	25	3
Bolívar	6	7
Carabobo	7	5
Cojedes	1	0
Guárico	3	3
Lara	16	31
Mérida	0	3
Miranda	5	11
Monagas	3	3
Nueva Esparta	3	1
Sucre	6	10
Táchira	0	2
Trujillo	9	22
Yaracuy	0	1
Zulia	16	5
TOTAL	118	158

BIBLIOGRAFIA DEL TIFUS EXANTEMATICO EN VENEZUELA

- 1896.—**Rísquez, F. A.**—Un caso de Tifus exantemático. Anales del Colegio de Médicos de Venezuela, Año 1, Nº 1, Pág. 20
- 1921.—**Rísquez, F. A.**—Geografía médica de Venezuela. Introducción. Gaceta Médica de Caracas, Nº 13-1, 1921, Tifus exantemático, Págs. 203 a 204.
- 1921.—**Oxford Eduardo.**—Geografía médica del Yuruari, Tercer Congreso Venezolano de Medicina. — Enfermedades de origen indeterminado. Fiebre de etiología desconocida, Marcha y Terminación. Gaceta Médica de Caracas, Nº 15, 1924, Págs. 231 a 232.
- 1924.—**García Francisco R.**—La Fiebre de Guacarapa (Estado Miranda). Memoria del Cuarto Congreso Venezolano de Medicina. Vol. 2. Pág. 147. Gaceta Médica de Caracas, Nº 23. 1925. Pág. 368.
- 1924.—**Briceño Rossi, A. L.**—Geografía Médica de la Sección Guayana del Estado Bolívar. Gaceta Médica de Caracas, Nº 24. 1925. Págs. 380-381.
- 1925.—**D'Empaire, Adolfo.**—Sobre una fiebre de corta duración que se observa en Maracaibo. Su obra escrita, Págs. 84-88.
- 1931.—**Blanco R., Alfonso.**—Fiebre de Guacarapa. Gaceta Médica de Caracas, Vol. XXXVIII, Pág. 339.
- 1934.—**Rísquez, F. A.**—Curso de Patología Interna, Segundo Fascículo, Pág. 342 y siguientes.
- 1935.—**Salom, Carlos E.**—Sobre algunas pirexias de Ciudad Bolívar. Gaceta Médica de Caracas. Vol. XLII, Pág. 300.
- 1938.—**Rísquez, Jesús Rafael.**—**Iturbe, Juan.**—La Reacción Weil-Félix para el diagnóstico del Tifus exantemático. Gaceta Médica de Caracas, Vol. XLV, Pág. 135.
- 1938.—**Rísquez, J. R.; Figarella, Jorge, y Van Pragg, Antonio.**—Primera comunicación clínica sobre Tifus exantemático en Venezuela. Gaceta Médica de Caracas, Vol. XLV, Pág. 210.

- 1939.—**Figarella, Jorge, y Archila, Ricardo.** — Un nuevo caso de Tifus exantemático diagnosticado en el Estado Bolívar. Gaceta Médica de Caracas, Vol. XLVII, Pág. 152, Nº 10.
- 1939.—Informe de la Comisión de Patología acerca del trabajo sobre Tifus exantemático de los doctores Figarella y Archila. Gaceta Médica de Caracas, Nº 10. Pág. 154.
- 1939.—**Rísquez, J. R.**—Tifus exantemático en Venezuela. Gaceta Médica de Caracas. Vol. XLVII, Pág. 343.
- 1940.—**Briceno-Iragorrry L.**—Nota preliminar sobre Tifus exantemático región caraqueña. Gaceta Médica de Caracas. Vol. XLVIII. p. Pág. 122.
- 1940.—**Briceno-Iragorrry L.**—La Reacción de Weil-Félix en las ratas de la región caraqueña. Gaceta Médica de Caracas. Vol. XLVIII p. Pág. 134.
- 1940.—**Van Pragg, Antonio, y Arreaza Guzmán, A.**—Sobre ocho casos de Tifus exantemático de tipo endémico benigno en la ciudad de Valencia (Edo. Carabobo). Revista de Sanidad y Asistencia Social. Vol. VI, Pág. 106.
- 1942.—**Briceno-Iragorrry, L., y Perdomo Hurtado, B.**—Nuevo caso de Tifus exantemático en la región caraqueña. Gaceta Médica de Caracas. Vol. XLIX. Pág. 22.
- 1943.—**Briceno-Iragorrry, L.**—Comprobación de la Rickettsia Prowazeki var Mooseri, en el cerebro de ratas de la región caraqueña. Gaceta Médica de Caracas, Nº 17.
- 1943.—**Briceno-Iragorrry, L.**—Formas clínicas del tifus exantemático en Venezuela. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Vol. 22, Nº 5, Pág. 413.
- 1943.—**Gómez Peraza, A.**—Primeros casos de tifus exantemático en Barquisimeto (Edo. Lara), Revista de la Sociedad Médica de Lara, Nº 3. Marzo, Pág. 31 a 35.
- 1943.—**Briceno-Iragorrry, L.; Dao, H. M., y Rodríguez Cabrera, J. H.**—Asociación Tifo-Malaria. Gaceta Médica de Caracas. Vol. V, Nº 15, Pág. 159.
- 1944.—**González, Eudoro.**—Consideraciones sobre las reacciones Biológicas en el diagnóstico del Tifus exantemático y especialmente en la fiebre tipo murino. Gaceta Médica de Caracas, Vol. LI, Pág. 78.
- 1944.—**Carrillo, Pedro Emilio.**—Contribución al estudio del Tifus exantemático murino en Venezuela. Boletín del Hospital de Nuestra Señora de La Paz. (Valera, Estado Trujillo). Vol. 1. Nos. IV-V. Pág. 31-35.

- 1944.—**Zubillaga, Agustín.**—Contribución al estudio del Tifus exantemático en Barquisimeto. Primeras Jornadas Venezolanas de Puericultura y Pediatría. Vol. IV. 1944.
- 1944.—**Briceño Rossi, A. L.**—Nota preliminar sobre ensayos en Venezuela con la fijación de complemento con antígenos de Rickettsias de cultivo exantemático, siguiendo la técnica de la doctora Ida Bengtson, del National Institute of Health de Washington, D. C. Gaceta Médica de Caracas, año LII. 31 de diciembre de 1944. Nº 24.
- 1945.—**Ceferino Alegría, M., y Rodríguez Bello, F. A.**—Tifus exantemático endémico benigno en la ciudad de Maracaibo. Rev. Sc. Med. Quirúrgica del Zulia. Año XIX, Nº 3.
- 1945.—**Briceño-Iragorry, L.**—Estudio sobre 4.203 Reacciones de Weil-Felix en Sueros de Fabricantes de la zona de Caracas. Rev. de Sanidad y Asistencia Social. Vol. X, Nº 2.

BIBLIOGRAFIA EXTRANJERA SOBRE EL TIFUS EXANTEMATICO

- 1931.—**Lemos Monteiro, J.**—Estudios sobre Tifus exantemático de Sao Paulo. Memoria del Instituto Butantan. Tomo VI. 1931.
- 1937.—**Macchiavello, A.**—Estudios sobre Tifus exantemático.—Revista Clínica de Higiene y Medicina Preventiva.
- 1938.—**Macchiavello, A.**—Estudios sobre Bacteriología e Inmunología del Tifus exantemático.
- 1941.—**American Public Health Association.**—Diagnóstico, Procedimiento y Reactivos.
- 1941.—**Cox Herald, R.**—Cultivation of Rickettsia of the Rocky Mountain Spotted fever-typhus and "Q" fever groups in the embryonic tissue of Developing chicks. Science.
- 1941.—**Bengtson, Ida.**—Complement fixation in "Q" fever. Reprinted from the Proceedings of the Soc. for Exp. Biology and Med. Págs. 665-668. Años 1941-46.
- 1941.—**Bengtson, Ida A. and Topping Norman, H.**—The specificity of the complement fixation test in endemic typhus fever using a Rickettsial antigen.—Reprinted Nº 2308 P. H. R. Vol. 56. Pág. 35. Agosto 29. 1941.
- 1941.—**Bengtson, Ida.**—Complement fixation in endemic typhus fever. Reprinted Nº 2255. from the P. H. R. Vol. 56. Pág. 13.
- 1942.—**Bengtson, Ida, and Topping Norman H.**—Complement fixation in Rickettsial Diseases. A. J. of P. H. Vol. 32, Nº 1, January 1942.
- 1942.—**Patiño Camargo, L.**—El Tifus exantemático en la Hoya del Río Cuenca. Revista de la Facultad de Medicina de Bogotá, Colombia, Vol. 11, Nº 1.

- 1942.—**Canandt, J. A.**—Contribución a la Seroterapia del Tifus Altiplánico seroterapia cruzada.
- 1943.—**Veintemillas, Félix.**—Concepto de la Vacunación del Tifus Altiplánico según nuestros estudios. Suplemento del Instituto Nacional de Bacteriología. Agosto 1943. La Paz, Bolivia.
- 1943.—**Clavero del Campo, G., y Pérez Gallardo, F.**—Técnicas de Laboratorio en el Tifus exantemático. Madrid, España.
- 1943.—**Bustamante, Miguel E., y Vaerela, Gerardo.**—Una nueva Rickettsiosis en México. Existencia de la Fiebre manchada americana en los Estados de Sinaloa y Sonora. Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales. Tomo IV. Nº 3. México, D. F.
- 1944.—**Bengtson, Ida.**—Complement fixation in the Rickettial Diseases Technique of the test. Vol. 59. March 24.
- 1944.—**Veintemillas, Félix.**—Tratado sobre las Rickettsiasis y las Fiebres exantemáticas del Tifus Altiplánico. La Paz, Bolivia.