

Demografía

El movimiento aproximado del Estado Civil habido en toda la República durante el año 1930 ha sido el siguiente: Nacimientos, 44,900; matrimonios, 11,906; defunciones, 19,570; reconocimientos y legitimaciones, 4,050.

EL DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO DE LA FIEBRE AMARILLA POR MEDIO DE LA PRUEBA PROTECTORA EN EL RATÓN*

Por el Dr. WILBUR A. SAWYER

Director Adjunto de la División Internacional de Sanidad de la Fundación Rockefeller, Nueva York

Mucho interés reviste la actual situación de la fiebre amarilla, y una importante fase de la misma es precisamente la representada por el tema sobre el cual se me ha invitado a hablar, o sea la misión del laboratorio en las recientes investigaciones del asunto. Los últimos estudios han dado origen a ciertas modificaciones en nuestra técnica de laboratorio, y también alterado algo nuestras ideas relativas a la epidemiología de la fiebre amarilla, y su existencia en ciertas regiones del mundo.

Hasta hace, poco, creíase que la fiebre amarilla se hallaba casi ausente de la mayor parte del mundo, limitándose a algunas pequeñas regiones de África y Sudamérica. El descubrimiento de que estaba bastante difundida entre los indígenas de las aldeas del África Occidental, aun donde jamás se había conocido antes su existencia, permitió llevar a cabo estudios que condujeron a la demostración por Stokes, Bauer y Hudson, de que el mono, y el *Macacus rhesus* en particular, era susceptible a la fiebre amarilla. Ese descubrimiento fué realizado durante las investigaciones llevadas a cabo por la Comisión de la Fiebre Amarilla del África Occidental, de la Fundación Rockefeller, cuyos trabajos probablemente todos conocéis. La observación relativa a la susceptibilidad de los *rhesus*, fué bien pronto confirmada en el Senegal por Sellards y en el Brasil por Aragão, del Instituto Oswaldo Cruz. Las investigaciones de laboratorio recién verificadas en Sudamérica, África Occidental, Estados Unidos de América y en algunos países europeos, no hubieran sido posibles sin el empleo del mono como animal de experimentación. Esos estudios han puesto de relieve algunos hechos nuevos con respecto a la fiebre amarilla. Han permitido estudiar más a fondo la patología, y conducido al descubrimiento por el Dr. Torres, del Brasil, de los cuerpos de inclusión intra-

* Discurso pronunciado ante la Segunda Conferencia Panamericana de Directores Nacionales de Sanidad, Washington, abril de 1931.

celular. El Dr. Rocha Lima había demostrado anteriormente que podía hacerse el diagnóstico *post mortem* con mucha exactitud, mediante el examen patológico de los tejidos humanos.

Sin embargo, de mayor interés para los dedicados al dominio de la fiebre amarilla, y para los higienistas en particular, fueron los estudios realizados, con la ayuda de la "prueba de protección," a fin de descubrir dónde radicaban las verdaderas zonas endémicas. En África, el mono ha sido utilizado en esas pruebas para descubrir qué sitios debían ser considerados como endémicos. En las zonas endémicas no vemos por lo común la fiebre amarilla aunque se halla continuamente presente, mientras que en las zonas epidémicas la enfermedad puede faltar por muchos años, para retornar, en un brote teatral y manifiesto. Para nosotros, es muy importante saber dónde comienza la enfermedad; en otras palabras, cuáles son las verdaderas zonas endémicas.

En África, el Dr. Beeuwkes y colaboradores han utilizado el mono para determinar las susodichas zonas, del modo siguiente: escogieron lugares típicos en distintas partes, y examinaron el suero sanguíneo de unas 25 personas, de preferencia niños, en cada sitio. Inocularon a 2 monos con cada suero, y luego inyectaron el virus amarílico en los mismos animales. Si ambos monos permanecían absolutamente bien, deducían que el suero poseía facultades protectoras, y que el individuo del cual se había obtenido el suero, había padecido de fiebre amarilla en el pasado. Además, si esa persona tenía, por ejemplo, 10 años, y había vivido toda su vida en la misma localidad, se sentían justificados en deducir que la fiebre amarilla había existido en la zona en los últimos 10 años, ya lo supieran allí o no.

Este método del empleo de la prueba de protección reveló muchas variaciones entre las distintas partes de las zonas bajo sospecha como posiblemente endémicas; mientras que algunas se hallan casi absolutamente libres de fiebre amarilla y no han tenido la enfermedad por muchos años, otras, que no habían sido objeto de mayores sospechas, o sólo lo habían sido en los últimos años, revelaron inmunidad en algunos de sus habitantes y, por lo tanto, han tenido casos de fiebre amarilla.

Si ese método pudiera ser aplicado en gran escala, permitiría realizar una pesquisa fidedigna de un país, capacitándonos para declarar: "Esta zona es endémica; esta otra, intermitentemente epidémica; y ésta, absolutamente indemne." A medida que se fueran acumulando esos datos, podríamos aplicar nuestros métodos de control con más precisión, dándoles así más eficacia.

Sin embargo, ya se os habrá ocurrido que este método no resulta práctico para aplicación en gran escala, ni puede conformarse bien a vuestras necesidades como guía en el control de la fiebre amarilla,

por exigir el empleo de muchísimos monos. Por lo tanto, nos sentimos muy complacidos cuando el Dr. Max Theiler, de la Facultad de Medicina de Harvard, descubrió otro animal útil para la experimentación. Averiguó dicho investigador que el ratón blanco, si era inoculado en el cerebro, resultaba susceptible a la fiebre amarilla; pero que la enfermedad producida era muy distinta que en el hombre o el mono, pues tomaba en el ratón la forma de una encefalitis. Si el ratón se enferma y muere después de inocularle el virus amarílico, las lesiones que acusa son encefálicas, sin manifestar lesiones hepáticas como las del hombre o el mono. Las únicas lesiones constantes son las cerebrales, comprendiendo inclusiones intranucleares en las células ganglionares, algo semejantes a las de las células hepáticas de los monos infectados, que ha descrito el Dr. Torres. El Dr. Theiler descubrió que podía emplear el ratón en una "prueba de protección" para descubrir la inmunidad a la fiebre amarilla, en una forma correspondiente a la prueba en que se utiliza el mono. Al inyectar inmunisero humano con virus en el cerebro del ratón, a veces alargábase el período de incubación, y a veces el animal no se enfermaba, en tanto que los animales testigos que habían recibido el virus solo o con suero normal, morían en unos 5 ó 6 días.

Al Dr. Wray Lloyd y al que habla, nos impresionaron las posibilidades de esta prueba, y nos dedicamos a elaborar modificaciones que hicieran los resultados más constantes y mejor adaptados para pesquisas intensas. Si el virus era inoculado intraperitonealmente, nada acontecía en el ratón adulto; pero si inyectábamos en el cerebro un irritante leve, por ejemplo, una solución al 2 por ciento de maicena, tapioca o harina de trigo, a dosis de 0.03 cc., e inmediatamente después inyectábamos intraperitonealmente el virus a dosis de 0.2 cc. de una suspensión al 10 por ciento, el ratón se enfermaba y moría como si se le hubiera colocado el virus en el cerebro. Sin embargo, el período de incubación se prolongaba como un día más.

Es necesario utilizar virus ya fijado para los ratones, por muchos pases por esos animales. El Dr. Theiler había descubierto que los ratones no son muy susceptibles cuando se les inocula intracranealmente virus procedente de monos infectados experimentalmente. Sin embargo, si se inyecta el tejido encefálico de un ratón infectado en otro ratón, y se hacen de ese modo muchos pases del virus de un ratón a otro, el virus pronto se vuelve fijo para los ratones y virulentísimo, de modo que la mortalidad en ellos casi alcanza a 100 por ciento.

Al aplicar este método de inoculación intraperitoneal a la prueba de protección, se inyecta en la cavidad peritoneal 0.4 cc. del suero a comprobar junto con el virus, y en el cerebro, la solución amilácea. Este procedimiento es susceptible de ser utilizado en escala mucho

mayor que el de los monos. Ya hemos verificado muchas pruebas preliminares, y actualmente nos envían sueros para comprobación del África Occidental y el Brasil. El plan que siguen los individuos en campaña al enviar muestras, consiste en coleccionar sueros de 25 personas o más en cada sitio importante, y remitírnoslas para comprobación. Esos sueros son obtenidos de los niños, de sospecharse que la región es ahora endémica. Si el suero de personas de 40 años no protege, ya sabemos que no ha habido fiebre amarilla en dicha región por una generación.

Tal vez sean interesantes algunos ejemplos de la aplicación de la prueba de protección a la investigación de la fiebre amarilla. El inesperado brote hace dos años en Socorro, Colombia, planteaba un problema que hubiera sido difícil de resolver, de no haberse contado con la prueba de protección en el mono; pero como los sueros obtenidos de personas que se habían repuesto durante la epidemia, así como de otras que se habían enfermado en epidemias anteriores, revelaron facultad protectora contra la fiebre amarilla, parecía, pues, terminante la prueba de que todas esas epidemias sucesivas habían sido de fiebre amarilla, y que la enfermedad había probablemente permanecido continuamente en la región por muchos años, aunque transcurrieran intervalos prolongados sin casos conocidos.

La prueba de protección también nos permite indagar la historia de la fiebre amarilla en este país. Hace unos 75 años, hubo una epidemia muy intensa en Norfolk, Virginia. Recientemente obtuvimos 6 ejemplares de personas que padecieron de fiebre amarilla en esa epidemia, y 5 de ellos protegieron a los monos contra el virus amarílico, lo cual pone de manifiesto cuán permanente es la inmunidad conferida por esa dolencia.

La prueba de protección en el mono o el ratón puede también ser aplicada al estudio clínico de la fiebre amarilla. Esa prueba ha demostrado que el suero del enfermo amarílico comienza, por lo general, a adquirir su facultad de proteger a los monos al quinto o sexto día de la iniciación. Con la prueba, más sensible, del ratón, Berry y Kitchen han podido demostrar la presencia de inmunicuerpos en un caso al cuarto día.

Al terminar, deseo reiterar que el objeto primordial de nuestro trabajo con la prueba de protección en los ratones, es permitirnos demarcar las zonas endémicas, por creer que, sin un mapa de ese género, bien pocas son las esperanzas de lograr un control adecuado de la fiebre amarilla. Sin embargo, con este método, podemos separar las zonas que son endémicas e importantes, de las de menor importancia, en que la enfermedad desaparecerá espontáneamente, o en que no existe.

Por lo tanto, contamos ahora con la probabilidad de que el control de la fiebre amarilla será muy simplificado por los procedimientos de laboratorio.

**INSTRUCCIONES PARA COLECTAR Y ENVIAR SUEROS PARA PRUEBAS
DE SU FACULTAD PROTECTORA CONTRA EL VIRUS
DE LA FIEBRE AMARILLA**

LABORATORIO DE LA FIEBRE AMARILLA DE LA DIVISIÓN INTERNACIONAL
DE SANIDAD, FUNDACIÓN ROCKEFELLER, 61 BROADWAY, NUEVA YORK

1. *Prueba de protección.*—Un ataque de fiebre amarilla evoca una inmunidad permanente. En el suero sanguíneo quedan inmunicuerpos en cantidades apreciables, y su presencia puede ser revelada por la prueba de protección, es decir, que una pequeña cantidad de suero procedente de un sujeto que haya tenido fiebre amarilla, protegerá a un *Macacus rhesus* o a un ratón contra una dosis letal de virus amarílico.

2. *Procedencia de los ejemplares.*—Las razones para hacer pruebas de protección son: (a) ayudar en estudios epidemiológicos para determinar si ha existido la fiebre amarilla en una región, o (b) descubrir si una enfermedad reciente ha sido o no fiebre amarilla.

Para determinar si ha habido fiebre amarilla, debe conseguirse suero sanguíneo de no menos de 25 personas en cada sitio. Esas 25 personas deben representar bastante bien a todos los habitantes y no sólo a parte de ellos, y todos deben ser residentes permanentes de la localidad sin haber vivido temporalmente en otra parte.

Por regla general, la primera vez deben recogerse ejemplares únicamente de niños menores de 10 años. Si ninguno de esos sueros revela facultad protectora, pueden obtenerse después ejemplares de personas de más edad, y éstos revelarán si ha existido fiebre amarilla durante la generación actual.

La sangre no debe ser extraída a los convalecientes antes de haber transcurrido dos semanas del comienzo del ataque sospechoso de fiebre amarilla. Tampoco deben enviarse ejemplares procedentes de casos sospechosos a fin de hacer el diagnóstico. Los pruebas diagnósticas mediante la inoculación de monos, pueden hacerse a veces en un laboratorio de fiebre amarilla cercano. La sangre en el primer período de la enfermedad es sumamente infecciosa, y no debe enviarse sangre infecciosa salvo conforme a instrucciones del laboratorio.

Cada ejemplar debe ir acompañado de los datos siguientes: (1) nombre del médico que obtuvo la sangre; (2) nombre de la persona que facilitó la sangre, con su edad, raza, color, sexo y tribu, y nombre de la localidad. Pueden emplearse para ello los impresos facilitados.

3. *Obtención y preparación del suero*—(a) *Con la ayuda de un laboratorio.*—Límpiese bien la piel sobreyacente a una vena del codo con alcohol de a 70 por ciento. Extráiganse con una aguja y jeringa esterilizadas, 20 cc. de sangre y viértase en un tubo de ensayo o frasco esterilizado. Llévase el ejemplar al laboratorio; déjese coagular la sangre, y trasládese el suero con una pipeta a un tubo de ensayo esterilizado. Si es posible, séllese la boca del tubo a la llama de una lámpara. Si no puede hacerse esto, ciérrase el tubo con una torundita de algodón esterilizado y parafina fundida, o un tapón esterilizado de corcho o de goma, bien sujeto con alambre o cordón. Rotúlese cada tubo con el nombre de la persona sangrada y un número de identificación. Empáquense bien apretados los tubos de suero en una caja con mucho material blando, cerciorándose de que los extremos de los tubos no quedan cerca de las paredes del recipiente. (Si se prefiere, puede prepararse el suero desfibrinando y centrifugando la sangre. El suero puede ser enviado en ampollitas selladas en vez de tubos de ensayo.)

(b) *Sin la ayuda de un laboratorio.*—Prepárese la piel sobrevenosa según se indica en el párrafo (a), y extráigase la sangre con un tubo al vacío de 20 ó 30 cc., al cual va unida una aguja esterilizada. Pueden obtenerse tubos al vacío que cierran automáticamente después que se llenan, y permanecen estériles. Si se utilizan tubos al vacío que contengan cuentas de cristal, puede desfibrinarse la

sangre agitándola, lo cual ahorrará mucho tiempo en el laboratorio. Empáquense los tubos según se indica en (a).

4. *Envío de los ejemplares.*—Los ejemplares deben ser refrigerados poco después de obtenidos, y mantenerse fríos en tránsito, de preferencia, a la temperatura de la nevera. Si se utilizan tapones o torundas de algodón parafinadas, hay que mantener los tubos en posición vertical, marcando la parte superior de la caja: "Este lado para arriba."

Debe informarse al laboratorio del envío por cable y por correo, a fin de que pueda atenderse al recibo de los ejemplares a su llegada. El cablegrama debe consignar la naturaleza del envío y el nombre del buque; y en la carta, el número de ejemplares, nombre del buque, fecha de partida, y otra información importante que no aparezca en el impreso que acompaña a los ejemplares. Los documentos de embarque deben ir con la carta.

A menos que se ordene otra cosa, consígnense los ejemplares en el conocimiento o recibo de la empresa naviera a: The Rockefeller Foundation, International Health Division, 61 Broadway, New York, N. Y., United States of America.

5. *Informes de los resultados.*—Se necesitan de 2 a 3 semanas para realizar las pruebas de protección y, por lo tanto, no pueden enviarse informes sino unas 3 semanas después de recibir los ejemplares.

MODELO

INFORMACIÓN RELATIVA A EJEMPLARES DE SANGRE O SUERO ENVIADOS PARA EXAMEN EN CUANTO A FACULTAD PROTECTORA CONTRA LA FIEBRE AMARILLA

Remitente..... Fecha.....
 Dirección del remitente.....
 Envíese el informe a.....
 Nombre del buque que lleva los ejemplares..... Fecha de partida.....
 Nombre de la localidad donde se obtuvieron los ejemplares.....

Ejemplar Número:	Nombre de la persona sangrada	Sexo	Edad	Color	Raza o tribu	Localidad	Tiempo de resi- dencia continua en la localidad	Fecha del de- sangramiento
---------------------	--	------	------	-------	-----------------	-----------	---	-------------------------------

(15 líneas en blanco)

Comentarios:

(4 cms. en blanco)

 Firma del Remitente.

Enseñanza médica en Rusia.—La enseñanza médica fué reorganizada en 1930 en la Unión de Repúblicas Soviet Socialistas, formando ahora tres divisiones o facultades, a saber: curativa-profiláctica, dividida en departamentos de cirugía, terapéutica y estomatología; sanitarioprofiláctica, dividida en epidemiología, alojamientos, nutrición e higiene industrial; y maternopediátrica, que tiene dos departamentos, uno para madres y lactantes, y otro para niños y adolescentes. Salvo en la segunda facultad y en el departamento estomatológico de la primera, la enseñanza médica abarca cuatro años. Tras un año de internado, los diplomados de la primera y de la tercera facultades tienen derecho a ejercer su profesión. Los médicos que se han diplomado fuera de Rusia, sólo pueden ejercer después de completar un año de práctica en institutos regidos por la Comisaría Nacional de Sanidad, y de pasar un examen.