
MINISTERIO DEL INTERIOR
DIRECCION NACIONAL DE SALUD PUBLICA

REVISTA
DEL
INSTITUTO BACTERIOLOGICO
"DR. CARLOS G. MALBRAN"

Las enfermedades producidas por los
virus respiratorios

Por A. S. PARODI y A. M. VILCHES (*)

INTRODUCCIÓN (**)

La denominación de virus respiratorios, aunque tal vez sea incorrecta (***) resulta útil para designar aquellos virus filtrables cuya acción mórbida se ejerce preferente o exclusivamente sobre los órganos del aparato respiratorio, y que, por su fácil eliminación en el aire ambiente, son de transmisión aerógena.

Esta definición, tomada en forma estricta, podría inducir a la exclusión de algunos de los virus considerados aquí como respiratorios, o la inclusión de otros que hemos dejado de lado deliberadamente. Pero creemos que en las condiciones actuales de nuestros

(*) De la Sección Virus del Instituto Bacteriológico « Dr. Carlos G. Malbrán » de la Dirección Nacional de Salud Pública. Estos estudios fueron subvencionados en parte por una donación de la International Health Division de la Fundación Rockefeller.

(**) Los autores agradecen al Profesor Dr. Alfredo Sordelli la ayuda que les ha prestado en la confección de este artículo.

(***) Más apropiada y precisa sería la de « virus neumotropos »; preferimos sin embargo no usarla por ser menos empleada por quienes más han contribuido al conocimiento de esos virus.

conocimientos, los virus que vamos a analizar son los que más merecen el nombre de « virus respiratorios ». Ellos constituyen un grupo cuyos componentes presentan caracteres morfológicos, patogénicos y epidemiológicos diversos.

Dado el poco conocimiento que tenemos aún sobre numerosos problemas, la clasificación que hemos adoptado para encarar su estudio, sólo puede justificarse por la finalidad práctica de ordenar nuestros conocimientos, aclarar conceptos y dar estructura al presente artículo.

Para ese fin se han tenido en cuenta dos grupos de propiedades: la diferente localización dentro del aparato respiratorio y el tamaño del virus.

En cuanto a la acción patógena sobre el hombre, unos dan las lesiones llamadas « neumonías atípicas » es decir atacan los bronquios pequeños y el alvéolo; otros, en cambio, se limitan a producir un proceso catarral de las vías superiores (nasofaringe, tráquea y bronquios) y sólo las complicaciones bacterianas que puedan producirse durante el proceso, son capaces de originar lesiones pulmonares.

El tamaño, por otra parte, es una propiedad importante, sobre todo porque está ligada a otros caracteres del virus (acción patógena, reacciones de inmunidad, tejidos sensibles).

VIRUS RESPIRATORIOS PATÓGENOS PARA EL HOMBRE

Virus que lesionan principalmente las vías respiratorias superiores	{	No corpusculares (*): Influenza (tipo A y B)						
Virus que lesionan en el hombre las células alveolares	{	<table border="0" style="margin-left: 20px;"> <tr> <td style="vertical-align: middle;">No corpusculares.</td> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;"> virus de Weir y Horsfall (mangosta). virus de Eaton y Pearson (rata algodonera). virus de Rose y Molloy (cobayos jóvenes). </td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: middle;">Corpusculares ...</td> <td style="font-size: 3em; vertical-align: middle;">{</td> <td style="vertical-align: middle;">Psitacosis-Ornitosis-Virus de las neumonitis de Eaton.</td> </tr> </table>	No corpusculares.	{	virus de Weir y Horsfall (mangosta). virus de Eaton y Pearson (rata algodonera). virus de Rose y Molloy (cobayos jóvenes).	Corpusculares ...	{	Psitacosis-Ornitosis-Virus de las neumonitis de Eaton.
No corpusculares.	{	virus de Weir y Horsfall (mangosta). virus de Eaton y Pearson (rata algodonera). virus de Rose y Molloy (cobayos jóvenes).						
Corpusculares ...	{	Psitacosis-Ornitosis-Virus de las neumonitis de Eaton.						

(*) En este grupo no existen virus visibles al microscopio (llamados habitualmente « virus corpusculares »).

Además describiremos las propiedades de algunos virus respiratorios que son patógenos para algunas especies animales, pero no para el hombre; figuran en el cuadro adjunto agrupados por su diferente tamaño. Su estudio resulta de interés por las relaciones estrechas que presentan con los virus humanos.

VIRUS RESPIRATORIOS PATÓGENOS PARA LOS ANIMALES

Corpusculares	{	Virus de Francis y Magill (meningoneumonitis) Virus de Nigg. Virus de Baker (neumonitis de los gatos) Virus X
		a) Virus de la influenza del cerdo (Shope).
No corpusculares . . .	b) {	Virus de Dochez, Mills y Mulliken. Virus de Gordon, Freeman y Clampitt. Virus de Horsfall y Hahn. Virus de Pearson y Eaton.

PRIMERA PARTE

INFLUENZA

Los últimos diez años han visto progresar nuestros conocimientos sobre la etiología y la forma de transmisión de la influenza epidémica; pero la investigación bacteriológica y epidemiológica no ha logrado dilucidar todavía algunos aspectos que permitirían tal vez el desarrollo de medidas más eficaces de prevención.

El interés que despierta el problema de la influenza radica en el temor a la alta mortalidad de las pandemias de influenza, máxime en circunstancias como las actuales, que tanto se asemejan a las de 1918. Por otra parte, aún en condiciones normales se producen, con mayor o menor regularidad, epidemias periódicas que, si bien no presentan altas cifras de letalidad, inciden de un modo importante sobre el problema económico (pérdidas de horas de trabajo, aumento de los gastos para la atención de la salud pública, etc.).

Por esas razones resulta de gran interés alcanzar una más completa comprensión del problema que aquí tratamos. La creación de una nomenclatura aceptada universalmente es de gran utilidad para continuar con mayor provecho el trabajo iniciado.

INFLUENZA CLÍNICA. — Se entiende por tal un síndrome de etiología múltiple, cuyas manifestaciones clínicas han sido descritas por tantos y tan calificados autores (aparte de la abundante experiencia personal de todos los médicos) que sólo serán objeto de una somera enumeración.

El brusco comienzo constituye uno de los más típicos elementos de identificación del cuadro clínico: el paciente experimenta escalofríos (o sólo sensación de enfriamiento) acompañada de cefalalgia más o menos intensa y síntomas generales: dolores de espalda y

miembros, decaimiento y postración más o menos acentuados (trancazo), y síndrome febril típico. La curva térmica asciende rápidamente el primer día o el segundo para mantenerse elevada durante varios días (2 a 5 días en los casos no complicados); es común la descripción de una curva térmica bifásica con una remisión o intermitencia de la fiebre en el 4º ó 5º día; en los casos de influenza no complicada por infecciones bacterianas agregadas no se suele observar ese fenómeno.

Esa sintomatología general predomina sobre los síntomas locales del aparato respiratorio, los que sin embargo, rara vez dejan de presentarse en grado variable: coriza con estornudos, epistaxis (35 % en la epidemia de Mendoza de 1942) y tos seca o con escasa expectoración mucosa; en algunos casos los síntomas oculares llegan a ser molestos: lagrimeo, enrojecimiento, sensación de pesadez dolorosa y fotofobia; en algunos casos la única manifestación local es una molestia subjetiva de ardor y sequedad faríngeos, acompañada de inyección de los vasos de la pared posterior de la faringe, congestión de los folículos linfoides y de las amígdalas, sin observarse exudados en ningún caso de influenza típica; la afonía es también un síntoma frecuente.

En algunas epidemias, como en la citada de la región de Cuyo, los síntomas digestivos (náuseas y vómitos) son sumamente frecuentes.

El recuento de los glóbulos blancos no da datos de valor diagnóstico definido; pero las observaciones sugieren que, especialmente en la gripe epidémica la leucopenia, o al menos la falta de leucocitosis, es el hallazgo más habitual; en la fórmula leucocitaria se ha señalado una monocitosis en los casos típicos de influenza epidémica (1).

Por lo común, en los casos no complicados los únicos signos físicos que se añaden a la sintomatología descrita son manifestaciones del catarro traqueal y bronquial. Pero en ocasiones y especialmente en los niños (2) y en las personas débiles se produce una bronquiolitis, con supresión del murmullo vesicular e imágenes radiológicas de atelectasia pulmonar o de enfisema obstructivo.

Desde el descubrimiento de los virus A y B de influenza no se ha comprobado ningún caso de verdadera « Neumonía primitiva por influenza », es decir, producida por esos virus sin intervención de agentes bacterianos. Los casos de neumonía no bacteriana descritos por Goodpasture (3) en la epidemia de 1918-19 fueron probablemente de influenza. Clínicamente son indistinguibles de las « neumonías atípicas primitivas ».

El curso de la enfermedad es corto (3 a 5 días) y la convales-

cencia relativamente prolongada, si tenemos en cuenta la adinamia y debilidad residuales.

COMPLICACIONES. — Las complicaciones, raras en los casos de gripe esporádica y en las epidemias comunes, son mucho más frecuentes durante las pandemias, cuando se producen infecciones secundarias por los gérmenes bacterianos. La bronconeumonía gripal es con mucho la causa más importante de letalidad entre los enfermos de influenza; durante la pandemia de 1918-19 se comprobó que en su producción intervenían tanto estreptococos, estafilococos y neumococos como *Haemophilus influenzae* (bacilo de Pfeiffer). El enfermo que, por lo común ha tenido ya uno o dos días de apirexia, experimenta un nuevo ascenso térmico y se instalan los síntomas y signos que caracterizan al proceso bronconeumónico.

Otras complicaciones algo más raras son: otitis, rinitis, sinusitis, y la meningitis por bacilos de Pfeiffer.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO. — La anterior descripción no da muchos elementos para diferenciar clínicamente la influenza de otras enfermedades infecciosas; a menudo el diagnóstico positivo de influenza clínica no puede ser hecho por la sola observación del enfermo y requiere relacionarlo con el medio epidémico. Por esa razón los primeros casos de una epidemia suelen ser reconocidos retrospectivamente; más aún existen ejemplos de epidemias de influenza que, en el comienzo han sido atribuidas a enfermedades bien distintas de aquélla, como la fiebre amarilla. Sin embargo, en la ausencia de otros signos físicos que los descriptos, esa sintomatología aunque parezca algo vaga da un criterio para el diagnóstico de influenza. Si el clínico hiciera un esfuerzo para seguir ese criterio, en vez de agrupar a todas las enfermedades similares en un heterogéneo conjunto denominado «gripe», se podrían diferenciar con más eficacia los casos esporádicos o epidémicos de influenza de los casos de «catarros febriles» o «catarros estacionales», en los que, con la mayor frecuencia, se puede comprobar la etiología bacteriana.

De todos modos los métodos de laboratorio para el diagnóstico de la influenza están en progreso y tal vez nos puedan ofrecer más adelante algún medio precoz de diagnóstico.

En el cuadro adjunto se señalan los elementos para el diagnóstico diferencial entre la influenza y el catarro febril; los tres primeros (comienzo brusco, predominio de los síntomas generales y postración) son los más característicos del típico ataque de influenza.

Esos síntomas son los que se presentan más comúnmente durante las epidemias de influenza; pero tanto en éstas como entre los casos esporádicos hay siempre un porcentaje variable de enfermos que, sea por tener cierto grado de inmunidad, sea por haber sufrido una infección menos intensa, presentan un cuadro frustrado, o una enfermedad de muy escasa duración (a veces sólo unas horas). Finalmente, como insistiremos luego, se ha comprobado en todas las epidemias que una parte de la población ha experimentado infecciones sin otras manifestaciones que la presencia del virus en sus fauces y el desarrollo de anticuerpos (infecciones subclínicas).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE INFLUENZA Y CATARRO FEBRIL (*)

	Influenza	Catarro febril
Comienzo	Brusco, con escalofríos	Gradual, insidioso
Síntomas predominantes	Generales.	Locales del aparato respiratorio.
Postración	Síntoma prominente.	Falta.
Cefalea y algias	Acentuadas.	Poco intensas o inexistentes.
Tos	Seca, escasa.	Paroxística, irritante, molesta, a menudo productiva.
Fosas nasales	Irritación nasofaríngea.	Coriza marcado.
Garganta	Faringitis posterior sin exudado.	Amigdalitis y faringitis; frecuentemente exudado pultáceo.
Complicaciones	Bronquiolitis con atelectasia. Bronconeumonía	Bronquitis. Bronconeumonía. Sinusitis, Otitis.
Recuento de glób. blancos	Normal o leucopenia.	A veces leucocitosis.
Hallazgo de virus o desarrollo de anticuerpos en la convalecencia ..	Positivo.	Negativo.
Curso	Corto.	A menudo se prolonga.

(*) Modificación de STUART-HARRIS, C. H.; ANDREWES, C. H., and SMITH, W. — *A study of of epidemic influenza with special reference to the 1936-37 epidemic*, Med. Council Sp. Report, Series N° 228, pág. 78.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. — La anatomía patológica de la influenza ha sido poco estudiada por el escaso número de muertes entre los casos no complicados.

Los estudios realizados durante la pandemia de influenza demos-

traron descamación y destrucción del epitelio bronquial y traqueal con necrosis aguda en algunas zonas de la mucosa.

Las lesiones del epitelio respiratorio varían mucho según las distintas epidemias, y a veces dentro de cada epidemia (104).

Mc Callum (4) que estudió muchos casos en la pandemia de 1918, no ha comprobado ninguna muerte por influenza sola, sin infección secundaria con bacterias, y sostiene que actualmente no puede conocerse la naturaleza de los cambios sufridos por las vísceras humanas a raíz de la infección con virus de influenza.

TRATAMIENTO. — En las condiciones habituales de la influenza esporádica y epidémica el tratamiento de la enfermedad consiste solamente en la adopción de las medidas higiénicas necesarias para evitar las complicaciones y en la administración de medicamentos sintomáticos.

No existe ningún medio específico de tratamiento de la influenza. El empleo de la quimioterapia con sulfamidas sólo está justificado cuando se haya producido una invasión secundaria por bacterias.

ETIOLOGÍA. — A pesar de los numerosos intentos realizados para determinar con exactitud el agente causal de la influenza, recién en 1933 Smith, Andrewes y Laidlaw (5) consiguieron aislar un virus produciendo en el hurón una enfermedad transmisible en serie.

Hasta el presente se han aislado de los casos diagnosticados como influenza dos tipos de virus antigénicamente distintos (5, 6, 7), a los que se ha llamado A y B. Además de estos virus es probable que existan otros que en ciertos períodos pueden producir un número elevado de casos de influenza clínica, aunque es difícil por el momento asegurar que todos los así diagnosticados son debidos a virus. En nuestro medio, por ejemplo, los enfermos de influenza « Y » (etiología no conocida) pueden representar hasta el 70 % de los casos (8).

La relación causal de dichos virus con la enfermedad se ha demostrado por la infección experimental de voluntarios humanos y por las pruebas de neutralización entre dicho virus y el suero de los sujetos que han sufrido la enfermedad natural.

La inoculación al hombre, por vía nasal, de virus desarrollado en el embrión de pollo fértil, provoca una enfermedad con todas las características de la enfermedad epidémica. La reproducción se puede efectuar tanto con virus A [Smorodintseff (9), Henle (10), Francis (11)] como con virus B [Francis (11)].

Se ha establecido un aumento de anticuerpos relacionados con el tipo de virus causal (12) tanto en todos los casos de enfermedad

natural con aislamiento del virus, como en los infectados experimentalmente con un virus conocido y en los sujetos vacunados.

PROPIEDADES DEL VIRUS. — Tamaño. — Aunque hay cierta discusión con respecto al tamaño (13), es probable y generalmente aceptado que oscile entre 80 y 120 micromicrones (14, 15).

Centrifugación. — A 27.000 r. p. m. es posible sedimentar tanto la parte infectante como la inmunizante (16).

Filtración. — El virus pasa los filtros Berkefeld V y N (17), y Chamberland L. 2 y L. 5 (18).

Cultivo in vitro. — Es posible cultivarlo en cultivo de tejidos, en presencia de células vivas de embriones de pollo (19, 20).

Cultivo en embrión de pollo. — Puede ser cultivado inoculando la membrana corioalantoidea del huevo de pollo fértil (21, 22), y también en el saco amniótico (23, 24).

Resistencia a los agentes físico y químicos. — Se lo puede aislar después que ha estado suspendido durante 30 minutos en el aire (24 bis), pero tiene importancia el grado de humedad de la atmósfera. A mayor porcentaje de humedad en la atmósfera, la infecciosidad del virus desaparece más rápidamente (ver capítulo sobre transmisión aerógena).

La infecciosidad del virus desaparece por acción de las radiaciones ultravioletas (24 bis), aunque conserva sus propiedades antigénicas (25). También es destruída por los vapores del propilenglicol (26).

El formol en una dilución 1/2000, inactiva el virus en tres días, mantenido a + 5°C. El agua oxigenada tiene una acción irregular. Un pH de 3,8 a 4,9 destruye la parte infectante y también la anti-génica; de pH 4,9 a 5,6 se destruye sólo el poder infectante (16).

Adsorción y purificación. — Los uratos tienen la propiedad de adsorberlo y esta adsorción constituye un medio para su concentración (27, 28).

Igual propiedad han demostrado las protaminas (29) y el fosfato de calcio (30), y los glóbulos de pollo (31, 32).

Estos métodos han sido utilizados para la purificación del virus, por elución ulterior en solución fisiológica.

Aglutinación de los glóbulos rojos y adsorción por estas células y las del aparato respiratorio del hurón. — Hirst (31, 32) demostró que el virus de la influenza tiene la propiedad de aglutinar los glóbulos rojos de pollo. Después se observó que esta propiedad también

se presenta frente a otros glóbulos rojos nucleados: sapo, culebra, paloma (33) y no nucleados: hombre, cobayo (34).

El virus es adsorbido por los glóbulos de pollo y se eluye en solución fisiológica o en el mismo líquido que lo contenía; la velocidad de elución depende del tipo de virus usado y de la temperatura. Una vez eluído, los glóbulos son incapaces de adsorber más virus, pero en cambio éste, una vez eluído puede aglutinar nuevos glóbulos. Un triturado de glóbulos rojos libres de sustancias solubles, tiene propiedades análogas (32).

La substancia responsable del fenómeno de los glóbulos rojos nucleados se encuentra en el núcleo de los mismos, pues éstos, desprovistos del estroma, se comportan de una manera similar al glóbulo entero (36).

Hirst sugiere que la reacción es semejante a la que se produce entre una enzima y su substrato. En este caso la enzima sería el virus que contamina siendo activo y el substrato estaría en el glóbulo rojo, que una vez utilizado por la enzima queda destruído.

El mismo fenómeno fué estudiado por Hirst (37) en el pulmón del hurón (*in vitro*), reproduciéndose las reacciones en forma idéntica en sus líneas generales. Las células del aparato respiratorio adsorben el virus y lo eluyen espontáneamente en un término que oscila alrededor de las cinco horas. Si la experiencia se hace *in vivo*, los fenómenos son similares, pero cuesta mucho obtener la elución del virus.

Hirst, a quien citamos aquí libremente, sostiene que la similitud entre ambos fenómenos indica que la aglutinación (con adsorción y posterior elución del virus) de los hematíes de aves, y la reacción con las células respiratorias del hurón, son fenómenos de la misma naturaleza.

DIAGNÓSTICO DE LA INFLUENZA POR LOS MÉTODOS DE LABORATORIO

I

El diagnóstico seguro de la influenza A y B reside en el aislamiento del virus de las gárgaras de los enfermos y en las reacciones suerológicas efectuadas con la sangre de los mismos. Hasta ahora no se ha comprobado que otra enfermedad produzca anticuerpo contra los virus de la influenza y existe buena documentación para afirmar que hay una relación de causalidad entre el hallazgo del virus de los enfermos y un aumento correlativo de los anticuerpos (12).

II

MATERIAL NECESARIO. — 1) *Para el aislamiento del virus.* — Se utilizan las gárgaras y lavado nasofaríngeo de los enfermos tomados en los tres primeros días de la enfermedad. Estos deben hacerse con una solución de caldo y partes iguales de solución fisiológica, pH 7,3. Una vez efectuada la operación debe recogerse en un tubo el cual hay que enfriarlo inmediatamente en una mezcla de alcohol y nieve carbónica (-76°C aproximadamente). A esta temperatura puede conservarse indefinidamente hasta su uso (inoculación a hurón o criceto, o amnios de embrión de pollo).

2) *Para las reacciones suerológicas.* — Es necesario tomar dos muestras de sangre a cada enfermo; una extraída en el período agudo de la enfermedad y otra a los 15 días de iniciados los síntomas. Con el suero se efectúa la prueba de fijación de complemento, de neutralización de la acción aglutinante del virus sobre los hematíes de pollo y neutralización de la acción patógena de virus en el ratón.

III

AISLAMIENTO DEL VIRUS. — Aunque es posible aislar el virus por inoculación nasal al ratón blanco (³⁸), al corioalantoides del embrión del pollo (³⁹), o a cultivo de tejido (³⁹), estos procedimientos son inseguros y largos. Es necesario por razones no claramente entendidas, hacer un pasaje previo por ciertos animales, lo que originariamente fué demostrado por Smith, Andrewes y Laidlaw (⁵), quienes hallaron que el hurón es un animal susceptible en el cual fué posible producir una enfermedad transmisible en serie por inoculación intranasal de líquido de gárgaras de enfermos de influenza.

El animal inoculado se observa durante cuatro días tomándosele la temperatura y registrándose otros signos que pudieran ser indicación de enfermedad, como la respiración, secreción nasal y modificaciones en el apetito. Los signos de infección no aparecen siempre, pero cuando existen ellos son: fiebre, taquipnea, secreción nasal y ausencia de apetito.

En la autopsia los signos más evidentes se encuentran en la mucosa nasal que está pálida y con abundante secreción, pero en los pulmones no hay nada que los diferencie de los normales.

Para aislar el virus se hace una suspensión de la mucosa nasal y de los pulmones al 20 %, y previo control de esterilidad se inocula al ratón blanco por vía intranasal. Este animal fué encontrado

susceptible por Andrewes, Laidlaw y Smith (40) y por Francis (41), demostrando que después de 4 ó 5 pasajes sin síntomas, se produce una consolidación pulmonar que según la virulencia de la cepa y la cantidad instilada puede matar en un plazo comprendido entre 4 y 10 días. Una vez aislado el virus en el ratón blanco hay que determinar la relación de neutralización de su acción patógena con el suero del enfermo, extraído en el período agudo y en el de convalecencia, para establecer si la enfermedad ha producido aumento de anticuerpos neutralizantes para el virus aislado. El tipo de virus, A o B, se diagnostica por un test de neutralización con inmunosueros conocidos.

Como el hurón es un animal costoso, de difícil reproducción y de manejo no fácil, la introducción del criceto (*Cricetus cricetus* y *Cricetus auratus*) ha significado un real progreso en el estudio de los virus de la influenza (42, 43, 44). Este animal es de pequeñas dimensiones, manuable, de fácil reproducción y que puede ser inoculado con facilidad.

Se sabe que los virus se multiplican bien en las células del embrión de pollo, el cual constituye un medio satisfactorio para el crecimiento de la mayoría de ellos. La adaptación del virus de la influenza directamente al embrión, parece depender de la vía de inoculación, aunque como ya dijimos es posible hacerlo inyectando el corioalantoides. La vía más apropiada ha demostrado ser la inoculación directamente en el amnios [Burnet (45), Hirst (46), Taylor y Chialvo (24)].

La infección con material humano es inaparente, pero el pasaje al ratón blanco produce en éste, en igual forma que con el virus del hurón, una neumonía.

Además se puede demostrar la presencia del virus en las gárgaras inoculándolas por vía intranasal al criceto o al hurón y registrando el aumento de anticuerpos en la sangre de los animales. El estudio de la sensibilidad del criceto para esta prueba comparada con la del hurón (44), mostró que es idéntica.

Con la técnica de Taylor y Chialvo (24) de inoculación en el amnio es posible demostrar la presencia del virus con tres pasajes, es decir que en el término de una semana se obtienen los resultados que antes requerían tres. Como material de pasaje se utiliza las tráqueas de los embriones. El virus se disemina por todo el embrión, sus membranas y líquidos y la demostración de su existencia se hace por la propiedad que tiene el líquido alantoideo infectado de aglutinar los glóbulos de pollo.

IV

PRUEBA SUEROLÓGICA. — La infección con el virus de la influenza determina en la sangre del hombre una elevación de los anticuerpos específicos (⁴⁸) y este fenómeno ha probado ser tan constante (¹²) que se lo puede tomar como índice seguro de infección.

En consecuencia es necesario determinar la concentración de anticuerpos en la sangre del período agudo y de la convalecencia. Normalmente existen anticuerpos en la sangre (⁴⁹, ⁵⁰), y no parece existir título por alto que sea que puede indicar por sí solo si el sujeto ha sobrellevado una infección por virus A o B (⁶).

Los anticuerpos se revelan y titulan por tres tipos de reacciones: la neutralización de la acción patógena del virus, la fijación del complemento y la neutralización de la propiedad aglutinante que tiene el virus sobre los eritrocitos de pollo.

La técnica de la prueba de neutralización de la acción patógena no se diferencia en sus líneas generales de las efectuadas con otros virus.

El método de la fijación del complemento ha probado ser de suma utilidad en el diagnóstico de la influenza (⁵¹, ⁵², ⁵³) por su precisión, y además sólo requieren de un laboratorio equipado para llevar a cabo una reacción de Wassermann. Como antígeno se usa generalmente una suspensión de pulmón de laucha o el corioalantoideo de embriones infectados con el virus o líquidos alantoideo (⁵⁴).

El fenómeno de aglutinación de los glóbulos de pollo que se observa cuando se usa el líquido alantoideo de embrión de pollo infectado con los virus A o B, puede ser empleado para medir el poder inhibitorio neutralizante de los sueros (⁴⁶).

Como los virus A y B son antigénicamente diferentes, la infección con uno de ellos no produce elevación de anticuerpos o inmunidad para el otro.

Como parece que existen infecciones mixtas (⁵⁵) con ambos virus, es conveniente practicar las pruebas mencionadas con los virus A y B.

De lo expuesto se infiere la relativa facilidad de obtener en el laboratorio un diagnóstico de certeza del tipo de virus que produce la influenza A o la influenza B. Las pruebas más simples de efectuar en cualquier laboratorio son la fijación de complemento y la neutralización de la propiedad aglutinante.

Hasta el presente ha sido imposible por el simple estudio epidemiológico y clínico reconocer los distintos tipos de influenza, pues si bien en algunas epidemias tienen características que los diferen-

cian (⁵⁶), el estudio realizado en epidemias posteriores por los mismos autores no lo ha confirmado (⁵⁷).

Además parece que un mismo tipo de virus se puede presentar con distinta virulencia en diversas poblaciones o en distintos períodos y por eso hasta el presente la denominación clínica de influenza sólo indica un síndrome complejo con participación predominante del aparato respiratorio, causado por diversos agentes que el laboratorio es capaz de determinar en parte.

V

ANATOMÍA PATOLÓGICA EN LOS ANIMALES. — En los hurones se produce una necrosis del epitelio respiratorio de la mucosa nasal, con descamación de las células superficiales y exudación; al mismo tiempo hay una reacción inflamatoria de la submucosa. Después del cuarto día de la infección comienza el proceso de reparación (⁵⁸).

En los ratones blancos el virus de la influenza produce una necrosis del epitelio de los bronquios respiratorios y terminales que lleva a un estado de descamación epitelial completa. Este proceso epitelial produce secundariamente una dilatación de los bronquiolos y colapso de los alvéolos, con edema e hiperemia. El colapso es simplemente una complicación del proceso epitelial y no es específico (⁵⁹, ⁶⁰, ⁶¹).

INMUNIDAD

INMUNIDAD EN LA NATURALEZA. — Se ha observado que las epidemias de influenza se producen periódicamente con intervalos no menores de uno a dos años. La interpretación de este hecho epidemiológico está verosíblemente relacionada con la existencia de una inmunidad producida por la enfermedad.

Sin embargo, Magill ha comprobado que una persona sufrió influenza tres veces en un año, pero el diagnóstico de laboratorio permitió comprobar que cada uno de estos ataques fué causado por virus de tipo distinto (A, B e Y). Esta posibilidad es comprensible cuando se recuerda la diferencia antigénica neta de ambos virus conocidos (A y B), de modo que en una misma onda epidémica pueden coexistir ambos (⁵⁵).

La infección experimental ha probado también que la enfermedad confiere inmunidad a la reinfección, pero esta resistencia no es tan prolongada como lo haría suponer la duración de los intervalos interepidémicos. Francis y colaboradores (¹¹) encontraron que la infección experimental con el virus A confiere inmunidad efectiva contra la reinfección hasta los dos meses; con el virus B, se repitió

el experimento, pero la segunda inoculación fué llevada a cabo a los cuatro meses, comprobándose que la inmunidad era sólo parcial, pues muchos enfermaron, aunque el proceso fué más leve que en los sujetos controles.

LOS ANTICUERPOS. SU APARICIÓN (NATURAL Y EXPERIMENTAL) Y SU RELACIÓN CON LA INMUNIDAD. — La producción de anticuerpos en el hombre es evidente ya en los primeros días de la enfermedad; la concentración alcanza su máximo a las dos semanas y luego disminuye lentamente (¹², ⁶², ⁶³). La respuesta suerológica en el hombre parece tener en general menos especificidad de « cepa » que la manifestada por los hurones, lo que se puede explicar porque en el transcurso de su vida sufre infecciones repetidas por distintas cepas, todas de constitución antigénica cualitativamente igual y cuantitativamente distinta, lo que conduce a una producción de los anticuerpos para cada constituyente antigénico en cantidad relativamente grande (⁶⁴). Sin embargo Bodily y Eaton (⁶⁵) demostraron que la especificidad existe para cepas que son bien diferentes antigénicamente.

Se ha sugerido la existencia de una correlación entre el título de anticuerpos neutralizantes en el suero y la inmunidad a la influenza; así, en un grupo de personas cuyo nivel de anticuerpos se había determinado con anterioridad a una epidemia de influenza A, la morbilidad fué mayor en el grupo de los de nivel más bajo de anticuerpos y progresivamente menor en los de mayor título (⁶⁶). Rickard y colaboradores (⁶⁷) encuentran que de acuerdo con los resultados de sus investigaciones en ese sentido, el nivel de anticuerpos neutralizantes específicos contra los virus homólogos es un importante factor en la inmunidad contra las influencias A y B, pero que no es el único. Es sorprendente que personas con sueros que pueden neutralizar 2.000.000 D. L. M. por cm³ puedan contraer la influenza, pero es posible que el mecanismo de la infección por las vías respiratorias superiores evite el contacto entre el virus y los anticuerpos circulantes permitiendo así que el agente llegue a las células.

Como la influenza es una infección de propagación aerógena es posible una enorme variación individual en el grado de exposición al virus en una epidemia, lo que traería aparejado esa aparente falta de relación estrecha entre la concentración de los anticuerpos y la inmunidad a la infección. No hay evidencia de que los virus A y B tengan un antígeno común por lo que no debe esperarse ningún fenómeno de inmunidad cruzada.

La infección experimental del hurón o del ratón blanco provoca la formación de anticuerpos en el suero (⁵, ⁴⁷, ⁶⁸, ⁶⁹) los que alcan-

zan su máximo en los 15 días subsiguientes a la infección y que pueden persistir hasta doce meses aunque reduciéndose progresivamente, al mismo tiempo se atenúa considerablemente la inmunidad frente a los intentos de reinfección.

En el hurón, la infección produce una inmunidad que dura aproximadamente tres meses y luego se reduce lentamente dando lugar a un estado de inmunidad parcial (70). En este estado, por la inoculación de virus activo por vía intranasal, el animal responde con una producción acelerada de anticuerpos neutralizantes los que alcanzan un título más alto que después de la infección primaria; los animales totalmente inmunes no reaccionan mayormente a ese segundo estímulo (70).

La inoculación intranasal del virus al ratón blanco en dosis subletales así como la inoculación intraperitoneal del mismo virus activo o inactivo, lo inmunizan contra una posterior inoculación de virus activo por vía intranasal (47, 70, 71). Entre virus activo o inactivado, es decir no virulento, inoculado por vía intraperitoneal existe una diferencia apreciable de actividad inmunizante (16), lo que es atribuible a la multiplicación del virus vivo (72), o a pérdida de antigenicidad durante el proceso de inactivación.

La inmunización del ratón blanco con virus activo por vía intranasal sólo se obtiene cuando se producen lesiones pulmonares más o menos graves; una infección inaparente no da inmunidad. Eso no sucede con cepas adaptadas solamente al hurón o cultivadas en células embrionarias de pollo (73).

La inmunización, activa por vía intraperitoneal demuestra que las distintas cepas humanas del mismo tipo (A o B) de virus poseen antígenos comunes que determinan una inmunidad cruzada (*) ésta es aproximadamente diez veces menor con la cepa homóloga que con la heteróloga y ambas aumentan en forma paralela con la inoculación repetida de virus por vía intraperitoneal y con la cantidad de virus inyectada. En cambio la inmunización del ratón por vía intranasal confiere a éste una sólida resistencia a la infección con cepas heterólogas, haciéndose sólo aparente la diferencia con la cepa homóloga cuando la dosis inmunizante es pequeña (74).

La inmunidad cruzada por ser menor que la homóloga apoya la idea de la constitución antigénica compleja y distinta de las diferentes cepas (75).

(*) La prueba de inmunidad cruzada entre dos virus consiste en inocular un grupo de animales con cada uno de los virus en cuestión y en determinar, un tiempo más tarde, si los animales sobrevivientes enferman o no por una segunda inoculación del mismo virus (homólogo) o del otro (heterólogo).

Luego de la inoculación intranasal o intraperitoneal de dos dosis de virus activo o formolizado, los ratones desarrollan anticuerpos e inmunidad a la influenza de calidad y grado variable, pero todos los grupos alcanzan su máxima protección a las dos semanas de la primera inoculación; el título de anticuerpos e inmunidad corren paralelos (⁷⁶).

El aumento de anticuerpos consecuente a la infección de los animales susceptibles al virus ha sido también estudiado en el criceto (*Cricetus cricetus*, *Cricetus auratus*) sin haberse notado diferencias importantes con respecto al hurón (⁴², ⁴³, ⁴⁴, ⁷⁷).

La administración por la vía intranasal del suero inmune es muy eficaz (⁷⁸, ⁷⁹, ⁸⁰, ⁸¹), pudiéndose usar cualquier suero de animal convenientemente inmunizado (ratón, hurón, conejo, cabra, oveja, caballo, etc.), lo que permite proteger hasta 100.000 D. L. M. (⁸³); la efectividad por esa vía es mucho mayor que por las vías intraperitoneal y endovenosa y se requiere mucho menos suero para proteger los animales.

El inmunosuero aplicado por vía nasal hasta las seis horas después de la inoculación del virus impide la infección; después de ese tiempo la protección es cada vez menor (⁸²).

Este fenómeno de la protección pasiva se explica considerando que la diseminación del virus, que se produce por contiguidad por la superficie bronquial y no por vía circulatoria, es bloqueada por los anticuerpos del suero. El virus inoculado estaría localizado en las células donde se multiplica produciendo una lesión limitada a esas células atacadas. La lesión de esas células puede ser tan grande que el virus quede en libertad, y así todo agente que contribuya a facilitar la salida del virus o su diseminación aumenta la gravedad de la infección; éste sería el mecanismo del incremento de la virulencia producida por la instilación de suero normal, solución fisiológica, etc. En cambio, el suero inmune, al neutralizar el virus, evita la infección de nuevas células, limitando así la enfermedad (⁸³).

En investigaciones realizadas en el Instituto Bacteriológico «Dr. Carlos G. Malbrán» por Taylor y colaboradores (⁸⁴) usando como método de infección la nebulización de virus concentrado en un ambiente adecuado a ese fin, se encontró que los ratones pueden ser protegidos por la nebulización o instilación de suero previa a la infección. A pesar de que todos los ratones así tratados sobreviven a la infección en contraste con los testigos que mueren, la protección no es completa: el suero, al hacer la enfermedad inaparente o más benigna, no impide completamente la infección ya que en la autopsia se observan lesiones y elevación de anticuerpos en el suero.

Por otra parte, como la inoculación intraperitoneal de virus inactivado produce a los 11 días una fuerte inmunización duradera contra la infección por vía aerógena, se trató de combinar ambos métodos (protección pasiva con el suero y vacunación) a fin de cubrir los riesgos durante el período de tiempo en que la vacuna no ha producido todavía inmunidad. Entre dos grupos: uno tratado con suero inmune y virus nebulizado en forma alternada y otro tratado en la misma forma pero vacunado previamente por vía intraperitoneal, no se observó ninguna diferencia marcada.

OTROS FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA INMUNIDAD. — Ha sido hallado en la secreción nasal un agente inactivador del virus, cuya naturaleza de anticuerpo o de enzima se discute (⁸⁵, ⁸⁶, ⁸⁷).

En el hurón que ha sido infectado experimentalmente existe un factor de resistencia celular localizado en el epitelio de la mucosa respiratoria, cuyas células en el período que sigue a la infección sufre un proceso regenerativo con modificaciones que lo hacen resistente, no sólo a la acción del virus, sino también a otros estímulos físicos y químicos (⁵⁸).

CONSTITUCIÓN ANTIGÉNICA

Los tipos A y B de virus de influenza son completamente diferentes en su constitución antigénica. Pero dentro de cada uno de estos tipos hay cepas que difieren entre sí: algunas de ellas están constituidas con antígenos bastante característicos (Swine influenza o cepa W. S.) mientras que otras tienen muchos componentes comunes a la mayoría de las cepas aisladas hasta ahora (cepa PR8).

Las diferencias de constitución antigénica entre cepas de un mismo tipo de virus (A o B) se revelan fácilmente por la neutralización cruzada (*).

Estas diferencias no se pueden poner de manifiesto por medio de la prueba de aglutinación de los glóbulos rojos.

En el virus A de la influenza existen dos antígenos capaces de fijar el complemento: uno soluble y otro que sedimenta cuando se centrifuga a alta velocidad una suspensión de virus; la parte infectante y hemaglutinante del virus también sedimenta por ultracentrifugación, de modo que no es posible diferenciarla del antígeno sedimentable (⁸⁸).

(*) La prueba se realiza mezclando distintos inmuno sueros con cada uno de los virus y determinando la dosis de neutralización para el ratón blanco instilado por vía nasal. Los inmuno sueros más apropiados para esta prueba son obtenidos por inmunización del conejo con cada uno de los distintos virus.

El antígeno soluble es común a las distintas cepas de virus, mientras el que sedimenta es distinto para cada una de ellas. Por tanto la fijación de complemento practicada con este último antígeno permite revelar diferencias entre las distintas cepas del virus A.

EPIDEMIOLOGÍA

Al analizar la epidemiología de la influenza nos hallamos ante dos aspectos muy importantes que, por no estar resueltos, dificultan enormemente nuestros esfuerzos para un mejor conocimiento del problema en conjunto. Los aspectos en cuestión son: 1) conocimiento sólo parcial de la etiología de la influenza; 2) incapacidad para diferenciar clínicamente las diferentes variedades etiológicas. Débense tener en cuenta, además, las dificultades técnicas para abordar el estudio de algunos problemas importantes.

Nuestros conocimientos actuales nos permiten dividir los casos de influenza clínica en tres formas epidemiológicas; 1) influenza epidémica, la más conocida; 2) influenza pandémica; 3) influenza endémica o gripe esporádica.

INFLUENZA EPIDÉMICA. — Consiste en la aparición de un gran número de casos de influenza clínica en una población determinada. Las epidemias de influenza se caracterizan por el rápido aumento del número de casos, por la gran morbilidad que suele ser del 20 al 50 % de la población afectada (cuartel, escuela, ciudad o región) por la escasa mortalidad, y por la terminación abrupta. El sexo y la edad no tienen influencia en la distribución de la influenza epidémica.

Al cabo de unos pocos años, la influenza epidémica reaparece en la misma área geográfica, repitiéndose el mismo cuadro clínico y epidemiológico con pequeñas variaciones en su extensión, severidad e incidencia de complicaciones.

Durante las epidemias de influenza, una alta proporción de los enfermos presenta síntomas uniformes; sin embargo, hay siempre una parte relativamente importante de la población que sufre infecciones muy leves o aún asintomáticas. Así Francis y sus colaboradores⁽¹²⁾, en una epidemia estudiada por ellos comprobaron que el 25 % de un grupo de personas que no presentaron síntomas de influenza habían sufrido una infección inaparente. Esas personas no están incapacitadas por la enfermedad y son, por lo tanto, importantes focos móviles capaces de diseminar la epidemia.

Los portadores en período de incubación aumentan también esa difusión de la enfermedad.

La enfermedad producida por el virus A ha recibido el nombre de influenza A y la que depende de infección por virus B, se llama influenza B; algunos autores (¹⁰³) han denominado provisionalmente influenza Y a los casos de influenza epidémica de etiología desconocida.

Los tres tipos etiológicos de influenza son muy similares clínicamente; si bien el análisis estadístico de los síntomas en algunas epidemias ha revelado algunas diferencias, en muchas otras no ha sido posible hacer entre ellos distinción alguna basada exclusivamente en la observación clínica. En todo caso, si algunas diferencias fueran realmente significativas, lo serían sólo tomando las epidemias en conjunto y no los casos individuales.

Es interesante señalar que algunas epidemias, entre ellas la de Buenos Aires de 1940 han sido producidas por una asociación de las tres variedades etiológicas (^{55, 103}).

El estudio de numerosas epidemias de influenza ha revelado que en el hombre, la acción patógena del virus A es semejante a la del virus B, pero que las epidemias producidas por el primero tienen tendencia a difundirse más rápidamente y a presentar una sintomatología algo más uniforme y severa.

CICLOS EPIDÉMICOS. — Desde la epidemia de 1932-33 hasta 1940-41 se ha observado en el hemisferio Norte, una regularidad bienal constante en la aparición de epidemias de influenza A. Se supuso que el ciclo bienal era una norma en la distribución de las epidemias de influenza. Pero la reciente producción de una epidemia en el invierno 1943-44 demuestra que se trata más bien de que, si una población ha experimentado una epidemia de virus A, el alto porcentaje de sujetos inmunes durante el año siguiente a ese brote, hace muy difícil la aparición de una nueva epidemia hasta pasar « por lo menos » un período bianual.

Entre las epidemias de virus A en el hemisferio Norte merecen destacarse dos:

1) la de 1936-37 que se difundió por Estados Unidos, Europa, Siberia, China y Japón; su cuadro clínico fué uniforme con un moderado número de complicaciones pulmonares; el virus fué fácil de aislar y de marcada virulencia para los animales de laboratorio.

2) la de 1943-44, de la que tenemos escasas informaciones; en Inglaterra comenzó a mediados de noviembre, y en Estados Unidos en los primeros días de diciembre. Los informes enviados desde el primero de esos países hacen suponer que los casos complicados han sido pocos y la mortalidad escasa.

Las otras epidemias de virus A han presentado una menor difusión en la población general; pero en aquellas instituciones (militares y escuelas), donde la labor epidemiológica se realizó con cuidadosa atención, se pudieron comprobar epidemias localizadas de variada morbilidad.

La influenza B ha sido la causa de varios brotes en Estados Unidos (1936-37, 1938-39, 1940), Australia (1938) e Inglaterra (1939). Se han comprobado epidemias debidas casi exclusivamente a este virus y otras en que ha estado asociado el virus A.

El virus B es, por lo tanto, capaz de generar epidemias extensas pero también se ha comprobado esa etiología en algunos casos de distribución endémica (Buenos Aires, 1940 y 1941)^(55, 124). Se supone, por lo tanto, que la influenza B es habitualmente endémica con brotes de vez en cuando.

INFLUENZA PANDÉMICA. — Las pandemias de influenza han tenido lugar a intervalos variados durante varios siglos. La primera bien conocida comenzó a fines del año 1781 pasando de Siberia a Rusia y de allí a todo Europa. Desde entonces, y con intervalos que varían entre 3 y 42 años se han producido seis pandemias, tres de las cuales (1847, 1899 y 1918) fueron sumamente intensas y provocaron una elevada cantidad de muertes.

En 1899, 1890 y 1891 se desarrollaron tres ondas epidémicas en el continente europeo. La segunda y tercera determinaron, como casi todas las pandemias anteriores, una gran mortalidad entre los ancianos⁽¹⁰⁴⁾.

Durante los treinta años siguientes hubo un activo período de influenza epidémica con exacerbaciones en 1895, 1900 y 1908, para culminar en la gran pandemia de 1918-1919. Como la de 1889, ésta presentó varias ondas: la mortalidad de las poblaciones blancas osciló entre tres y cinco por mil. Los indígenas asiáticos y africanos murieron en una proporción mucho mayor; en la India 1,7 %; en las islas Samoa 25 %. Tales cifras no tenían precedentes; pero más notable aún es el cambio en las edades predominantemente afectadas, en todas partes la mortalidad más elevada se observó entre los adultos jóvenes repitiéndose ese fenómeno en todas las ondas epidémicas; la incidencia de la enfermedad en niños fué elevada, pero la mortalidad muy baja⁽¹⁰⁴⁾. Los diarios de esa época exponen un cuadro más real de la catástrofe que ninguna tabla estadística: a las procesiones funerarias permanentemente renovadas se añadía la más acentuada sensación de confusión social y de falta de preparación. En las condiciones actuales del mundo están presentes muchas circunstancias similares a las de 1918; pero no puede sa-

berse si fueron esos factores (hacinamiento de prisioneros en los campos de concentración, movilización y acantonamiento de grandes masas de soldados, hambre y miserias colectivas, etc.) los que provocaron la gravedad clínica y el carácter explosivo de esa pandemia, al disminuir la resistencia y romper el relativo aislamiento que puede mantenerse en tiempos normales.

El análisis de esas pandemias muestra, que no se la puede considerar como algo totalmente diferente a las epidemias de influenza; sin embargo, la gran difusión de la enfermedad a todo el mundo y el gran número de complicaciones pulmonares graves distinguen esas dos formas epidemiológicas.

Probablemente se trata, de acuerdo a la opinión de Francis⁽¹⁰⁶⁾ de una enfermedad producida por un virus muy semejante a los actualmente conocidos; la gravedad epidémica puede estar determinada por la coincidencia de varios factores, tales como: cambios en la virulencia del virus, aparición de alguna variante del virus, la extensa diseminación de bacterias altamente invasoras (causa de las complicaciones graves) y, finalmente, la modificación de la resistencia de la población humana por las condiciones de guerra.

Sin embargo, pese a la importancia asignada a este problema, durante 1919 y 1920, y a todos los estudios posteriores, no se ha logrado resultado alguno que pueda ser aprovechable para conocer la causa de la influenza pandémica.

INFLUENZA ESPORÁDICA O ENDÉMICA. — Todos los años, durante los meses fríos, se producen numerosos casos de enfermedad febril aguda con distribución no epidémica. Cuanto más se analizan estos casos se comprueba que gran número de ellos son clínicamente idénticos hasta los de influenza epidémica, si bien otros entran en el nombre más genérico de «catarros estacionales» o «catarros febriles». Su diferencia no es clínica sino epidemiológica; debe señalarse la mayor frecuencia de las infecciones bacterianas secundarias en las vías respiratorias superiores especialmente en los bronquios de los senos paranasales.

La infección no es causada por el virus A, aunque es probable que en algunos casos haya infecciones aisladas de distribución endémica, producidas por el virus B.

FORMA DE TRANSMISIÓN. — *La infección aerógena.* — La influenza se transmite por la vía aérea, como lo han demostrado numerosas experiencias en animales [hurones⁽¹⁰⁷⁾, ratones^(108, 109)] y en voluntarios humanos^(10, 11).

La infecciosidad de una atmósfera depende de la cantidad de vi-

rus activo que se mantiene suspendida en ella (¹¹⁰). Cuando una persona tose, estornuda o pronuncia letras sibilantes, emite gotitas de saliva que contienen una cantidad variable de gérmenes. Una parte de esas gotas, de tamaño relativamente grande, vence rápidamente la resistencia opuesta por el aire; esas gotas no tienen una gran significación en el mantenimiento de la infecciosidad de la atmósfera (¹¹¹) pues caen al suelo con gran velocidad.

Pero la resistencia del aire se convierte en un factor importante cuando las gotas miden menos de 1/10 de mm de diámetro. Si consideramos varias gotas progresivamente más pequeñas, la superficie (a la cual está vinculada la resistencia del aire y la evaporación) no disminuye tanto como el volumen y el peso. Por consiguiente, las gotas muy pequeñas tenderán a mantenerse durante más tiempo en la atmósfera, pues su peso es menor y la resistencia del aire proporcionalmente mayor; esa propiedad se exagera a medida que la gota se va evaporando, de modo que el « núcleo » de la gota, sumamente pequeño, queda suspendido en la atmósfera; prácticamente todas las gotas de 1/10 de mm de diámetro o menos se evaporan totalmente antes de alcanzar el suelo desde una altura de dos metros.

Hay además otros factores que influyen sobre la evaporación: cuanto mayor es la humedad ambiente más lenta es la evaporación; los experimentos de Loosli y colaboradores (¹¹²) han demostrado que en una atmósfera húmeda el virus nebulizado se mantiene en suspensión durante un tiempo mucho menor que en las atmósferas más secas. La temperatura tiene menos importancia.

Para que el aire mantenga su poder infeccioso no basta que los núcleos de las gotas se mantengan en la atmósfera; es también necesario que el virus contenido en esos núcleos conserve su actividad. Loosli y sus colaboradores, en el trabajo recién citado, sostienen que la humedad de la atmósfera influye también disminuyendo la actividad del virus: en atmósferas con 80-90 % de humedad relativa obtienen acción letal en los ratones hasta 30 minutos después de nebulizar virus; si la humedad es de 44-55 % la misma actividad persiste 70 minutos, y si sólo es de 17-24 % ese efecto puede comprobarse hasta 6 horas después de la nebulización.

La importancia de esta teoría ideada por Wells, radica en que permite explicar la amplia diseminación a distancia (¹¹³). Las gotitas de Flügge, visibles a simple vista, sedimentan en el aire a pocos segundos sin apreciable evaporación, dado el breve intervalo de tiempo que permanecen en la atmósfera; ese intervalo pequeño no interfiere con la vitalidad del germen, pero dificulta enormemente la diseminación de la infección; se comprende así que esas

gotas de Flügge tengan una acción infectante localizada y concentrada. En cambio los núcleos de las más pequeñas gotitas, que sólo pueden verse mediante el fenómeno de Tyndall, pueden flotar en el aire como el humo de cigarrillo y ser transportadas a cierta distancia. Se explica así la diseminación de la infección entre las personas congregadas en lugares cerrados, aunque éstos sean amplios.

En el hombre, la infección aerógena, conocida desde hace mucho tiempo para el sarampión y la viruela, se ha comprobado en los últimos tiempos para la mayoría de las infecciones (por virus o por bacterias) del aparato respiratorio, y particularmente para la influenza, a raíz de los trabajos con voluntarios humanos.

Los portadores subclínicos tienen una importancia muy grande en la diseminación aerógena de la influenza. Si asociados la forma aerógena de transmisión con la frecuencia de las infecciones subclínicas y el corto período de incubación podemos explicar la velocidad de difusión de la influenza epidémica.

El conocimiento sobre el mecanismo de la transmisión aerógena ha servido de guía para idear varios procedimientos aplicables a la destrucción del virus en la atmósfera).

La técnica experimental ideada por Edward y colaboradores (¹⁰⁸), por Robertson y colaboradores (¹⁰⁹) y por Wells y Lurie (¹¹⁷) ha permitido estudiar la infección experimental de los ratones en condiciones similares a las de las epidemias humanas, comprobándose que sólo el 1 % del virus alcanza los pulmones de los ratones. Las lesiones producidas por nebulización de virus son menos severas que las producidas por inyección intranasal de igual cantidad de virus (¹¹⁴).

La eficiencia filtrante de las fosas nasales humanas con respecto a los microorganismos flotantes en el aire ha sido evaluada entre 60 y 90 % según el tamaño de las partículas (¹¹⁵).

También se ha comprobado que poniendo ratones sanos en la misma cámara con otros ratones infectados con influenza, los primeros sufren infección y extensa consolidación pulmonar, rara vez fatal (¹¹⁶). Esta experiencia es similar a una anterior de Andrews y Glover (¹⁰⁷) con hurones y que dió resultados bien típicos de infección.

La puerta de entrada. — Si bien no se puede afirmar con certeza cuáles son en el hombre las células primariamente afectadas por el virus, la experiencia que tenemos hasta ahora indica que el virus sólo es capaz de multiplicarse en las células limitantes de las vías respiratorias (¹⁰⁵). El sitio más probable de penetración del virus

es el nasofárix, pero no ha podido excluirse con certeza la penetración del virus por algún otro lugar del aparato respiratorio ⁽¹¹⁸⁾.

CAUSAS DETERMINANTES DEL COMIENZO DE LAS EPIDEMIAS. — Sabemos, como acabamos de señalar, la forma en que las epidemias de influenza se diseminan; pero resulta mucho más difícil determinar cuáles son los factores de su aparición y porqué razones las epidemias se repiten con cierta periodicidad.

El tema ha sido tratado especialmente por Francis ⁽¹¹⁹⁾ y por Andrewes ⁽¹²⁰⁾. Este último autor sostiene, basándose en analogías con otros grupos de enfermedades, que si bien los virus A y B, y tal vez otros no aislados aún, son antigénicamente diferentes, es de suponer que en su comportamiento epidemiológico hay una marcada similitud, de modo que los factores no bien conocidos que influyen en la producción de influenza pueden ser capaces de provocar la iniciación de epidemias por cualquiera de esos virus.

Lo más difícil de explicar es la desaparición aparente del virus en los períodos interepidémicos. En ese sentido resultan sumamente interesantes los trabajos de Shope sobre la influenza del cerdo; las larvas de *Metastrongylus elongatus* (gusano de los bronquiolos del cerdo) son portadores del virus tanto durante su vida en el huésped intermediario (gusano de tierra) como durante la época en que habita los pulmones del cerdo (huésped definitivo). Según la teoría de Shope ^(121, 122) el virus causal de la influenza porcina está mantenido y es diseminado en una forma oculta por el parásito pulmonar; el virus está aparentemente latente dentro del gusano y sólo es liberado o activado cuando se aplica un estímulo provocador: ese estímulo necesario para provocar influenza en el cerdo parasitado por gusano con virus latente no parece ser específico, pues tanto las inyecciones intramusculares múltiples de *Haemophilus influenzae suis*, como la inoculación intrapleural de cloruro de calcio desencadenan la aparición de síntomas de influenza en el cerdo. Debe señalarse que en primavera y verano esos estímulos no son capaces de ejercer el efecto desencadenante que se obtiene en los restantes meses del año.

Andrewes sugiere que, si bien es muy improbable la existencia de un reservorio de ese tipo en la enfermedad humana, el trabajo de Shope ha demostrado que los virus de la influenza pueden sobrevivir en forma disfrazada; sería posible pues que los virus de la influenza del hombre pudieran existir en una forma oculta (tal vez en los seres humanos).

Supone Andrewes (sin dar sólidos argumentos a favor de su hipótesis) que existen grados variables de virulencia en los virus de

influenza y que las formas más benignas son capaces de mantenerse en forma oculta; esas formas (grado 1) podrán sufrir variaciones periódicas por la influencia de factores diversos, que actuarían sobre el huésped humano o sobre el virus (en invierno las infecciones triviales contribuirán a los pasajes repetidos de virus de una a otra persona); los productos de esas variaciones serían otros tantos grados de virulencia progresivamente ascendente hasta alcanzar la capacidad de producir graves pandemias (grados 6 y 7). En apoyo de la teoría de Andrewes está la plasticidad que Burnet atribuye a los virus de influenza A.

De ser correcta la interpretación de Andrewes, la vacunación preventiva y el empleo de germicidas (luz ultravioleta, aerosoles de propilenglicol), etc.) al romper el ciclo de la exaltación de virulencia del germen, han de resultar eficaces para evitar en el futuro un aumento de virulencia de los virus de influenza.

De todos modos, en el estado actual de nuestro conocimiento, es evidente que las condiciones de la contienda bélica mundial están poniendo nuevamente en contacto a los habitantes de los países occidentales con poblaciones relativamente aisladas; evidentemente ese contacto puede tener disturbios en el equilibrio ecológico de esas zonas lo que constituye un grave peligro bajo el punto de vista epidemiológico.

La frase de Theobald Smith que Francis cita en su reciente monografía ⁽¹⁰⁶⁾ sigue teniendo un gran valor:

«La supresión final (de las plagas) presupone una organización mundial de la sociedad humana desarmada y sin guerras, en una forma que el mayor idealista de hoy en día pueda difícilmente concebir, pero hacia la cual debe tender la sociedad humana si quiere sobrevivir en la lucha microscópica y ultramicroscópica con la vida animal y vegetal».

CAUSAS DE LAS VARIACIONES DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LAS DISTINTAS EPIDEMIAS. — La morbilidad de una epidemia depende de la infecciosidad del virus, la que presenta variaciones, como han demostrado las experiencias realizadas en voluntarios humanos nebulizados con virus; entre esas experiencias merecen citarse las de Smorodintseff y sus colaboradores ⁽⁹⁾, que obtienen 10 % de morbilidad entre sus voluntarios, las de Henle Henle y Stokes ⁽¹⁰⁾ (35 %) y las de Francis ⁽¹¹⁾ (90 % con virus B muy concentrado).

La asociación de gérmenes bacterianos de alta virulencia es probablemente la causa final más frecuente de las muertes producidas en el curso de una epidemia de influenza. Pero es muy probable que esa infección secundaria del aparato respiratorio por bacterias sólo se produzca cuando ella ha sido precedida por lesiones extensas y más o menos profundas de los epitelios respiratorios (lo que

depende de la virulencia y grado de diseminación del virus). Los trabajos de Wells y Henle (¹²³) comprueban en ratones que la infección asociada con virus de influenza y con estreptococos o neumococos I, da una mortalidad mucho mayor que la suma de las mortalidades obtenidas por la infección independiente con virus y con bacterias.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA INFLUENZA EN LA REPÚBLICA ARGENTINA. — No se conoce la etiología de los brotes epidémicos o de los casos endémicos de influenza que se produjeron en nuestro país antes de 1940.

En el mes de julio de ese año hubo un aumento brusco de número de casos de influenza en la provincia de Buenos Aires. A pesar de que no se pudieron obtener datos exactos de la población civil, hay motivos para suponer que la epidemia fué muy extensa. La sintomatología era típica y denotaba, en general, escasa gravedad; sin embargo, coincidiendo con la epidemia hubo un aumento del número de muertes por bronconeumonía en los hospitales municipales de la Capital Federal. Se comprobó que el virus A ha sido el agente causal de la faz epidémica aguda del mes de julio de 1940; hubo además algunos casos de influenza B distribuídos durante todo el año (⁵⁵).

En el año 1941 no hubo epidemias; pero durante los meses fríos se produjeron casos de enfermedades respiratorias estacionales, algunos de los cuales merecían el diagnóstico clínico de influenza; el 30 % de los enfermos estudiados sufrió influenza B; el resto debe ser incluido en el grupo de etiología indeterminada (influenza Y) (¹²⁴).

En el año 1942 no hubo en Buenos Aires aumento epidémico de los casos de influenza; el estudio sierológico de 65 pacientes con influenza clínica reveló que pertenecían al grupo de etiología indeterminada.

En octubre de 1942 se produjo en toda la región de Cuyo una extensa epidemia de influenza. En la ciudad de Mendoza fué afectado el 49 % de la población; se observó una frecuencia poco usual de algunos síntomas (nauseas y vómitos; epistaxis), las complicaciones fueron sumamente escasas y no se produjo aumento de la mortalidad. La epidemia tuvo caracteres semejantes en las provincias de Mendoza, San Juan y San Luis. El virus A fué el causante de esta epidemia, pues el 80 % de los casos estudiados dieron pruebas de pertenecer a esa etiología (¹²⁵).

En noviembre y diciembre de 1942 (¹²⁶) se produjo un aumento epidémico del número de casos de influenza en el acantonamiento

militar de Campo de Mayo; la mayoría de los pacientes presentó pruebas suerológicas de influenza A. Concomitantemente hubo un brote epidémico en el sur de la provincia de Buenos Aires coincidiendo con la llegada a Puerto Belgrano de varias unidades de la Armada Nacional provenientes de puertos chilenos (donde había una epidemia de influenza A); el estudio de algunos sueros tomados al azar en la población de Bahía Blanca, indica que el agente etiológico de ese brote fué también el virus A, lo cual hace sugerir que la epidemia en Bahía Blanca se inició con la llegada de los buques, gran parte de cuyos tripulantes sufrió influenza durante la travesía.

Durante el año 1943, las estadísticas municipales no registraron en Buenos Aires ningún ascenso epidémico de la morbilidad por influenza ni de la mortalidad por afecciones respiratorias agudas. Sin embargo, durante el mes de junio hubo un brote epidémico (cuyo origen no se pudo determinar) en la Escuela de Mecánica de la Armada, comprobándose que el 50 % de los enfermos sufrieron influenza A y el resto influenza Y. Otros brotes de influenza A se comprobaron entre el personal del Instituto Bacteriológico «Dr. Carlos G. Malbrán», tanto en su edificio de la Capital Federal como en el campo de Marcos Paz ⁽¹²⁷⁾.

PROFILAXIS

El problema de la prevención de la enfermedad humana se ha dirigido por dos caminos: 1º) el empleo de medios específicos con los que se trata de obtener una inmunidad activa o pasiva, y 2º) la utilización de medios físicos o químicos de desinfección, como la irradiación del ambiente con rayos ultravioletas o la nebulización de aerosoles de glicol propilénico u otros glicoles que ejercen una acción letal sobre el virus de la influenza. Las experiencias en el primer sentido parecen haber tenido éxito pero son escasas y deberán ser repetidas ⁽⁸¹⁾.

1º) *Vacunación.*— Usando virus activo se efectuaron diversos ensayos de vacunación en el hombre con cultivos en células embrionarias de pollo o filtrados de suspensiones de pulmones de ratones, inyectados por vía intramuscular ^(89,90).

Smith y colaboradores ⁽⁶²⁾ inactivaron con formol una suspensión de virus preparada con pulmones de ratones infectados; con esa vacuna fueron inoculados varios grupos de voluntarios, pero los resultados fueron negativos. Asimismo Taylor y Dreguss, con una vacuna de suspensión de pulmón al 5 % filtrada por gradocol e

inactivada por formol al 1/5000, vacunaron por vía subcutánea (2 cm³) a 306 personas sin obtener en la morbilidad ninguna diferencia significativa con los testigos (91).

El hallazgo de cierto sinergismo entre el virus de la influenza y el del distemper canino (92) llevó a ensayar una serie de vacunas asociadas (93), de las que resultó como más efectiva la preparada con dos cepas de virus de influenza A y la cepa Z de distemper. Horsfall y Lennette utilizaron esta vacuna comprobando que entre los voluntarios que habían recibido una sola inyección subcutánea cuatro meses antes de la aparición de una epidemia de influenza A, la morbilidad fué 50 % más baja que entre los controles no vacunados y en la mismas condiciones ambientales; la incidencia de la influenza de etiología desconocida no fué significativamente diferente en ambos grupos (94). Utilizando la misma vacuna Brown y colaboradores han obtenido resultados similares (95). Ulteriormente se han realizado experiencias cuyos resultados parecen restar importancia a la asociación con el virus del distemper.

El hecho que por aplicación de vacunas el grado de respuesta en la producción de anticuerpos fijadores del complemento sea menor que por la infección natural, indicaría que el estímulo antigénico producido por el virus inactivado no es idéntico al de la infección (96, 97). Sin embargo, por intermedio del Dr. Alfredo Sordelli hemos tenido conocimiento de que, con la nueva técnica desarrollada por Friedewald, este autor no encuentra diferencias entre el título de los vacunados y el de los que han tenido enfermedad natural. Actualmente no tenemos conocimientos ciertos sobre el papel desempeñado por los anticuerpos circulantes en la inmunidad frente a los virus; por lo tanto la producción de anticuerpos no puede servir de base para valorar la efectividad de una vacuna. Esa valoración sólo podrá hacerse por métodos epidemiológicos o por los ensayos de infección por vía nasal en voluntarios vacunados (98).

Henle y colaboradores (10) estudian la eficacia de una vacuna produciendo infección experimental en seres humanos. De 28 individuos infectados 10 tuvieron influenza clínica después de la inhalación de virus. En cambio sólo un caso que no respondió a la vacunación se produjo entre 44 personas, 27 de las cuales habían sido vacunadas con líquidos alantoideos virus tipo A cuatro meses antes.

El hecho de que la inmunidad a la infección experimental en el animal de laboratorio sea función directa de la cantidad de virus inoculado, ha llevado a estudiar la posibilidad de concentrar el virus con miras a su utilización en la preparación de vacunas (99, 100).

Hay una concordancia entre el aumento del título de anticuerpos

en los sueros y el de las secreciones nasales y Francis y colaboradores⁽⁸⁶⁾ sugieren que la influencia de la vacunación sobre las secreciones es el factor que determina la eficacia de una vacuna en la prevención de la enfermedad natural.

La protección contra la influenza es un problema que sólo podrá resolverse en forma total después que se haya dilucidado completamente la etiología de aquellos casos que no pertenecen a las influencias A y B; también es de importancia el conocimiento exacto de la forma en que se desarrolla y mantiene la inmunidad. Pero el hecho interesante es que las verdaderas epidemias que se observan bianualmente con bastante regularidad son casi siempre debidas al virus A; esto permite abrigar la esperanza de prevenirlas, lo que implica evitar las que tienen caracteres más graves por la mayor virulencia comprobada de su agente etiológico.

2°) *Nebulización del suero inmune.* La pulverización nasal del suero inmune y como se ha sugerido también, el uso de suero de convalecientes⁽¹⁰²⁾ puede prevenir ataques en las personas expuestas a la infección durante una epidemia, sin ser obstáculo para el desarrollo de una inmunidad activa. Sería conveniente no confiar sólo en el uso del suero por vía nasal y la infección natural por el virus, sino también recurrir a la inyección de una vacuna concentrada por vía subcutánea.

Dentro de nuestros conocimientos actuales esta profilaxis mixta constituye lo máximo que se puede intentar, sin olvidar las precauciones generales de prevención que las enfermedades aerógenas requieren.

3°) *Prevención del contagio aerógeno.* — a) *Ventilación.* — La ventilación de los espacios cerrados resulta eficiente en cierto grado para evitar la diseminación de las infecciones por vía aerógena; actúa por dilución de las partículas, sea por aumento del espacio aéreo, o por recambio de la atmósfera respirable⁽¹¹¹⁾. En ese sentido resultan particularmente convenientes los dispositivos de acondicionamiento del aire en aulas y locales industriales⁽²⁶⁷⁾, especialmente cuando el aire de ventilación es esterilizado por rayos ultravioletas.

b) *Irradiación de ambiente con rayos ultravioletas.* — Se utilizan las lámparas de vapor de mercurio que emiten radiaciones de 2537 Å°; esas radiaciones son altamente absorbidas por las gotitas muy pequeñas ya desecadas, pero mucho menos por las gotas mayores. Los aerosoles de virus de influenza son inactivados por la luz ultravioleta, como lo demuestran numerosas experiencias^(266, 114, 268).

c) *Nebulización de aerosoles antisépticos.* — Este método tiene su origen en los « sprays » de fenol empleados por Lister y que luego fueron abandonados. Robertson y sus colaboradores (²⁶⁹,²⁷⁰) han comprobado que los aerosoles de propilen glicol, constituidos por gotitas de 1 a 2 micrones de diámetro, son capaces de destruir el virus A de la influenza aún en diluciones de 1/50.000.000.

Por otra parte, Stokes y Henle (¹⁰¹) han comprobado que la nebulización de glicol propilénico en el aire ambiente impide la infección aerógena de los ratones por influenza A. Asimismo Stokes y Harris (²⁷¹) han verificado la eficacia de este procedimiento para evitar la diseminación de las infecciones en una sala de reposo para niños convalecientes.

La nebulización de propilenglicol (y otros glicoles) parece actuar por el siguiente mecanismo: las gotitas del antiséptico se evaporan a velocidad tal que las moléculas gaseosas se ponen en contacto con las partículas infecciosas en forma rápida y abundante (²⁷²).

Se puede afirmar que la irradiación con luz ultravioleta tiene una actividad virulicida semejante a la nebulización de propilenglicol (²⁷³). Es menester insistir en los ensayos de prevención de la influenza humana en las comunidades mediante el empleo de ambos procedimientos.

SEGUNDA PARTE

NEUMONÍAS ATÍPICAS

Desde el año 1934 (²¹²) se ha utilizado en Estados Unidos y en Europa el nombre de neumonía atípica primitiva (N.A.P.) para designar algunos casos de infección aguda del aparato respiratorio con lesiones pulmonares de muy peculiar carácter, casos que se suelen presentar en brotes epidémicos de variada magnitud. Esas epidemias han sido cada vez más frecuentes y se han producido habitualmente en instituciones (colegios, cuarteles) con una población constituida predominantemente por adultos jóvenes. Desde 1940 ese aumento de morbilidad por « neumonías atípicas primitivas » se ha acentuado más aún en los países en guerra, probablemente como consecuencia de la movilización de los soldados.

Algunos caracteres clínicos de la enfermedad y la imposibilidad de aislar el germen causal ha llevado a darles el nombre de « virus-neumonía »; otras designaciones como « neumonitis », « bronconeumonía de etiología indeterminada », « neumonía atípica primitiva de etiología desconocida », « bronquiolitis aguda difusa » y « bronquiolitis aguda con atelectasia », también han sido empleadas.

Algunos casos de caracteres clínicos muy semejantes tienen sin embargo etiología conocida, y corresponden por tanto a enfermedades que reciben la designación específica del agente causal.

Por consiguiente, el síndrome que vamos a describir someramente a continuación, comprende varias enfermedades de gran similitud clínica, radiológica y anatomopatológica; varias de ellas tienen una etiología perfectamente definida, pero la mayoría de los casos quedan sin clasificación etiológica. Por el momento la denominación más conveniente para este último grupo parece ser la ya mencionada de «neumonías atípicas primitivas de etiología desconocida», por sus caracteres epidemiológicos se ha supuesto que el agente causal es único para todas ellas (lo que aun no se ha probado), y por la imposibilidad de comprobar una etiología microbiana, parasitaria o micótica se considera que el agente causal ha de ser un virus filtrable.

Las neumonías atípicas humanas comprenden tres grupos principales cuya diferenciación no siempre se puede hacer por el estudio clínico.

- 1º N. A. P. de etiología desconocida.
- 2º Psitacosis (*).
- 3º Fiebre «Q» australiana o americana.

I. - NEUMONÍAS ATÍPICAS PRIMITIVAS DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

CUADRO CLÍNICO DE LAS NEUMONÍAS ATÍPICAS. — Este proceso, si bien hace poco que está reconocido como una entidad clínica, no es nuevo en modo alguno, y su existencia hubiera sido comprobada mucho antes si se hubiera practicado sistemáticamente examen radiológico a todos los pacientes con afecciones respiratorias agudas.

El comienzo ha sido gradual en la mayoría de los pacientes estudiados, caracterizándose por fiebre moderada (37,5-38°), dolores musculares, debilidad, malestar general, cefalalgia, afonía y ocasionalmente, angina roja.

En algunas epidemias algo severas (²¹³) la tercera parte de los pacientes comenzó su enfermedad en forma brusca con temperatura elevada, postración y cefalalgia intensa, acompañada a veces de signos meníngeos. En otras (²¹⁵) casi todos los pacientes presentan nasofaringolaringitis inicial.

La tos seca aparece en la mayoría de los casos desde el comienzo de la enfermedad (²¹⁴), pero con cierta frecuencia sólo aparece 2 a 5 días después de las manifestaciones generales.

(*) Acerca de una mayor precisión en el valor que daremos a este nombre, véase página 461.

Los enfermos no suelen aquejar dolor pleural, pero sí ardor retroesternal, especialmente al tragar y como consecuencia de la tos, la que se va transformando en productiva y a menudo paroxística. El esputo es mucoso y sólo en raros casos está teñido de sangre. Nunca se observa el esputo herrumbroso o de grosella característico de la neumonía neumocócica.

A medida que la afección progresa, la temperatura se eleva, presentando a veces marcadas variaciones diarias; simultáneamente se producen escalofríos y cada descenso térmico va seguido de profusa transpiración. La temperatura más elevada se produce generalmente al tercer o cuarto día.

En algunas epidemias (²¹⁴) la temperatura comienza a descender en lisis a partir del 5º y 6º día, aunque no en todos los enfermos. Otras epidemias se caracterizan por un curso más prolongado, de 20 días aproximadamente (²¹⁸), con persistencia de signos radiológicos durante varias semanas. Smiley y colaboradores (²¹⁶) señalan tres tipos diferentes de evolución: en el tipo 1, que comprende los casos más frecuentes presenta imágenes radiológicas que no llegan al borde pulmonar; la enfermedad retrocede a los 4 ó 5 días de instalarse las lesiones.

El tipo 2 se caracteriza por la fiebre elevada (39,5-40°) con grandes remisiones (generalmente vespertinas) y crisis sudorales; el cuadro clínico es típico; la sombra radiológica « en abanico » llega hasta la periferia pulmonar; en esos casos la enfermedad dura 10 a 12 días. Finalmente, el tipo 3 es radiológicamente similar al tipo 2, aunque las lesiones son más extensas y suelen tomar más de un lóbulo; pero en estos enfermos, semejantes a los de la epidemia descrita por Reiman (²¹⁸), se añaden signos de intoxicación (somnia, estupor, calambre); constituyen aproximadamente el 5 % del total de enfermos.

En algunos pacientes se ha observado (²¹⁸) una remisión temporaria de los síntomas después de los primeros días de enfermedad, lo que sugiere un carácter bifásico similar al de varias enfermedades causadas por virus filtrables.

Salvo casos raros, los pacientes no parecen sufrir efectos tóxicos, cianosis o disnea.

Ocasionalmente hay dolor abdominal, náuseas o vómitos.

El examen físico revela un paciente moderadamente enfermo con congestión cutánea y conjuntival, lengua saburral y angina roja.

Una gran parte de los enfermos no presentan signos anormales en el tórax en el momento de internarse, sino que desarrollan los fenómenos típicos a las 48 ó 72 horas.

Los signos más frecuentes, y a menudo los únicos que se observan al examinar el tórax es una ligera submatidez en la base de un pulmón (25 % de los casos) y supresión del murmullo vesicular (30 %). Después de toser suelen escucharse (40 a 70 % de los pacientes) en la misma zona algunos estertores crepitantes bien secos, hacia el fin de la inspiración.

En casi todos los pacientes el pulso es de frecuencia normal o ligeramente acelerada (bradicardia relativa).

Los exámenes de laboratorio dan los siguientes datos: recuento de glóbulos blancos normal o con pequeñas variaciones no significativas; el examen bacteriológico de los esputos no muestra en ellos ningún germen predominante.

La eritrosedimentación está invariablemente elevada en el período agudo (hasta 20 y 40 mm por hora). Con la mejoría, esas cifras se normalizan pero vuelven a elevarse si hay recurrencias o reactivación del proceso. El empleo de este método permite seguir el curso de la enfermedad tan satisfactoriamente como por examen radiológico.

Si se emplea la eritrosedimentación para seguir el curso de la enfermedad, los exámenes radiográficos sólo son necesarios para corroborar el diagnóstico y para confirmar la curación total del paciente antes de darlo de alta (²¹⁴).

Hay un método de laboratorio que puede contribuir a hacer el diagnóstico en casos dudosos de neumonías atípicas. Es la comprobación de autohemaglutininas (aglutininas del frío) en el suero de los enfermos (²¹⁹), hallazgo que ha sido confirmado repetidas veces en Europa (²²⁰), Estados Unidos (^{221, 222, 223}), y en el país por los autores (²²⁴). Estas aglutininas actúan a bajas temperaturas sobre los glóbulos rojos de cualquiera de los cuatro grupos sanguíneos, y su acción aglutinante es reversible cuando se lleva el sistema a 37°C. Los glóbulos rojos, al aglutinarse, adsorben las aglutininas, y son capaces de eluirlos cuando se los suspende en solución fisiológica a 37°C, método que permite purificarlas. Esas aglutininas sólo habían sido asociadas regularmente con la tripanosomiasis, y en forma irregular con algunos casos de neumonías, afecciones hepáticas y discrasias vasculares.

En general, las aglutininas del frío aparecen en la segunda semana de la enfermedad, para adquirir su título más alto hacia el fin del período febril; luego decrecen paulatinamente para desaparecer al cabo de dos o tres meses. Para que la reacción pueda considerarse positiva, debe obtenerse aglutinación a 4°C con diluciones de suero de 1/16 o mayores. Es conveniente que el suero utilizado

para esta reacción sea separado de su coágulo después de incubar la sangre durante varias horas a 37°C para evitar la adsorción de las aglutininas.

No se conoce el mecanismo de producción de las autoglutininas, pero su comprobación puede servir de criterio para separar del resto algunos casos de neumonías atípicas. Puede asegurarse, pese a la opinión de Dameshek (²²⁵), que el fenómeno observado no depende de la quimioterapia con sulfamidas. Tal vez estén relacionadas antigénicamente con alguna propiedad específica y fundamentalmente distinta de los organismos infectantes aún desconocidos.

La proporción de casos de N. A. P. que presentan en su suero aglutininas del frío, varía entre 50 y 80 % (^{220, 221}).

EXÁMENES RADIOLÓGICOS. — En esta enfermedad contrasta marcadamente la escasez de los signos físicos con el carácter definido de las manifestaciones radiológicas.

Estas consisten en un proceso infiltrativo, cuyas sombras se extienden desde el hilio pulmonar irradiándose en abanico hacia el diafragma en el 80 % de los casos; sólo en el 10 % de los casos son afectados los lóbulos superiores. En un comienzo las sombras son sólo peribronquiales y luego irregularmente interbronquiales; por lo común las opacidades presentan luego límites claramente definidos, pese a que el proceso no toma totalmente uno o más lóbulos del pulmón, sino sólo partes de ellos. Las imágenes opacas conservan a menudo ciertas irregularidades como « copos de algodón », sobre todo en los ángulos cardiofrénicos.

Las sombras radiadas de iniciación hilar son consideradas como resultado de la peribronquitis y la opacidad en « copo de algodón » como formas semilobulares de atelectasia. Ambos tipos de opacidad radiológica se combinan con suma frecuencia, tomando todo un lóbulo, de modo que pueden simular una neumonía lobular, pero presentando un tipo estriado infiltrativo más bien que una homogeneidad absoluta. Para alcanzar el período de estado de la imagen radiológica transcurren generalmente 2 ó 3 días.

En ocasiones se desarrollan varios campos independientes similares a los descritos, pero es muy raro que el proceso llegue a tomar todo el pulmón. Las lesiones se presentan con la misma frecuencia en el pulmón izquierdo y en el derecho. En algunos casos se ha hecho erróneamente el diagnóstico de tuberculosis, en presencia de lesiones apicales.

Debe señalarse como característico de esta afección la variabilidad de las lesiones pulmonares. En muchos casos se ha visto cómo las opacidades atelectásicas, aparecen y desaparecen en el curso de 24 horas.

La resolución o absorción radiológica comienza (²²⁶) por una disminución generalizada y uniforme de la opacidad (proceso que dura de tres a cinco días) seguido por la desaparición de la infiltración de fondo (imágenes de pseudofibrosis) y luego por una desaparición gradual y progresiva de toda la imagen anormal; en ese momento suelen observarse opacidades lineares horizontales que atraviesan el campo pulmonar por encima del diafragma; Fleischer y sus colaboradores (²²⁷) han demostrado que esas sombras horizontales en forma de banda están constituidas por zonas atelectasiadas del pulmón. El proceso total de regresión radiológica dura de 10 a 20 días.

EVOLUCIÓN. — La curva febril comienza a descender en lisis entre el 3º y 8º día; a medida que la temperatura baja, el paciente mejora: los dolores musculares, la cefalea, la angina, la transpiración y el malestar desaparecen, mientras la tos se hace más productiva (frecuentemente persiste varios días después de la normalización térmica).

La mayoría de los enfermos se reponen rápidamente. Sin embargo conviene prolongar la convalecencia para evitar las recaídas; es frecuente que la enfermedad sufra una recrudencia (25 %) si no se tiene esa precaución; en cambio los pacientes mantenidos en reposo durante una semana después de la defervescencia tienen sólo un 2 % de recaídas (²¹³).

Ocasionalmente las lesiones pulmonares se extienden de uno a otro lóbulo o de uno a otro pulmón, alargando algo la duración de la enfermedad.

En algunos casos se observan, como complicación leve, la aparición de exudado pleural escaso.

Otras serias complicaciones comprobadas en algunos pocos pacientes dependen de lesiones residuales del aparato respiratorio; son bronquitis crónicas localizadas y bronquiectasias (²¹³); se caracterizan por la persistencia de la tos y la expectoración, con predominio matinal, y la pérdida de resistencia para el trabajo físico. El único medio de diferenciar entre sí estas dos complicaciones es la broncografía.

En un reducido número de enfermos se ha comprobado la aparición de meningomielitis (²¹⁴, ²²⁸) o encefalitis (²¹⁸, ¹¹⁷). No es posible asegurar con certeza una relación de causa a efecto entre ambos procesos.

La letalidad por esta afección es sumamente reducida.

DIAGNÓSTICO. — La clínica no puede, sin el auxilio de laboratorios especialmente entrenados para el diagnóstico de enfer-

medades por virus, hacer una distinción entre estas neumonías atípicas, de etiología desconocida y las neumonías atípicas causadas por los virus del grupo « psitacosis-ornitosis-neumonitis de Eaton » y de las neumonitis de la fiebre Q australiana y americana.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE LAS NEUMONÍAS ATÍPICAS PRIMITIVAS Y LA NEUMONÍA NEUMOCÓCCICA (*)

	Neumonía neumocócica	Neumonía atípica primitiva
Comienzo	Brusco.	Lento.
Puntada de costado	Presente.	Falta.
Cianosis y disnea	Frecuentes.	Raras.
Herpes labial	Frecuente.	Raro.
Pulso	Taquicardia.	Bradycardia relativa.
Frecuencia respiratoria . .	Aumentada.	Por lo común normal.
Signos físicos	Aumento de las vibraciones vocales. Matidez. Soplo tubario. Estertores crepitantes sólo al comienzo.	Ligera submatidez. Respiración ruda sin soplo tubario. Persistencia de los estertores secos.
Aspecto del esputo	Herrumbroso.	Escaso, vítreo; a veces verdoso o con estrías de sangre.
Bacteriología del esputo . .	Neumococos.	No predomina ningún microorganismo; ocasionalmente neumococos de uno de los tipos altos.
Recuento globular	Leucocitosis.	Normal o ligera leucopenia.
Fórmula leucocitaria	Neutrofilia.	Normal o ligera neutrofilia.
Imagen radiológica	Densa consolidación lobular.	Opacidad poco densa con moteado y sombras lineares. Predominio en las bases. Origen hilar.
Terminación	Crisis.	Generalmente en lisis.
Terapéutica	Sulfatiazol, sulfapiridina, sulfadiazina.	No hay medicación específica.

(*) Ligeramente modificado de un cuadro de CAMPBELL, T. A.; STRONG, P. S.; y LUTZ, R. J. (*loc. cit.*).

No existe aún ningún medio seguro de diagnóstico positivo para el grupo de neumonías atípicas que estamos analizando; sin em-

bargo, como ya hemos dicho, en un número relativamente grande de casos, se ha podido comprobar la aparición de autohemaglutininas (aglutininas del frío) en el suero de esos enfermos.

Por otra parte, las afecciones del grupo psitacosis-ornitosis y la fiebre Q pueden ser diagnosticadas por aislamiento de germen causal y por la reacción de fijación de complemento específica.

El diagnóstico diferencial con la neumonía a neumococos está analizado en el cuadro adjunto.

Es necesario también a veces hacer el diagnóstico diferencial con la tuberculosis pulmonar, en cuyo caso deben practicarse radiografías de tórax a repetición y varios exámenes del esputo y del contenido gástrico en ayunas, para suprimir la duda. En alguna ocasión se han planteado dudas diagnósticas con la fiebre tifoidea (en los casos de reconocimiento tardío de los síntomas pulmonares de las neumonías atípicas) y con neumonía tularémica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. — La escasa mortalidad por neumonías atípicas ha dificultado el estudio directo de las lesiones bronquiales y pulmonares en el período agudo. La mayoría de los datos que tenemos sobre la anatomía patológica se han obtenido intra-vitam.

Mediante la broncoscopia, las broncografías con aceite yodado (230) y el estudio histopatológico de algunos casos, se ha podido comprobar que las opacidades radiadas de origen hilar son causadas por bronquitis y bronquiolitis, con acumulación de exudados y de células descamadas en el interior de los tubos aéreos. En el exudado intrabronquial predominan los monocitos y linfocitos, los que infiltran también las paredes de los bronquios y bronquiolos.

De acuerdo a la opinión sostenida ya por Mc Callum en 1920 (4) para la neumonía por influenza y por Snow y Casassa (2) en su estudio de las bronquiolitis infantiles, las opacidades en « copo de algodón » deben ser interpretadas como atelectasias extensas, cuya localización en las bases pulmonares se debe a la distribución postural de las secreciones (se trata generalmente de adultos jóvenes que en los comienzos de la enfermedad han estado realizando trabajo físico en posición de pie). En efecto, las porciones sólidas de los pulmones no presentan consolidación, puesto que pueden llenarse de aire por insuflación de los bronquios correspondientes. Se trata, por lo tanto, de una atelectasia obstructiva ocasionada por la acumulación de exudados en la luz bronquial estrechada ya por el proceso inflamatorio. El 19 % de los casos estudiados por Campbell y sus colaboradores muestran una desviación del mediastino y elevación del diafragma en el lado afectado, lo que da un nuevo apoyo a la teoría de la atelectasia obstructiva.

Las descripciones de autopsias de Kneeland y Smetana (²³¹) y de Longeope (²³²) agregan un proceso que contribuye a completar el cuadro anatómico del pulmón enfermo: la existencia de lesiones intersticiales, interalveolares, caracterizadas por infiltración de células mononucleares y pequeños focos hemorrágicos entre las áreas de atelectasia. Esas lesiones, junto con la infiltración de las paredes bronquiales y arteriolas por linfocitos y por leucocitos polinucleares son similares a las observadas en la psitacosis.

TRATAMIENTO. — La quimioterapia es absolutamente inútil en el tratamiento de las neumonías atípicas. Por consiguiente no está justificada la administración de sulfamidas a esos pacientes, salvo cuando se produce una invasión secundaria por bacterias.

No se tienen conclusiones definitivas sobre el tratamiento con suero o sangre de convalecientes considerado eficaz por Flexner y Garon (²²⁹).

En general el tratamiento es sólo higiénico y sintomático, facilitando en lo posible la expectoración (no abusar de los sedantes de la tos); si aparece cianosis, convendrá recurrir a la oxígeno-terapia (²²⁸).

El reposo en cama durante los primeros días de la convalecencia reduce el número de recaídas y complicaciones; Dameshek (²²⁵) aconseja evitar con cuidado el enfriamiento de los pacientes para impedir la posible producción de hemólisis intravascular.

Varios autores (^{226, 263}), han descrito una mejoría por la aplicación de radioterapia; la mayoría de los alegatos a favor de ese método terapéutico han sido realizados sin el debido control. Sin embargo, Krueger (²⁶⁴) cita las observaciones de Correll y Cowan, quienes aplicaron radioterapia sobre el lóbulo afectado (2 secciones de 112 R con 24 horas de intervalo) a una parte de sus 155 pacientes; los enfermos tratados con ese método experimentaron una curación más rápida que los testigos. Convendrá insistir en el análisis de esa forma de tratamiento para determinar con exactitud su posible eficacia.

ETIOLOGÍA. — Han sido sumamente numerosos los intentos realizados para obtener el aislamiento del agente productor de la enfermedad. Las mayores dificultades radican en que no se ha podido conseguir ninguna especie ciertamente sensible; por otra parte esas experiencias se han visto complicadas a menudo porque los animales inoculados presentaban lesiones debidas a virus que ya estaban en forma latente en sus pulmones antes de la inoculación con material humano.

En el año 1940, Weir y Horsfall (²³³), utilizando gárgaras de cuatro pacientes obtuvieron un virus filtrable capaz de producir consolidación pulmonar en la mangosta silvestre (*Herpestes griseus*), pero que no es patógeno para animales de laboratorio. Estos autores suponían que el virus aislado por ellos era la causa de las neumonías atípicas primitivas, pero no se ha publicado posteriormente ninguna confirmación de ese trabajo.

Tampoco se ha repetido con éxito las experiencias con la rata algodonera (*Sigmodon hispidus*), animal que según Eaton y sus colaboradores (²³⁴) les ha permitido obtener un virus por inoculación intranasal de esputos o suspensiones de pulmones de casos de neumonías atípicas.

Otro ensayo que merece ser señalado es el de Rose y Molloy (²³⁵) quienes realizaron numerosas pruebas infructuosas con diversos animales; utilizando luego cobayos muy jóvenes han aislado un virus fácilmente transmisible, que puede adaptarse a la rata algodonera y que produce en ambos animales bronconeumonías diseminadas, con engrosamiento de los tabiques alveolares y proliferación linfocitaria perivascular « en manguito ».

Finalmente, Horsfall, Cuonen y sus colaboradores (²⁵²), inoculando gárgaras, esputos y plasma de pacientes de neumonías atípicas a varios animales comprobaron que éstos desarrollaban inmunidad frente a una inoculación posterior del virus de Horsfall y Hohn (²⁴⁹) (neumonitis del ratón); ese resultado les hace sugerir que el virus productor de las N. A. P. en el hombre está relacionado con el de la neumonitis del ratón.

Todos estos trabajos son muy recientes y no podemos aceptar sus conclusiones como definitivas por ser necesaria su confirmación y un mayor rigor en la prueba de la vinculación etiológica.

En conclusión puede afirmarse (²³⁶) que la etiología de estas neumonías atípicas primitivas no es conocida actualmente. Por lo tanto, no hay ninguna reacción específica de laboratorio que pueda aplicarse a su diagnóstico y su denominación « de etiología desconocida » está justificada.

EPIDEMIOLOGÍA. — Los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora adolecen de imprecisión, pues nuestros desconocimientos del agente o agentes etiológicos nos obliga a mantener la duda en muchos aspectos.

En la siguiente exposición se enuncian los hechos comprobados y se discute su significación.

1º La enfermedad se presenta en casos aislados, entre la población general. En cambio, en los colegios y cuarteles suelen des- cubrirse epidemias de 30 a 40 días de duración.

En los cuarteles, la morbilidad sufre aumentos bruscos, cuando entran nuevos contingentes de soldados, probablemente porque la fatiga inicial y la falta de inmunidad de los nuevos habitantes favorece su infección; 25 días después de la llegada de los nuevos reclutas las cifras de incidencia de las neumonías atípicas vuelven a su nivel habitual.

En nuestro país ha sido señalada por Pascualini y Lascalea una epidemia ocurrida en el Ejército nacional.

2º Se ha comprobado que, simultáneamente con las epidemias de neumonías atípicas, se presentan numerosos casos de afecciones leves de las vías respiratorias superiores. Se ha supuesto que ambos grupos de casos constituyen sólo dos formas de la misma enfermedad. Esta hipótesis es apoyada por la similitud de la curva epidémica de los dos procesos patológicos, y porque los pacientes que han sufrido esas infecciones nasofaríngeas parecen presentar inmunidad, pues rara vez enferman con neumonía atípica a pesar de haber sido expuestos a prolongado contacto con enfermos de neumonía atípica (^{213, 274}). Sin embargo, no es posible aún afirmar con certeza una conexión epidemiológica entre ambos grupos de enfermos.

3º En esos brotes epidémicos no se han comprobado contactos previos con vectores animales (mamíferos, aves o insectos). Existe la opinión unánime de que la transmisión de la enfermedad es aerógena. Por esa razón es conveniente adoptar las medidas de prevención aconsejadas para todas las infecciones respiratorias de contagio aerógeno (aislamiento, ventilación, irradiación de los ambientes con luz ultravioleta, nebulización de aerosoles antisépticos).

4º El período de incubación ha sido estimado en dos días por Reimann y Havens (²¹⁵) y en veinte o más días por Mc. Leod (²³⁸). El análisis de 203 pacientes en un cuartel de Misurí (²¹³) parece correctamente realizado; de acuerdo a sus resultados el período mínimo de incubación es de siete días y el máximo de quince.

5º Es difícil aún señalar el grado de contagiosidad de las neumonías atípicas. Parece ser superior a la de las neumonías neumocócicas, pero no es tan alta como en la influenza epidémica. Se supone que la susceptibilidad aparentemente baja de la población general, depende de que no se han tenido en cuenta los casos leves, no reconocidos, de la enfermedad.

6º Reimann (²³⁷) divide en dos categorías a las neumonías atípicas de etiología desconocida: 1) una enfermedad esporádica, no estacional, de escasa contagiosidad que tiene lugar en casos aislados o en pequeños grupos de casos de severidad variada, alrededor de una fuente única de infección; las dos epidemias que ha

descripto Adams (²³⁹, ²⁴⁰) en niños pequeños (entre dos y siete meses de edad) deberían incluirse en este grupo; 2) enfermedades altamente contagiosas, que, por el predominio de las formas leves, con infección de las vías respiratorias superiores, son calificadas como resfríos o gripe. Es tal vez prematuro hacer clasificaciones de este tipo en afecciones cuya etiología y mecanismo de infección están aún en estudio.

7º Con motivo del aislamiento del virus productor de la neumonitis de los gatos, Baker (²⁴¹), y posteriormente Blake y sus colaboradores (²⁴²) han sugerido que la enfermedad humana y la de los gatos pudieran ser debidas al mismo virus. Pero no ha habido ninguna comprobación ulterior de esa hipótesis.

II. - PSITACOSIS

Desde 1895 (¹²⁸) se conoce con el nombre de psitacosis (psitakos = loro) una enfermedad infecciosa del hombre, quien la adquiere por contagio de los loros enfermos. Posteriormente, después del descubrimiento del virus que la produce, se han ampliado nuestros conocimientos sobre la epidemiología de la enfermedad, comprobándose que tanto la mayoría de los psitácidos como varias otras aves pueden ser origen de la enfermedad.

La enfermedad transmitida por aves no pertenecientes al orden de los «psittaciformes» se designa con el nombre de «ornitosis» (ornis = ave); Meyer sugiere también el término «neumonía ornitósica» con el objeto de insistir sobre el tipo especial de neumonía que caracteriza al cuadro clínico.

La psitacosis (incluyendo dentro de ella los casos de ornitosis) puede presentar dos cuadros clínicos algo diferentes, por cuya razón uno de ellos, considerado como clásico, será descripto aquí, separándolo del resto de las N. A. P.

CUADRO CLÍNICO. — La psitacosis presenta en muchos enfermos, tanta similitud con las neumonías atípicas primitivas de etiología desconocida, que la diferenciación entre ambas enfermedades queda librada muy a menudo a las pruebas diagnósticas de laboratorio.

Por otra parte, existe un grupo de enfermos de psitacosis cuya enfermedad difiere del cuadro habitual de las neumonías atípicas primitivas por su gravedad, y por el predominio de ciertos síntomas; el cuadro clínico de estos enfermos es el que se describe clásicamente como «psitacosis».

En estos casos (psitacosis clásica) los síntomas del comienzo son algo más acentuados que en las neumonías atípicas: la temperatura

se eleva a 39° ó 40°C desde el primer día, o bien alcanza ese nivel por ascenso progresivo durante 4 ó 5 días; durante ese período suelen presentarse uno o más escalofríos. Simultáneamente el enfermo experimenta cefalea, a veces con hiperestesia del cuero cabelludo, dolores en el cuerpo, a veces postración, anorexia o estado de moderada excitación que dura todo el período inicial.

A veces los síntomas que predominan al principio de la enfermedad son los del aparato digestivo (náuseas, vómitos y diarreas). Hacia el 2º ó 3º día de enfermedad suele observarse la aparición de una angina roja de variable intensidad, con afonía moderada; algunos enfermos padecen intensa sed.

La aparición de los síntomas pulmonares, que rara vez tiene lugar antes del 4º o después del 9º día, da al cuadro clínico sus caracteres más importantes. La tos seca y una moderada taquipnea (22-24 respiraciones por minuto) suelen ser los síntomas que llamen la atención sobre el aparato respiratorio. Los signos físicos pulmonares son: zonas de submatitez, respiración ruda y espiración prolongada (rara vez soplo bronquial neto), estertores crepitantes y estertores húmedos a veces consonantes de pequeña y mediana burbuja; esos signos están localizados al comienzo en las regiones media o inferior de uno o ambos pulmones. Lo discreto de los signos físicos contrasta generalmente con la extensión de la opacidad radiológica, cuyas características no se describirán aquí por ser idénticas a las señaladas al hablar de las neumonías atípicas de etiología desconocida.

En los días siguientes comienza a presentarse una expectoración escasa, mucosa, transparente, sumamente espesa y muy difícil de eliminar; a veces presenta rastros de sangre y ocasionalmente los esputos incluyen grumos mucopurulentos. Al mismo tiempo los focos de consolidación pulmonar se propagan a otras zonas del mismo o del otro pulmón y presentan cambios de ubicación. Cuando las lesiones pulmonares se extienden mucho la disnea intensa y la cianosis pueden dominar el cuadro clínico.

La temperatura se mantiene elevada durante toda la enfermedad, estando la máxima diaria entre 39,5 y 41°C; en algunos enfermos se producen remisiones a determinadas horas del día (129).

Durante los diez o doce primeros días de la enfermedad el pulso es, por lo común, de una frecuencia inferior a la normal. Más tarde, tal vez por la impregnación tóxica del miocardio, esa bradicardia relativa puede transformarse en taquicardia, la que se acompaña de hipotensión arterial; la exageración de estos dos signos, así como la aparición de cianosis, debe ser temida, pues la insuficiencia circulatoria periférica que ellos trasuntan es una de las formas de evolucionar la enfermedad que más agrava el pronóstico.

El cuadro clásico de la psitacosis se caracteriza además por la intensidad de algunos síntomas nerviosos generales que la diferencian de las neumonías atípicas primitivas. La excitación moderada que suele existir ya desde los primeros días de la enfermedad, se modifica luego por la aparición de alucinaciones y delirio incoherente, por la adinamia y postración extremas, y por la obnubilación; el enfermo presenta un síndrome de confusión mental. Es muy frecuente comprobar insomnio muy marcado, temblor en los labios, lengua y extremidades, e hiperreflexia profunda. Rara vez se encuentran signos de localización en el sistema nervioso (parálisis pupilares, por ejemplo).

La lengua es saburral, aunque la punta y los bordes suelen estar rojos. La sequedad de las mucosas es acentuada cuando no se ha evitado cuidadosamente la deshidratación. El velo del paladar y sus pilares están congestionados en casi todos los enfermos; también suele comprobarse inyección de los vasos de la conjuntiva bulbar.

El meteorismo a veces muy intenso es un signo frecuente y se acompaña a menudo de constipación durante el período de estado; en algunos casos hay diarrea inicial.

El bazo presenta inconstantemente un moderado aumento de tamaño.

En la orina se puede comprobar albuminuria febril, urobilinuria y urobilogenuria.

Se ha descrito en algunos casos la aparición de lesiones máculo-papulosas, semejantes a las de la fiebre tifoidea, pero menos abundantes y de color más obscuro (¹³⁰), las que sufren en la convalecencia una descamación furfurácea o foliácea (¹³¹).

El recuento globular y la fórmula leucocitaria nos dan a menudo elementos útiles para el diagnóstico. La cifra total de leucocitos presenta pocas modificaciones durante el curso de la enfermedad aunque después del 8º día es frecuente una moderada leucopenia, es interesante señalar que habitualmente hay ausencia absoluta de eosinófilos durante los primeros 15 días y linfopenia neta desde el 10º día hasta el fin de la enfermedad; el cuadro hemático suele estar desviado hacia la izquierda.

La eritrosedimentación está constantemente acelerada; con gran frecuencia las cifras pasan de 100 mm en la primera hora.

EVOLUCIÓN. — En los casos favorables una vez transcurridos 18 a 20 días de enfermedad, comienza a disminuir la intensidad de los síntomas nerviosos, y la temperatura desciende en lisis; 8 a 10 días

más tarde la fiebre ha desaparecido; sin embargo la convalecencia es prolongada y el enfermo se repone muy lentamente. La astenia y la depresión psíquica no desaparecen totalmente hasta varias semanas después. También es lenta la reabsorción de los focos pulmonares. La mayoría de los enfermos presenta linfocitosis post-infecciosa. Muchos pacientes no recuerdan nada de lo ocurrido durante la enfermedad.

Cuando la gravedad de la enfermedad lleva a un resultado letal, éste se suele producir entre el 12º y el 20º día; la causa más frecuente de muerte es la insuficiencia circulatoria (central y periférica) determinada por la intoxicación del miocardio, por la parálisis de los capilares y por la hemoconcentración; a menudo interviene también la insuficiencia hepática y la gravedad de los síntomas nerviosos para empeorar el estado del enfermo.

DIAGNÓSTICO. — Ante todo caso de neumonía atípica debe presentarse en la mente del médico la sospecha de que se trate de psitacosis u ornitosis. Ya hemos señalado que con frecuencia es imposible diferenciar clínicamente esta enfermedad de las «neumonías atípicas primitivas de etiología desconocida», especialmente cuando está en juego la trasmisión por aves distintas a los psitácidos. Pero, cuando a la demostración de una neumonía atípica en el examen radiográfico, se añaden los síntomas generales y psíquicos de intoxicación y el enfermo presenta un síndrome tífico, la sospecha del diagnóstico de psitacosis se fortalece. El antecedente de una relación permanente o accidental con loros o cotorras enfermos, aunque no es de ningún modo constante, sirve como un útil elemento de orientación.

La prueba suerológica de la fijación de complemento y el aislamiento del virus en los esputos o lavados nasofaríngeos del enfermo son las únicas pruebas de diagnóstico positivo (ver pág. 471).

El análisis de varios elementos clínicos puede contribuir al diagnóstico de la psitacosis diferenciándola de otras enfermedades. Se distingue del tifus exantemático porque en ella hay bradicardia relativa y faltan el exantema y la positividad de la reacción de Weil-Felix; de la fiebre tifoidea por la negatividad del hemocultivo en la primera semana y más tarde, por la reacción de Widal; de la neumonía neumocócica por la falta de la puntada de costado inicial y por lo tardío y discreto de los signos físicos pulmonares (ver cuadro pág. 456). Es a veces difícil hacer el diagnóstico diferencial con la bronconeumonía post-gripal: la escasez de la expectoración y la falta de cianosis y disnea hasta bien avanzada la enfermedad hablan a favor de psitacosis.

COMPLICACIONES. — Las complicaciones son poco frecuentes en esta enfermedad. Entre ellas se citan: exudado pleural, empiema, glomerulo nefritis aguda [dos casos en la epidemia 1936-37 en la provincia de Buenos Aires (¹³²)], trombosis pulmonar, embolia pulmonar y sordera central, absceso de pulmón (¹³³).

Una secuela es muy rara en la miocarditis post-infecciosa.

PRONÓSTICO. — Cada autor da cifras diferentes de mortalidad (entre 20 y 45 %).

La enfermedad es siempre de un pronóstico serio pero hay marcadas diferencias entre las distintas epidemias y según las condiciones del enfermo o la forma de contagio.

En algunos brotes epidémicos la enfermedad ha atacado un número elevado de personas mayores de 50 años (mal pronóstico) o el contacto de los pacientes con la fuente de contagio ha sido muy estrecho; eso explica cifras de mortalidad tan elevadas como las del brote de Buenos Aires en 1942 (¹³⁴) (seis defunciones en un total de 10 enfermos con diagnóstico de psitacosis).

Por otra parte ya hemos señalado que muchos casos de psitacosis no presentan el cuadro clásico grave, sino una enfermedad indiferenciable clínicamente de las «neumonías atípicas de etiología desconocida» cuya escasa letalidad es característica.

El análisis de la literatura parecería indicar que las «psitacosis» tienen un cuadro clínico más severo y una mayor gravedad pronóstica que las «ornitosis».

ANATOMÍA PATOLÓGICA. — Las lesiones descubiertas en la autopsia de las personas fallecidas por psitacosis tienen un carácter común en todos los órganos afectados: la tendencia a producir hiperplasia de las células del sistema retículo-endotelial.

Los pulmones presentan por lo común varias zonas irregulares de consolidación; macroscópicamente el tejido pulmonar muestra porciones congestivas de color rojo vinoso al lado de otras grisáceas con verdadera condensación, lo que demuestra el carácter lobulillar del proceso. Las imágenes histológicas son muy diversas, pues suelen asociarse varios tipos de alteración: zonas de atelectasia pura o casi pura; regiones con marcada congestión vascular y con los alvéolos ocupados por un exudado fibrinoso o sero-hemático; en cambio, en otras partes del pulmón los alvéolos están llenos de linfocitos, polinucleares neutrófilos, células plasmáticas e histiocitos, y las células de la pared alveolar están edematosas y descamadas. El tejido intersticial presenta una infiltración linfo-histiocitaria en gran parte de las regiones afectadas (¹⁶⁶). Lillie, en secciones del-

gadas teñidas con Giemsa, ha comprobado que el citoplasma de algunas células alveolares descamadas contiene acúmulos de cuerpos elementales, que se tiñen de color púrpura.

La mucosa de los bronquios y bronquiolos está espesada y el epitelio presenta necrobiosis descamativa. Las arteriolas y vénulas pulmonares muestran un engrosamiento de las capas íntima y media. Se observa también trombosis de los capilares.

En la laringe, tráquea y bronquis se comprueba a menudo una infiltración submucosa constituida por líquido de edema al que se agregan abundantes macrófagos, algunos leucocitos neutrófilos y acúmulos de sangre extravasada.

El miocardio presenta con frecuencia dilatación de sus cavidades y lesiones degenerativas del más diverso carácter.

El hígado puede no revelar alteración macroscópica alguna, o bien estar agrandado, congestionado, o con zonas de degeneración grasa. El examen microscópico muestra necrosis centrolobulillar en algunas porciones limitadas del parénquima; las células de Küpffer están tumefactas y vacuoladas: contienen glóbulos rojos y rara vez corpúsculos elementales.

El bazo también está congestionado y su consistencia es blanda. En el estudio histológico de la congestión es más evidente; hay infiltración linfocitaria e hiperplasia de los histiocitos de la pulpa, en los que Lillie ha demostrado cuerpos elementales (dos casos).

En el sistema nervioso no se observan lesiones características; el cerebro presenta hiperhemia y hemorragias petequiales múltiples alrededor de los vasos (¹⁶⁷); esas lesiones no tienen una localización selectiva. En el caso de Polayes y Lederer (¹⁶⁸) había cromatolisis de algunas neuronas, proliferación de la neuroglia e infiltración perivascular de células redondas.

En los músculos suelen comprobarse focos hemorrágicos o degeneración cérea.

Al igual que en muchas otras enfermedades infecciosas pueden encontrarse además de las señaladas, numerosas lesiones degenerativas de carácter inespecífico en todos los órganos, pero la inconstancia de su hallazgo nos exime de describirlas.

TRATAMIENTO. — No existe ninguna medicación específica para la psitacosis. No puede afirmarse con certeza la eficacia del suero de convaleciente pregonada por algunos autores.

El tratamiento sintomático tiene una importancia para evitar la agitación y el delirio que pueden contribuir a fatigar el miocardio.

La higiene diética es importante; no debe permitirse una restricción de los alimentos por debajo del consumo energético; con-

viene que en el régimen haya predominio de los glúcidos. Las bebidas frías alivian la sed del enfermo y repartidas en muchas tomas son el mejor medio de evitar la deshidratación.

Conviene administrar estimulantes difusibles (aceite alcanforado, alcanfores solubles, cardiozol) para mantener el tono circulatorio. En algunos casos convendrá administrar estrofantina o uabaina.

Si aparece insuficiencia circulatoria periférica (hipotensión, taquicardia acentuada, cianosis o lividez, enfriamiento de las extremidades, etc.) convendrá administrar plasma o suero humanos normales para contrarrestar la hipovolemia y la hemoconcentración.

En caso de que las lesiones pulmonares se extiendan a gran parte del campo respiratorio, con aparición de taquipnea acentuada y de cianosis, convendrá practicar oxígeno terapia, de preferencia en una carpa o por medio de una máscara (tipo B. L. B., por ejemplo).

ETIOLOGÍA. — El descubrimiento de los corpúsculos intracelulares del virus de la psitacosis fué hecho simultáneamente por tres microscopistas en el año 1930: Lillie en Estados Unidos (¹³⁵), Coles en Inglaterra (¹³⁶) y Levinthal en Alemania (¹³⁷).

El significado de estos corpúsculos fué dado por Bedson y colaboradores (¹³⁸) quienes consiguieron producir en el loro una enfermedad transmisible en serie, por inoculación de sangre estéril de enfermos de psitacosis.

PROPIEDADES DEL VIRUS. — *Tamaño.* — Usando el método de la ultracentrifugación, diversos autores han establecido el tamaño del virus que oscila entre 200 y 300 micromicrones (¹³⁹, ¹⁴⁰), con otro método (micrometría directa y fotomicrografía) los resultados concuerdan con los anteriores.

Filtración. — El virus puede ser filtrado por Seitz E. K. (¹⁴¹) y por Chamberland L. 1 y L. 2 (¹⁴²), aunque hay una pérdida considerable de sus propiedades patógenas para la laucha al filtrar por Berkefeld V (¹⁴³) y por Berkefeld N (¹⁴⁴).

Aspectos morfológicos. — Los cuerpos intracelulares descritos por Lillie (¹³⁵), Coles (¹³⁶) y Levinthal (¹³⁷), fueron llamados posteriormente L. C. L. en honor a esos investigadores, aunque Lavinthal propuso el nombre de *microbacterium multiforme psitacosis*, término que usan todavía algunos autores.

Los corpúsculos observados en las impresiones del bazo y peritoneo gastro-esplénico (¹⁴⁵) muestran una evolución muy particular en su forma y características tintoriales. Aparece primero dentro de

las células una placa o plasmodium que por los métodos de decoloración demuestra estar constituída por varios corpúsculos (¹⁴⁶); poco después estos corpúsculos adquieren estructura más definida, fase a la cual se le llama mórula; finalmente se independizan los corpúsculos elementales que rompen por último la célula, con lo que las partículas quedan libre en los tejidos que las rodean.

Estos corpúsculos elementales han sido hallados en todos los tejidos infectados, provengan éstos del ratón, del embrión de pollo o del hombre, y constituyen el virus en sí, puesto que los ensayos de filtración demostraron que es imposible obtener suspensiones con poder infectante cuando no están presentes dichos corpúsculos.

Animales susceptibles. — Una gran variedad de animales, tanto aves como mamíferos, son sensibles a la inoculación del virus de psitacosis; esa susceptibilidad depende muchas veces de la vía de inoculación adoptada. Eso sirve para hallar diferencias entre las distintas cepas del grupo; más adelante en el capítulo sobre virus corpusculares, presentaremos en un cuadro el análisis de esas diferencias.

Cultivo in vitro y en embriones de pollo. — Es posible hacer desarrollar el virus de la psitacosis en cultivo de tejidos líquidos como el medio de Lee y Rivers, o sólidos con agar, como el de Zinsser, Fitz-Patrik y Wei (^{147, 148}).

Un medio excelente es el embrión de pollo, tanto por inoculación en la cavidad corioalantoidea como y muy especialmente, por inyección en la yema de huevo del embrión fértil. En el saco vitelino desarrolla abundantemente y es posible su obtención en gran cantidad (^{149, 150, 151}).

Resistencia a los agentes físicos y químicos. — El virus de la psitacosis es inactivado parcialmente a la temperatura de 55°C en media hora, y completamente en 30 minutos a 80 y 100°C; resiste la desecación a baja temperatura, la glicerina, el éter al 5 %, el permanganato de potasio (1/10.000) a temperatura ambiente (¹⁵²).

ANATOMÍA PATOLÓGICA EN LOS ANIMALES. — Las lesiones anatómo-patológicas varían según el órgano afectado. Cuando el virus se ha inoculado en la cavidad abdominal se observa esplenomegalia, exudado serofibrinoso y zonas de necrosis tanto en el hígado como en el bazo. Los exámenes microscópicos revelan la presencia de corpúsculos dentro del citoplasma de los histiocitos y fuera de ellos.

La inoculación nasal a la laucha provoca una alveolitis monocitaria; los cuerpos elementales parasitan tres tipos de células; las

del epitelio brónquico y las células alveolares y monocitos; al contrario de lo que pasa con el virus de la influenza la pared de los bronquios está intacta (¹⁵³, ¹⁵⁴).

En las cotorras espontáneamente enfermas la autopsia demuestra las siguientes alteraciones: el hígado está agrandado, de color ocre y a veces presenta focos de necrosis o infarto; hay esplenomegalia y rara vez zonas neumónicas en las bases pulmonares; la histología revela una intensa proliferación de las células retículoendoteliales en el hígado y el bazo.

INMUNIDAD. — Hay una cantidad de problemas interesantes que resolver en el estudio de la inmunidad en psitacosis; su resolución presenta numerosas dificultades, entre las cuales no es la menos importante la extrema peligrosidad del virus. Sin embargo, en estos últimos tiempos estos problemas se han definido más netamente.

No se sabe con certeza si la infección en el hombre provoca una inmunidad contra nuevas infecciones. Aunque es verosímil que así suceda no es fácil probarlo, porque la psitacosis es una enfermedad poco común y el riesgo del contagio no es tan frecuente como para que haya probabilidades de adquirirla dos veces. El único caso comprobado de reinfección ha tenido lugar en un laboratorista (¹⁶⁹).

La infección provoca en el hombre la aparición de anticuerpos fijadores del complemento, pero no se pudo comprobar en el suero de los convalecientes una acción neutralizante de la acción patógena (¹⁷⁰, ¹⁷¹, ¹⁷², ¹⁷³) hasta que, Rivers y Schwentker (¹⁷⁴) mejorando la técnica de la prueba pudieron en algunos casos demostrar anticuerpos neutralizantes en personas con historia de psitacosis y en sujetos vacunados con virus vivo.

Es difícil afirmar la existencia de una inmunidad natural en el hombre. Probablemente existen infecciones subclínicas que confieren una cierta resistencia en las personas que trabajan con aves que eliminan el virus. Nosotros (¹³⁴) hemos podido establecer un título alto de fijación de complemento en un sujeto encargado de la cría de aves (loros y pájaros en general), quien negó en todo momento antecedentes de neumonía atípica u otra enfermedad infecciosa análoga.

La inmunidad provocada artificialmente por vacunación o por la enfermedad experimental no es absoluta y depende en parte de los métodos de inmunización y de factores constitucionales y en parte de la vía y dosis del virus usado en la infección.

La vacunación con virus vivo por vía intramuscular (¹⁷⁴), si bien provoca en el hombre la aparición de anticuerpos fijadores de complemento y de neutralización, es verosímilmente insuficiente para

producir una inmunidad contra la infección, puesto que monos vacunados de manera idéntica desarrollaron un proceso neumónico cuando se los reinoculó con virus vivo por vía intranasal.

La capacidad del ratón blanco o de las cotorras y «ricebirds» para adquirir una inmunidad activa por inoculación de virus formulado (172, 175, 176) es variable en los distintos individuos y está en relación con la constitución genética del animal y con la vía de reinoculación de la dosis de prueba. En un grupo uniforme de animales vacunados con dosis similares de virus se puede observar que después de una dosis de prueba con virus vivos por vía intraperitoneal se establecen cuatro tipos de reacción: *a*) animales que no han adquirido inmunidad y que sucumben aún a dosis pequeñas de virus vivos; *b*) animales en los que la inmunidad es de un grado muy bajo pero suficiente para evitar la aparición de una enfermedad franca, quedando el virus en sus órganos de una manera persistente, con lo que se establece un equilibrio entre el huésped y el parásito; *c*) animales en que se establece este equilibrio, pero después de un tiempo el virus es destruido y desaparece de sus órganos, y *d*) aquellos en que la inmunidad conferida es tan grande que el virus es destruido inmediatamente después de la inoculación (175, 176).

La influencia de la vía de inoculación se revela de manera evidente cuando se usa la vía intranasal en vez de intraperitoneal, en cuyo caso los animales no revelan ninguna inmunidad, lo cual hace pensar que es muy problemático que pueda existir una inmunidad en el hombre en quien la infección se hace por vía aerógena (154, 175, 176).

El mecanismo de la inmunidad en el ratón (único animal estudiado) parece radicar en las células; durante la enfermedad los monocitos aumentan considerablemente su capacidad fagocitaria. Es difícil determinar el papel de los anticuerpos humorales, pero en todo caso su función parece ser sólo auxiliar (175).

CONSTITUCIÓN ANTIGÉNICA DEL VIRUS.— En este virus, como en el de la influenza, se ha demostrado la existencia de dos antígenos que fijan el complemento en presencia de inmuno-suero. Uno de ellos asociado a los corpúsculos elementales y otro soluble que permanece en el sobrenadante cuando se centrifuga el virus o se filtra por Seitz (177).

Bedson (178) demostró también que el virus posee dos antígenos diferentes en cuanto a su resistencia al calor: uno termolábil y otro termoestable. Cada uno de ellos corresponde a anticuerpos diferentes en el inmuno-suero.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO. — MATERIAL NECESARIO. — 1) *Para el aislamiento del virus.* — Se puede utilizar para ello gárgaras y lavado nasofaríngeo, esputo y sangre. Las condiciones de envío del material son semejantes a las de influenza.

2) *Para las pruebas suerológicas.* — Se debe extraer la sangre a los 20 días después de iniciada la enfermedad. Si la reacción fuese negativa debe sacarse otra muestra a las 5 semanas. Es conveniente tener muestra de sangre de los primeros días de la enfermedad para registrar el aumento en el título de los anticuerpos y dar mayor seguridad al diagnóstico que se practica por la fijación del complemento.

El examen clínico es, según numerosos autores, incapaz de resolver con seguridad el diagnóstico diferencial de las neumonías atípicas causadas por el virus de la psitacosis o por otros virus. La certidumbre la debe dar el laboratorio, sea con el aislamiento del virus, sea por medio de la reacción de fijación de complemento.

En presencia de un proceso neumónico en el que se sospecha esta etiología la posibilidad de aislar el virus desde el comienzo de la enfermedad, junto con una reacción de fijación de complemento (de comprobación más tardía) dará la certeza del agente causal; a veces es también de ayuda considerable la investigación epidemiológica.

El aislamiento del virus fué inicialmente hecho por inoculación a aves, pero la susceptibilidad del ratón blanco a este virus y una menor peligrosidad en el trabajo de laboratorio lo indicaron inmediatamente como el animal de elección.

Las normas seguidas hasta hace poco fueron las formuladas por Rivers y Berry (155) quienes hacían la inoculación intraperitoneal del esputo del enfermo; este método tenía el inconveniente de la existencia de bacterias patógenas para el ratón, dificultad que fué posteriormente subsanada por la simultánea inoculación subcutánea de una suspensión oleosa de Dagenan (156), al animal de experiencia.

Sin embargo, la adopción de dicho método como rutina comporta dos inconvenientes: 1º) la enfermedad humana se caracteriza por la escasa y tardía productividad de la tos, lo cual imposibilita la obtención de material, y 2º) el hecho de que exista algunos virus, que verosímilmente podemos considerar como cepas del virus de psitacosis (virus de la ornitosis y virus de la neumonitis de Eaton), que son poco o nada patógenas por inoculación intraperitoneal al ratón blanco (157, 158, 159, 160, 161).

Estos hechos nos indujeron a modificar el método y pudimos señalar los beneficios que reporta la adopción de la vía intranasal y

el empleo del líquido de lavado nasal y faríngeo de los pacientes (¹⁶²). El uso de este material permite hacer el diagnóstico en los primeros días de la dolencia (3 a 5 días) y la instilación nasal hace que se cubra mayor número de posibilidades en cuanto al aislamiento del virus.

Actualmente en la Sección Virus del Instituto Bacteriológico «Dr. Carlos G. Malbrán» se inoculan como rutina para esta clase de investigaciones tres grupos de ratones: uno por vía intraperitoneal, otro por vía intranasal y el tercero por vía intracerebral.

El diagnóstico suerológico queda limitado a una reacción de fijación de complemento.

En presencia de un suero con alto título de anticuerpos fijadores de complemento para el virus de psitacosis y con una historia de proceso neumónico o del solo contacto con aves o animales infectados es posible afirmar el diagnóstico de infección por el virus de psitacosis siempre que se pueda eliminar el linfogranuloma venéreo, y que la reacción de Wassermann sea negativa (¹⁶³). Smadel ha señalado la conveniencia de analizar dos muestras de suero, extraídas respectivamente en el período agudo y en la convalecencia de la enfermedad; considera que el diagnóstico sólo puede ser considerado positivo cuando la segunda muestra tiene un título más elevado que la primera.

La posibilidad actual de poder usar como antígeno a varios virus que están muy relacionados con los de psitacosis y que no son patógenos para el hombre, ha ampliado y facilitado considerablemente el campo de investigación.

Empleando Lygranum (antígeno de linfogranuloma venéreo preparado con membranas vitalinas de embrión de pollo infectado), se ha comprobado la positividad de la fijación de complemento con los sueros de convalecientes de psitacosis; Levine y colaboradores (¹⁶⁴) confirman el valor diagnóstico de esa prueba cuando se añade el carácter negativo de la reacción de Frei (test intradérmico) con Lygranum.

Los autores han comprobado (¹⁶⁵) el valor diagnóstico por fijación de complemento de un antígeno similar preparado con el virus X, un virus latente del hurón y del criceto, aislado en el laboratorio de la Sección Virus del Instituto Bacteriológico «Dr. Carlos G. Malbrán».

BREVE HISTORIA DE LAS EPIDEMIAS DE PSITACOSIS

En los tres últimos decenios del siglo pasado y los tres primeros del actual, se han descrito en Europa más de quince brotes de psitacosis. Todos ellos han tenido reducida difusión, salvo la epidemia

de París en 1892, que fué consecutiva a una epizootia de 500 loros importados de Sud América; el número de personas enfermas fué 51, falleciendo 16.

El carácter localizado de las epidemias cambió bruscamente en el año 1929; por razones no bien conocidas en ese año y el siguiente se produjeron numerosos casos de psitacosis en casi todos los países del mundo.

La Argentina fué el primer país en que fué reconocida la epidemia (¹⁷⁹); pero casi simultáneamente se produjeron otros brotes en varios países de Europa y Norte América. No ha podido determinarse con seguridad el origen de esa « pandemia »; por ser argentina la primera descripción, y por el hecho de que algunos brotes epidémicos coincidieron con la llegada de pájaros enfermos procedentes de Sud América, se ha supuesto que los psitácidos americanos constituyeron la fuente infecciosa. Sin embargo al analizar críticamente la literatura se comprueba sin lugar a dudas que los loros americanos no fueron la única fuente de infección; además se debe tener en cuenta que en esa época se ignoraba que la enfermedad de las aves existía en Australia, por cuya razón los psitácidos de ese país no eran considerados sospechosos, lo que evidentemente era un erróneo criterio.

La epidemia de psitacosis comenzó en julio de 1929 en la ciudad de Córdoba, donde Barros comprobó que numerosos casos de una grave afección pulmonar habían estado en estrecho contacto con los loros expuestos para la venta en un desaseado local de esa ciudad. Se comprobaron más de 80 casos de psitacosis en 15 focos familiares. Lo ocurrido en Córdoba se repitió en Tucumán al trasladarse a esta ciudad el negocio de pájaros. En el mes de octubre del mismo año la enfermedad aparece en Buenos Aires, produciéndose cuatro brotes.

La totalidad de casos humanos en la República Argentina fué cercana a 200. Los animales que dieron origen a la epidemia de Córdoba procedían del Paraguay, y durante su transporte hacia esa ciudad estuvieron mezclados con otras aves brasileñas y del Chaco Argentino; según algunos traficantes, las aves silvestres del Chaco Paraguayo habían sufrido poco tiempo atrás una epizootia con gran cantidad de muertes.

La enfermedad apareció en Estados Unidos hacia el mes de noviembre; poco más tarde se comprobó en Alemania y en Inglaterra; en cada uno de esos tres países se produjeron aproximadamente 200 casos. En Italia, Austria, Checoslovaquia, Holanda, Suiza, Francia, España, Dinamarca, Portugal, Argel, Egipto y Japón se produjeron simultáneamente brotes epidémicos de psitacosis.

Desde el fin de esa «pandemia» hasta el momento actual, la enfermedad se ha mantenido en muchos países con carácter endémico. Cada año se comprueban pequeñas eclosiones (generalmente familiares), y también casos aislados de psitacosis; una parte de ellos debe incluirse más bien en el grupo de las ornitosis.

Esa endemidad también se ha comprobado en la República Argentina (¹⁸⁰, ¹⁸¹, ¹⁸²), en los años 1935 (¹⁸³), 1936 (¹⁸⁴), 1937, 1938 y 1943, se han descrito varios pequeños brotes. En agosto de 1939 (¹⁸²) se desarrollaron en Buenos Aires dos focos de psitacosis aparentemente independientes, con 28 enfermos, de los que fallecieron 13. Finalmente, en octubre de 1942 (¹⁸⁴), en una limitada zona de Buenos Aires, se comprobaron 9 casos de psitacosis (5 de ellos mortales).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA PSITACOSIS

Desde su reconocimiento como entidad clínica, la psitacosis humana ha sido relacionada con la enfermedad de los psitácidos; a raíz de la pandemia de 1929-30 y del estado endémico comprobado desde entonces en todo el mundo, muchos investigadores han realizado cuidadosos estudios, sobre la clínica, etiología y epidemiología; esos trabajos establecieron de un modo definitivo que la psitacosis es una enfermedad epizootica de varias aves psitaciformes, y que pueden ser transmitidas a otras especies. Si bien se han comprobado, y con más frecuencia en los últimos años, casos de contagio interhumano, no hay indicios que permitan suponer que en esa forma se pueden originar epidemias.

Por consiguiente es importante señalar los aspectos epizooticos de la psitacosis.

LA ENFERMEDAD DE LOS PSITÁCIDOS. — El orden de los psitaciformes comprende numerosas especies capaces de infectarse con el virus de psitacosis; pero sólo los loros verdes del Brasil (*Chrysotis amazonicus*) y las «cotorritas» o «catitas» australianas (*Melopsittacus undulatus*), han tenido un papel importante para la transmisión de la enfermedad al hombre. Las cotorritas, por la resistencia de la especie y por ser muy prolíferas, se han difundido por todo el mundo y han sido con la mayor frecuencia los transmisores de la enfermedad.

La enfermedad de estas aves es reconocible a veces por su comportamiento y su aspecto. En esos casos la muerte puede producirse bruscamente al cabo de algunos días, o bien el ave puede mejorar lentamente convirtiéndose frecuentemente en portadora (¹⁶⁰).

Estas infecciones evidentes y características no son de ningún

modo las más frecuentes. Las infecciones frustras con escasos signos exteriores se observan muy a menudo. En ambos casos la causa de la enfermedad sólo puede afirmarse con certeza después de la autopsia del animal. Las lesiones encontradas en los órganos son a veces características (ver pág. 468); la inoculación en el ratón permite el hallazgo del virus en todos los órganos.

La afección, con el cuadro característico o sin él, predomina entre los ejemplares jóvenes. En los lotes infectados, los pájaros adquieren la enfermedad muy precozmente, en el mismo nido; hasta se supone que la infección congénita existe en algunos casos, pues se ha aislado el virus en la yema de un huevo y en los ovarios de varias cotorritas (¹⁶⁰).

El período de incubación de la enfermedad de las aves es muy variable; en condiciones que parecen acercarse a las naturales ha oscilado entre 20 y 98 días (¹⁶⁰).

Las infecciones latentes son mucho más numerosas que las sintomáticas (¹⁸⁶). Muchos animales aparentemente sanos contienen el virus en el bazo y el hígado; como se comprueba por inoculación al ratón (¹⁸⁷), la autopsia de estos animales no presenta más signos macroscópicos de infección que una ligera esplenomegalia. Se ha comprobado que la latencia puede durar hasta 385 días (¹⁶⁰).

Las infecciones latentes tienen gran importancia epidemiológica (¹⁸⁸). Si bien en esos animales el virus suele estar sólo en las vísceras, estos «portadores cerrados» pueden transformarse en «portadores infectantes», especialmente durante las épocas de celo y cría y por influencia de la falta de higiene, de la deficiencia alimenticia y de los cambios térmicos.

Las cotorras enfermas eliminan el virus con las deposiciones y con las mucosidades nasales; el virus eliminado por vía cloacal parece provenir del riñón y no del intestino. La eliminación de virus suele ser mucho más abundante en los animales con enfermedad aguda que en los portadores.

Los psitácidos silvestres de Australia han sido objeto de los trabajos de Burnet (^{189, 190}); éste ha demostrado que están universalmente infectados y supone, por la benignidad de la infección, que la epizootia ha existido en Australia desde hace siglos; se transmite de padres a hijos en el mismo nido y los signos de enfermedad, muy leves, desaparecerían antes de echar a volar los pequeñuelos, persistiendo el virus en el riñón y el bazo; una parte de los loros parece escapar a esa precoz infección. Periódicamente por modificaciones no bien conocidas del sistema, el equilibrio se puede alterar a favor del virus, como ocurrió en 1938 y 1939; durante esos años hubo una epizootia en la floresta (¹⁸⁵), comprobándose que era pro-

ducida por un virus de psitacosis (¹⁴⁹). El trabajo de Burnet ha sido posteriormente confirmado. En el Brasil, Pacheco y Bier (¹⁹¹) no han logrado demostrar la existencia del virus entre los loros salvajes; pero posteriormente Meyer y Eddie (¹⁹²) han comprobado un 20 % de loros portadores de virus en tres cargamentos de psitácidos provenientes de Colombia, y que habían sido cazados en la cuenca del Amazonas. El otro punto de vista es sostenido por Piñero García (¹⁹⁴), quien afirma que en la Argentina la enfermedad ha sido importada, y que el origen de las epidemias debe atribuirse sin duda alguna a la catitas o cotorritas australianas.

Los conocimientos que se tienen hasta ahora prestan apoyo a la idea de que la psitacosis constituye una infección casi universal de los loros silvestres y que no está limitada a Australia (¹⁶⁰, ¹⁹³). De todos modos la distribución de la epizootia entre los loros de Sud América requiere nuevas investigaciones.

Los criaderos de cotorras y las pajarerías son focos muy importantes de psitacosis enzoótica, como se ha demostrado en California mediante un contralor regular de esos establecimientos. Por otra parte, se ha observado repetidamente la conexión epidemiológica entre las pajarerías y la enfermedad humana (¹³⁴, ¹⁸²).

El reconocimiento de las infecciones latentes es muy útil para comprobar si esos establecimientos constituyen un reservorio de psitacosis; en efecto, la observación repetida de las aves con el fin de comprobar si alguna de ellas está enferma, es de menor eficacia que la búsqueda periódica de virus en lotes de 10 % del total de los animales.

Ya hemos señalado (¹⁸⁵) que las infecciones latentes cerradas pueden transformarse en enfermedades leves con diseminación del virus, y hasta dar origen a epizootias de alta mortalidad. El equilibrio huésped-parásito puede romperse más o menos bruscamente por efecto de las condiciones sanitarias y alimenticias deficientes o por una reproducción muy intensa dentro del lote de animales. Tiene también importancia el hábito comercial de vender estas aves cuando aún son muy jóvenes, es decir a una edad en que por lo común están todavía eliminando virus.

Los canarios son huéspedes aberrantes sumamente susceptibles al virus de la psitacosis (¹⁹⁵); si se los inocula o se les pone en contacto con cotorras enfermas muere más del 90 %. En casos raros el animal mejora y finalmente cura, previo un período de latencia de seis semanas. Tanto estos animales como otras especies pequeñas (pinzones, pájaros de los arrozales) no eliminan virus por la cloaca. No se ha comprobado una infección aerógena a partir de estos ani-

males; sólo se han descrito contagios por el cuidado minucioso y directo de animales enfermos.

LAS ORNITOSIS.— *Los petreles* (*Fulmarus glacialis*) de las islas Faroe están infectados (^{160, 196}), y el virus aislados de sus órganos ha sido obtenido en algunos de los casos humanos que se producen endémicamente en la isla. Sólo se logra aislar el virus en los petreles muy jóvenes, recién salidos del nido. Carecemos de datos sobre otras especies de aves marinas.

Las palomas son el reservorio de ornitosis más importante que se conoce (¹⁵⁸). Las infecciones latentes son mucho más frecuentes que la enfermedad aguda; en esas infecciones latentes la autopsia muestra un bazo moteado o pálido, y los riñones son blandos y grisáceos; la inoculación intracerebral al ratón da resultados constantes que permiten hacer el diagnóstico (^{158, 202}); no todos estos animales dan fijación de complemento positiva. En algunos lotes el 60 % de las palomas tienen infección latente.

La enfermedad aguda parece ser en realidad una exacerbación de la enfermedad latente como parecería indicarlo el trabajo de Pinkerton y Swank (¹⁹⁷) en palomas con hipoavitaminosis B.

Parece que la infección de las palomas existe en todo el mundo. El virus tiene un parasitismo latente que es índice de adaptación (como en el caso de los psitácidos australianos). Las palomas se infectan al poco tiempo de nacer y al mejorar quedan relativamente resistentes. Pero el virus queda en sus vísceras en estado latente y puede producir enfermedad activa como consecuencia de factores intercurrentes (frío, deficiente higiene o alimentación).

En la autopsia de los animales con enfermedad activa se comprueba peritonitis y pericarditis fibrinosa, con o sin hepatoesplenomegalia hemorrágica (¹⁹⁷).

Las palomas pueden contener el virus en los riñones como hemos señalado ya, de modo que se supone que debe haber eliminación por vía cloacal; pero en el contenido de la cloaca no es muy virulento de modo que sólo ocasionalmente han podido ser infectadas con él las torcazas, que son animales bastante susceptibles. Eso explicaría la escasa difusión de las ornitosis humanas a pesar del gran número de personas que están en contacto con palomas (¹⁶⁰).

Los pollos son susceptibles al virus de la psitacosis (¹⁹⁹). Pero no solamente pueden ser infectados en el laboratorio sino que también se ha comprobado la infección espontánea, en una granja donde se había producido poco tiempo antes un caso humano de psitacosis (¹⁹⁸).

También se ha comprobado la positividad de fijación de complemento en pollos, pavos y patos domésticos (201).

La investigación de ornitosis entre las palomas y aves de granja puede hacerse por dos medios: *a*) por la autopsia de una parte de los animales (5 a 20 %) y la inoculación intracerebral de sus vísceras (hígado, bazo y riñones) al ratón, y *b*) por la prueba de fijación de complemento.

LA PSITACOSIS HUMANA. — La puerta de entrada de la enfermedad en el hombre es el aparato respiratorio. El contagio puede producirse en dos formas diferentes:

a) Por el contacto directo con los pájaros infectados. El virus es eliminado con las deyecciones, y también parece probable que, al menos en los psitácidos, sea expulsado con la saliva y las secreciones nasales (200). Como las partículas que penetran al árbol respiratorio son en estos casos relativamente grandes y contienen abundante virus, se explica que las personas que cuidan a estas aves estén tan especialmente expuestas a la infección. Por ese motivo es más frecuente la psitacosis entre las mujeres (que a veces dan de comer en la boca a sus loros) y entre los comerciantes de pájaros; si bien una parte de estos últimos presentan reacciones de fijación de complemento positivas sin haber enfermado, lo que es índice de infección subclínica y explicaría una relativa inmunidad; muchas de las epidemias (probablemente la mayoría) han comenzado con la enfermedad de los criadores y expositores de pájaros.

b) Pero esta infección directa no nos permite explicar una gran cantidad de casos de psitacosis; la infección por estrecha vecindad con las aves se hace por gotas grandes, cuya infecciosidad es intensa, pero se extiende poco, pues su peso las hace caer pronto al suelo; en cambio las gotas pequeñas de secreciones y las finas partículas de polvo levantadas al remover los excrementos de los pájaros, quedan flotando en el aire y permiten la difusión de la infección entre las personas de la vecindad, como se ha comprobado en todos los brotes de mediana importancia (134, 179, 183), incluso el del National Institute of Health de Washington (203).

Hemos señalado ya el papel importantísimo de los psitácidos enfermos y con infección latente, así como el menos peligroso, pero de gran interés epidemiológico de las palomas y pollos. La razón de la escasa frecuencia y gravedad de las infecciones humanas por ornitosis debe atribuirse a tres razones: *a*) la reducida eliminación de virus por las palomas salvo cuando presentan enfermedad activa (lo que sólo es ocasional); *b*) la virulencia del virus es baja;

c) dada la forma en que se realiza habitualmente el cuidado de esos pájaros, el contagio directo no es un medio importante de infección. El trabajo de Eddie y Francis (201) nos obliga a tener en cuenta otras aves domésticas (patos y pavos) como posible fuente de infección, aunque no se ha comprobado su intervención en ningún caso de ornitosis.

Finalmente, debe destacarse la posibilidad del contagio interhumano; éste no es tan raro como se ha sostenido repetidamente; incluso se han descrito infecciones interhumanas en serie, como en la epidemia de 1939 en Buenos Aires.

Finalmente, debe destacarse la posibilidad del contagio interhumano; éste no es tan raro como se ha sostenido repetidamente; incluso se han descrito infecciones interhumanas en serie, como en la epidemia de 1939 en Buenos Aires. Puede decirse que el hombre enfermo no transmite la psitacosis con la misma facilidad que las aves, pero que, en la atención de los pacientes con neumonías atípicas deben tenerse cuidados especiales: aislamiento muy estricto, uso de máscaras por los médicos y enfermeras, desinfección de los esputos y de las ropas.

Meyer (160) cita la opinión de Gerlach de que el hombre, después de mejorar de la enfermedad, puede convertirse en un portador latente, y sin considerarla demostrada, considera que hay varios elementos que le prestan apoyo: la persistencia de anticuerpos fijadores de complemento en alto título durante varios años, el aislamiento del virus de una persona muerta accidentalmente 4 semanas después de su curación, y presentación de un segundo ataque de psitacosis (al parecer recaídas y no reinfecciones) en varios pacientes.

Cualquiera que sea la forma del contagio, el período de incubación oscila entre 7 y 14 días.

PROFILAXIS

La psitacosis constituye un problema sanitario suficientemente importante como para merecer una legislación sanitaria especial. La reglamentación debe estar encaminada en dos sentidos: evitar la entrada al país de pájaros infectados, y eliminar la infección endémica de los criaderos y comercios de aves.

El primer aspecto se puede solucionar, como ha demostrado Meyer (160), en California, mediante una prolongada cuarentena, pues animales aparentemente indemnes pueden reactivar sus infecciones latentes por distintas influencias; la cuarentena no debe ser menor de seis meses, salvo que el tamaño de los pájaros permita sacarles

dos muestras de sangre (con dos meses de intervalo) para practicar reacciones de fijación de complemento. Si no se comprueba ninguna anormalidad los pájaros pueden ser admitidos.

La eliminación de la infección endémica en criaderos y comercios exige un registro de todos esos establecimientos y el análisis periódico de una parte de los animales (10%). Cuando alguno de esos negocios contiene animales portadores de virus, debe ser puesto en cuarentena, y los animales infectados deben eliminarse, aunque sea necesario destruir todo el conjunto.

Con respecto a las ornitosis, la difusión de la infección no es bien conocida, aunque se supone muy grande. Es necesario continuar las investigaciones para el análisis de ese problema; por el momento, la contagiosidad escasa de las ornitosis y la menor gravedad de la enfermedad en el hombre, permite dejar en suspenso la adopción de medidas preventivas en ese campo.

III. - FIEBRE « Q »

En 1937, Derrick ⁽²⁰⁴⁾^a describió la sintomatología de una enfermedad endémica en Queensland (Australia), como algo similar a un tifus exantemático (aunque sólo la tercera parte de los casos presentó una escasa erupción cutánea); la convalecencia es por lo común rápida; el suero de los enfermos no aglutina a los *Proteus* X₁₉, X₂ o XK.

Se comprobó ⁽²⁰⁵⁾ que el agente productor de esta enfermedad es una *Rickettsia*; ha sido llamada *R. burneti* ⁽²⁰⁷⁾. La enfermedad humana se produce en forma endémica entre los que trabajan con ganado vacuno (mataderos y granjas). Parece que el reservorio selvático es un marsupial denominado « bandicoot » (*Isodontorossus*), y que el ganado vacuno constituye otro reservorio; varias garrapatas pueden actuar de transmisores entre esos animales y el hombre.

En Estados Unidos se ha aislado en varias garrapatas una rickettsia al parecer idéntica, a la que se ha denominado *R. diapori-ca* (*) ⁽²⁰⁶⁾ y se han comprobado casos humanos espontáneos ⁽²⁰⁹⁾ e infecciones de laboratorio ⁽²¹⁰⁾.

En el año 1940, enfermaron 15 de los 153 empleados que trabajaban en el edificio del National Institute of Health en Washington. Todos ellos presentaron una enfermedad cuya sintomatología y signos radiológicos permitían incluirlo en el cuadro de las neumonías atípicas.

(*) Philip ⁽²⁰⁸⁾ en un trabajo reciente propone la creación de un nuevo subgénero y la unificación de la nomenclatura; según él convendría llamar *Coviella burnet* a esta *Rickettsia*.

En esa época se estaba trabajando con la *R. diaporica* aislada en garrapatas en 1938. Se intentó aislar ese virus por inoculación de sangre de enfermos al cobayo; de cuatro casos estudiados, tres dieron virus. El suero de todos los enfermos examinados durante la convalecencia, demostró tener aglutininas contra la *R. diaporica*.

Todos los casos ocurrieron en la misma parte del edificio, aunque cuatro de ellos no entraron en contacto con los animales de laboratorio. Pese a una cuidadosa investigación, no se pudo comprobar la posibilidad de una transmisión por artrópodos. Sólo uno de los casos fué mortal; la histología de las lesiones pulmonares reveló infiltración linfomonocitaria peribronquial y zonas de atelectasia; había también una porción del pulmón verdaderamente consolidada: los alvéolos contenían un exudado fibrinoso con linfocitos, histiocitos y células plasmáticas.

Fuera de estos casos de laboratorio, sólo se ha comprobado en dos ocasiones la aparición de neumonías atípicas por la rickettsia de la fiebre Q. Ambos han sido descritos por Hersdorfer y Duffalo⁽²¹¹⁾ y su sintomatología no difería tampoco de la de las neumonías atípicas primitivas de etiología desconocida. Los dos pacientes habían estado en regiones selváticas poco días antes del comienzo de la enfermedad, pero no recordaban haber sido picados por insectos o garrapatas. En uno de ellos se pudo aislar la *R. diaporica* por inoculación al cobayo de sangre tomada al tercer día de enfermedad y en el otro el suero presentó en la convalecencia anticuerpos aglutinantes.

Estos son los dos medios de diagnóstico que permiten certificar la etiología de esta enfermedad.

En nuestro país no se han descrito casos de fiebre « Q »; no se han hecho tampoco estudios para verificar si su agente causal existe en la naturaleza parasitando a algún artrópodo o mamífero.

TERCERA PARTE

VIRUS RESPIRATORIO DE LOS ANIMALES

Los animales al igual que el hombre sufren enfermedades producidas por virus y con localización preferente en su aparato respiratorio. Algunos de ellos, si bien no producen enfermedades en la especie humana, están relacionados con los virus patógenos para el hombre por su constitución antigénica y por su actividad patógena en ciertos animales.

Una parte de estas enfermedades se pueden observar en la naturaleza y otras han sido artificialmente inducidas en el curso de in-

vestigaciones experimentales. Estos últimos hallazgos han sido obtenidos por inoculaciones repetidas por vía intranasal de emulsiones de tejido pulmonar de un animal a otro de la misma especie; en algunos casos el primer animal de la serie ha sido inoculado con material proveniente de otra especie.

Estos virus pueden ser divididos en dos grupos: *a*) corpusculares y *b*) no corpusculares.

VIRUS CORPUSCULARES. — De tamaño relativamente grande (200 a 300 micromicrones), estos virus son reconocibles en los frotis de los tejidos enfermos mediante las coloraciones de Giemsa, Macchiavello y Castañeda; con esos métodos de coloración se observa la presencia de corpúsculos elementales en el citoplasma de las células parasitadas. Todos estos virus son fácilmente cultivables en la yema (saco vitelino) del embrión de pollo y tienen una composición antigénica análoga a los virus de psitacosis y de linfogranuloma venéreo. Las lesiones pulmonares producidas por estos virus son de consistencia más firme y de color más grisáceo que las producidas por los virus de la influenza.

Se conocen hasta ahora los siguientes virus corpusculares productores de neumonías en animales:

a) Virus de la meningoneumonitis, aislado en 1938 por Francis y Magill⁽²⁴³⁾ durante la realización de pasajes en serie con tejido pulmonar de hurones. El virus es patógeno para los hurones, ratones y monos (*Macacus rhesus* y *M. cynomolgus*). Produce neumonitis y coriomeningitis tanto por vía intranasal como por vía subcutánea.

b) Virus de la neumonitis de los ratones descubierto por Clara Nigg⁽²⁴⁴⁾ por pasajes seriados de pulmón de ratón. De acuerdo a la descripción de Goennert⁽²⁴⁵⁾ es probable que el virus aislado por él sea idéntico al de Nigg. Lo mismo ocurre con el virus aislado más tarde por Karr⁽²⁴⁶⁾. En un trabajo muy reciente, Thomas y Kolb⁽²⁶⁸⁾ han aislado un virus muy semejante, y tal vez idéntico, al de Nigg, mediante la inoculación intranasal de suero humano fresco a ratones normales; ese virus sólo mantiene su virulencia si se hacen pasajes por cavidad corioalantoidea de embrión de pollo.

c) Virus de la neumonía espontánea de los gatos. En los años 1940 y 1941 se observó en el N. E. de los Estados Unidos la existencia de una enfermedad altamente infecciosa, debilitante y prolongada de los gatos; se caracteriza por estornudos, tos y secreción

mucopurulenta en ojos y nariz. En la autopsia se comprueban áreas rojo-grisáceas densamente consolidadas en los lóbulos anteriores de los pulmones; no se aislaron bacterias; en 1942, Baker (²⁴¹) logró aislar el virus productor de esta enfermedad inoculando ratones por vía intranasal con suspensión de pulmones de gatos enfermos.

Un trabajo muy reciente de Thomas y sus colaboradores (²⁴⁷) comprueba una gran semejanza antigénica entre este virus y el de Nigg. El autor señala la posibilidad de que la enfermedad en los gatos haya tenido su origen a raíz de que los gatos comieron ratones infectados.

d) En la Sección Virus del Instituto Bacteriológico «Dr. Carlos G. Malbrán», el Dr. R. M. Taylor aisló en 1940 un virus latente de algunos hurones y cricetos, capaz de producir neumonías en los ratones. Posteriormente, los trabajos de ese investigador con la colaboración de los Dres. R. J. Chialvo, A. C. Sáenz y de los autores, permitieron analizar las características de ese virus. Sólo ejerce su acción patógena (neumonitis intersticial con infiltración monocitaria) por la vía intranasal, aunque inoculado por otras vías puede conservarse en estado de latencia en hígado, bazo, cerebro y pulmón.

El Dr. Eaton ha tenido la gentileza de estudiar algunos caracteres de ese virus y nos ha comunicado personalmente que las pruebas de inmunidad cruzada permiten diferenciarlo del virus de Nigg.

Como ya dijimos los virus de naturaleza corpuscular tienen relaciones antigénicas importantes entre sí y con algunos virus patógenos para el hombre.

En efecto, la fijación del complemento revela pocas diferencias entre los virus de psitacosis, ornitosis, virus de Eaton (S. F.), meningoneumonitis, virus de Nigg, virus de Baker, virus «X» y linfogranuloma venéreo, por medio de los sueros específicos de cada uno de ellos; igual analogía parece demostrarse cuando se emplea sueros de enfermos de tracoma o de inclusión conjuntivitis (^{247, 254, 255}).

Las pruebas de alergia también confirman la analogía antigénica de estos virus.

En cuanto a la inmunidad cruzada ésta ha sido estudiada entre los virus de ornitosis, psitacosis, neumonitis de Eaton (S. F.) y meningoneumonitis (este último no patógeno para el hombre), y se ha comprobado también una relación antigénica. El que más parece diferenciarse es el virus aislado en el hombre por Eaton (cepa S. F.) (²⁵³), que nunca dió inmunidad a la inoculación intracerebral de cualquiera de los otros virus del grupo, pero sí, frente a sí mismo (²⁵⁶) los virus de ornitosis y de meningoneumonitis dieron una sólida inmunidad frente a todos los virus del grupo, mientras el de

psitacosis dió una gran resistencia para la cepa homóloga y para el virus de Eaton, pero no para los virus de meningoneumonitis y ornitosis.

Es menester señalar que las cepas conocidas con los nombres de « ornitosis », « psitacosis » y « neumonitis de Eaton » se diferencian solamente por algunas propiedades y son en realidad distintas cepas de un mismo virus.

En el estudio comparado de los virus corpusculares tiene mucha importancia el análisis de las propiedades patógenas pues, contrariamente a las antigénicas examinadas poco antes, revela diferencias de interés diagnóstico y taxonómico.

Esas propiedades están descritas en el cuadro siguiente:

VIRUS NO CORPUSCULARES. — 1º) *Influenza del cerdo*. — Este virus fué aislado por Shope (²⁵⁷), quien mostró el sinergismo existente entre el virus y una bacteria hemofílica.

El virus inoculado al cerdo por sí solo no produce más que una discreta reacción febril y estado catarral de las vías respiratorias superiores, pero si se asocia con la bacteria (*Hemophilus influenza suis*) da una enfermedad similar a la encontrada en la naturaleza con atelectasia y consolidación pulmonar.

El virus, sin necesidad de asociación bacteriana es patógeno para el hurón y para el ratón (²⁵⁸).

Los anticuerpos que se producen en el hurón o en el cerdo después de la inoculación del virus solo, neutralizan el efecto de la inoculación del virus asociado a la bacteria (²⁵⁹).

La relación antigénica con el virus A de la influenza humana ha sido establecida por la prueba de inmunidad cruzada, por la neutralización *in vitro* y por la reacción de fijación de complemento (^{53, 68, 75, 260, 261}).

2º) *Virus productores de neumonía*. — a) Dochez y colaboradores descubrieron en 1937 (²⁵⁰), mientras trataban de aislar el agente productor del resfrío común, un virus patógeno para los ratones, que produce en estos animales lesiones pulmonares semejantes a las de la influenza (de color algo más grisáceo) y caracterizadas microscópicamente por infiltración monocitaria del tejido intersticial y grados variables de hemorragia y edema; b) al año siguiente Gordon, Freeman y Clampit (²⁴⁰) aislaron un virus muy similar; c) y en 1940 Horsfall y Hahn (²⁴⁹) obtuvieron un tercer virus (cepa PVM) por inoculación de pulmones de ratones normales a otros ratones normales por vía intranasal. Esos tres virus son similares (²⁴⁴) y tal vez sean muy semejantes en sus propiedades a algunos de los

ACCIÓN PATÓGENA EN MAMÍFEROS

	Virus	Origen	Cuerpos elem.	Ratones			Rata	Cricetos		Cobayos	
				i. n.	i. c.	i. p.	i. n.	i. n.	i. c.	i. c.	i. p.
Patógenos para el hom- bre	Ornitosis	Paloma	+	+	+	±p	+	+			
	Psitacosis	Cotorra	+	+	+	+p	+	+	±	±	0
	Neumonitis de Eaton (S. F.)	Humano	+	+	+p	Onp	+	+	+	±	±
	Linfogranuloma venéreo ..	Humano	+	+	+p	Onp	+	±	±		0
No patógenos para el hombre	Meningoneumonitis (Francis)	Hurón	+	+	+	±	+	+	+	±	±
	Virus Nigg (neumonitis de ratones)	Ratón	+	+	0	Onp	+	+			0

ACCIÓN PATÓGENA EN AVES

	Virus	Origen	Palomas			Cotorras				Ricebirds		
			i. m.	i. c.	port.	i. m.	oral	exp.	port.	i. m.	oral	port.
Patógenos para el hom- bre	Ornitosis	Paloma	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Meyer-Eddie (ornitosis)	Pollo	+	+		+				+	+	+
	Psitacosis	Cotorra		±	+	±	±	±	+	+	+	+
	Neumonitis de Eaton (S. F.)	Humano		±	±	±			±	±		0
	Linfogranuloma venéreo	Humano	0	0						0		0
No patógenos para el hombre	Meningoneumonitis (Francis)	Hurón		+	+	+			+	+		
	Virus Nigg (neumonitis de ratones)	Ratón							0	0		0

port. p. = portador.

np = no portador.

exp. = exposición al contagio.

i. n. = intranasal.

i. c. = intracerebral.

i. m. = intramuscular.

i. p. = intraperitoneal.

Nota. — Este cuadro pertenece al trabajo de BECK, D.; EATON, M. D., y O'DONNELL, R. (ligeramente modificado)—*J. Exp. Med.*, 1944, 79, 65.

virus a los que se ha atribuído la producción en la especie humana de «neumonías atípicas de etiología desconocida» ⁽²⁵²⁾; d) un virus parecido al de Horsfall y Hahn ha sido aislado también por Pearson y Eaton en el ericeto ⁽²⁵¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. KOROVIN, A. A. — *Klin. Meditsina*, 1941, **19**, 69 (ab. *J. A. M. A.*, 1941, **117**, 2014).
2. SNOW, CASASSA, C. S. B. — *J. A. M. A.*, 1937, **109**, 1886.
3. GOODPASTURE, E. W. — *J. A. M. A.*, 1919, **72**, 724.
4. MCCALLUM, N. G. — *A text book of Pathology*. W. S. Saunders and Co., 1941, pág. 773.
5. SMITH, W.; ANDREWES, C. H.; LAIDLAW, P. — *Lancet*, 1933, **2**, 66.
6. FRANCIS, T. JR. — *Science*, 1940, **92**, 405.
7. MAGILL, T. P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **45**, 162.
8. SMITH, W.; STUART-HARRIS, C. H. — *Lancet*, 1940, **2**, 413.
9. SMORODINTSEFF, A.; TUSHINSKY, M. D.; DROBYSHEBSKAYA, A. F.; KOROVIN, A. A.; OSETROFF, A. J. — *Amer. J. Med.*, 1937, **194**, 149, citado por Horsfall ⁽¹⁰⁵⁾.
10. HENLE, W.; HENLE, H.; STOKES, J. — *J. Imm.*, 1943, **46**, 163.
11. FRANCIS, T.; PEARSON, E. E.; SALK, V. E.; BROWN, P. N. — 72ª reunión de la Am. Pub. Health Assoc. (Transmitido verbalmente por el Dr. A. SORDELLI).
12. FRANCIS, T.; MAGILL, T. P.; RICKARD, E. B.; BECK, D. — *Am. J. of Public Health*, 1937, **27**, 1141.
13. CHAMBERS, L.; HENLE, W.; LAUFFER, M.; ANDERSON, T. — *J. Exp. Med.*, 1943, **77**, 265.
14. ELFORD, W. J.; ANDREWES, C. W.; TANG, F. F. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1936, **17**, 51.
15. FRIEDEWALD, W. F.; PICKELS, E. G. G. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1943, **52**, 261.
16. EATON, M. — *J. Immun.*, 1940, **39**, 43.
17. FRANCIS, T. — *Science*, 1943, **80**, 457.
18. DUJARRIC DE LA RIVIERE, R. — *Bull. Acad. Med. París*, 1937, **117**, 183.
19. FRANCIS, T.; MAGILL, T. P. — *Science*, 1935, **82**, 353.
20. FRANCIS, T. — *Am. J. Pub. Health*, 1937, **27**, 211.
21. SMITH, W. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1935, **16**, 508.
22. BURNET, F. M. — *Med. J. Aust.*, 1935, **2**, 687.
23. BURNET, F. M. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1940, **21**, 147.
24. TAYLOR, R. M.; CHIALVO, R. J. — *Rev. Inst. Bact. « Dr. Carlos G. Malbrán »*, 1943, **11**, 446.
- 24 bis. — WELLS, W. F.; BROWN, H. W. — *Amer. J. Hyg.*, 1936, **24**, 407.
25. SALK, J. E.; LAVIN, G. I.; FRANCIS, T. — *J. Exp. Med.*, 1940, **72**, 728.
26. ROBERTSON, D. H.; LOOSLI, C. G.; PUCK, T. T.; BIGG, E.; MILLER, B. F. — *Science*, 1941, **95**, 612.
27. PARODI, A. S.; CHIALVO, R. J.; TAYLOR, R. M. — *Rev. Inst. Bact. « Dr. Carlos G. Malbrán »*, 1943, **11**, 268.

28. HIRST, G. K.; RICKARD, E. R.; WHITMAN, L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **50**, 129.
29. CHAMBERS, L. A.; HENLE, W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1941, **48**, 481.
30. SCHAEFFER, M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1943, **51**, 32.
31. HIRST, G. K. — *J. Exp. Med.*, 1942, **75**, 49.
32. HIRST, G. K. — *Science*, 1941, **94**, 22.
33. PARODI, A. S. — Datos no publicados.
34. McCLELLAND, L.; HARE, R. — *Canad. Pub. Health J.*, octubre de 1941, pág. 530.
35. HIRST, G. K. — *J. Exp. Med.*, 1942, **76**, 195.
36. PARODI, A. S.; LAJMANOVICH, S.; MITTELMAN, N. — En prensa.
37. HIRST, G. K. — *J. Exp. Med.*, 1943, **78**, 99.
38. FRANCIS, T. JR.; MAGILL, T. P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, **36**, 132.
39. FRANCIS, T. JR.; MAGILL, T. P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, **36**, 134.
40. ANDREWES, C. H.; LAIDLAW, P.; SMITH, W. — *Lancet*, 1934, **2**, 859.
41. FRANCIS, T. — *Science*, 1934, **80**, 547.
42. TAYLOR, R. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **43**, 542.
43. TAYLOR, R. M.; DREGUSS, M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **43**, 100.
44. TAYLOR, R. M.; PARODI, A. S. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **49**, 105.
45. BURNET, F. M. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1940, **21**, 147.
46. HIRST, G. K. — *Science*, 1941, **94**, 22.
48. FRANCIS, T. JR.; MAGILL, T. P. — *J. Exp. Med.*, 1935, **62**, 505.
49. FRANCIS, T. JR.; MAGILL, T. P. — *J. Exp. Med.*, 1936, **63**, 655.
50. RICKARD, E. R.; LENNETTE, E.; HORSFALL, F. — *Pub. Health Report*, 1940, **55**, 2146.
51. SMITH, W. — *Lancet*, 1936, **2**, 1256.
52. HOYLE, L.; FAIRBROTHER, R. W. — *Brit. Med. J.*, 1937, **1**, 655.
53. FAIRBROTHER, R. W.; HOYLE, L. — *J. Path. Bact.*, 1937, **44**, 213.
54. NIGG, C.; CROWLEY, J. H.; WILSON, D. E. — *J. Immunol.*, 1941, **42**, 51.
55. SORDELLI, A.; TAYLOR, R. M.; PARODI, A. S. — *Rev. Inst. Bact.*, 1941, **10**, 265.
56. STUART-HARRIS, C. H.; ANDREWES, C. H.; SMITH, W. — *Med. Res. Council Rep. Series N° 228*, His Majesty's Stationery Office, 1938.
57. STUART-HARRIS, C. H.; SMITH, W.; ANDREWES, C. H. — *Lancet*, 1940, **1**, 205.
58. FRANCIS, T. JR.; STUART-HARRIS, C. H. — *J. Exp. Med.*, 1938, **68**, 789.
59. NELSON, A. A.; OLIPHANT, J. W. — *Pub. Health Rep.*, 1939, **54**, 2044.
60. STRAUB, N. — *J. Path. and Bact.*, 1937, **45**, 75.
61. STRAUB, N. — *J. Path. and Bact.*, 1940, **50**, 31.
62. SMITH, W.; ANDREWES, C. H.; STUART-HARRIS, C. H. — *Med. Res. Council Spec. Rev. Serv.*, 1938, **228**, 141.
63. HORSFALL, F. L.; HAHN, R. G.; RICKARD, E. R. — *J. Clin. Invest.*, 1940, **19**, 379.
64. TAYLOR, R. M.; DREGUSS, M. — *J. Inf. Dis.*, 1941, **68**, 79.
65. BODILY, H. L.; EATON, M. D. — *J. Immunol.*, 1942, **45**, 193.
66. RICKARD, E. R.; LENNETTE, E. H.; HORSFALL, E. L. — *Pub. Health Rep.*, 1940, **55**, 2146.
67. RICKARD, E. R.; HORSFALL, E. L.; HIRST, G. K.; LENNETTE, E. H. — *Pub. Health Report*, 1941, **56**, 1819.

68. FRANCIS, T. JR. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934-35, **32**, 1172.
69. ANDREWES, C. H.; LAIDLAW, P. P.; SMITH, W. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1935, **16**, 566.
70. SMITH, W.; ANDREWES, C. H.; LAIDLAW, P. P. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1935, **16**, 291.
71. ANDREWES, C. H.; SMITH, W. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1937, **18**, 43.
72. RICKARD, E. R.; FRANCIS, D. — *J. Exp. Med.*, 1938, **67**, 953.
73. EATON, M. D.; BECK, M. D. — *J. Immunol.*, 1940, **39**, 57.
74. EATON, M. D.; PEARSON, H. E. — *J. Exp. Med.*, 1940, **72**, 635.
75. FRANCIS, T. JR.; MAGILL, T. P. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1938, **19**, 284.
76. OAKLEY, C. L.; WARRACK, G. H. — *J. Path. and Bact.*, 1940, **50**, 37.
77. PARODI, A. S.; PENNIMPEDE, F. C.; VILCHES, A. M. — En prensa.
78. LAIDLAW, P. P.; SMITH, W.; ANDREWES, C. H.; DUNKIN, A. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1935, **16**, 275.
79. HARE, R. — *J. Path. Bact.*, 1939, **49**, 411.
80. STOCKES, J.; SHAW, D. R. — *Am. J. Dis. Child.*, 1939, **58**, 653.
81. SMORODINTSEFF, A. — *Third Int'l Cong. Microbiol.*, 375.
82. TAYLOR, R. M. — *J. Immunol.*, 1941, **41**, 453.
83. TAYLOR, R. M. — *J. Exp. Med.*, 1941, **73**, 43.
84. TAYLOR, R. M., y col. — Sección Virus del Inst. Bacteriológico « Dr. Carlos G. Malbrán » (no publicado).
85. FRANCIS, T. JR. — *Science*, 1940, **91**, 198.
86. BURNET, F. M.; LUSCH, D.; JACKSON, A. V. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1939, **20**, 377.
87. FRANCIS, T. JR.; PEARSON, H. E.; SULLIVAN, E. R.; BROWN, T. M. — *Am. J. Hyg.*, 1943, **37**, 294.
88. FRIEDEWALD, W. F. — *J. Exp. Med.*, 1943, **78**, 347.
89. STOCKES, J.; MCGUINNESS, A. C.; LANGNER, P. H.; SHAW, D. H. — *Am. J. Med.*, 1937, **194**, 757.
90. FRANCIS, T. JR.; MAGILL, T. P. — *J. Exp. Med.*, 1937, **65**, 251.
91. TAYLOR, R. M.; DREGUSS, M. — *Am. J. Hyg.*, 1940, **31**, 31.
92. HORSFALL, F. L.; LENNETTE, E. H. — *J. Exp. Med.*, 1940, **72**, 247.
93. HORSFALL, F. L.; LENNETTE, E. H.; RICKARD, E. R. — *J. Exp. Med.*, 1941, **73**, 335.
94. HORSFALL, F. L.; LENNETTE, E. H.; RICKARD, E. R.; HIRST, G. K. — *Pub. Health Rep.*, 1941, **56**, 1863.
95. BROWN, J. W.; EATON, M. D.; MEIKLEJOHN, G.; LAGEN, J.; KERR, W. J. — *J. Clin. Invest.*, 1941, **20**, 663.
96. EATON, M. D.; MARTIN, W. P. — *Pub. Health Rep.*, 1942, **57**, 445.
97. MORRISON, A. P.; SHAW, D. R.; KENNEY, A. S.; STOCKES, J. — *Am. J. Med. Sci.*, 1939, **197**, 253.
98. SIEGEL, M.; MUCKENFUSS, R. S.; SCHAEFFER, M.; WILCOX, H. L.; LEIDER, A. G. — *Am. J. Hyg.*, 1942, **35**, 55 y 186.
99. PARODI, A. S.; CHIALVO, R. J.; TAYLOR, R. M. — *Rev. Inst. Bact.* « Dr. Carlos G. Malbrán », 1943, **11**, 268.
100. HIRST, G. K.; RICKARD, E. R.; WHITMAN, L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **50**, 129.
101. STOCKES, J.; HENLE, W. — *J. A. M. A.*, 1942, **120**, 16.
102. BURNET, F. M. — *Biological Aspects of infectious disease*, 1940, pág. 252.
103. LENNETTE, E. H.; RICKARD, E. R.; HIRST, G. K.; HORSFALL, F. L. — *Pub. Health Rep.*, 1941, **56**, 1777.

104. MOTE, J. R. — *Virus and Rickettsial Diseases* Harvard University Press, 1940, pág. 429.
105. HORSFALL, F. L. — *J. A. M. A.*, 1942, **120**, 284.
106. FRANCIS, T. JR. — *J. A. M. A.*, 1943, **122**, 5.
107. ANDREWES, C. H.; GLOVER, R. E. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1941, **22**, 91.
108. EDWARD, D. G. F.; ELFord, W. J.; LAIDLAW, P. P. — *J. Hyg.*, 1943, **43**, 1.
109. LOOSLI, C. G.; ROBERTSON, O. H.; PUCK, T. T. — *J. Inf. Dis.*, 1943, **72**, 143.
110. WELLS, W. F. — *Am. J. Hyg.*, 1934, **20**, 611.
111. WELLS, W. F. — *The Modern Hospital*, 1938, **51**, 1.
112. LOOSLI, C. G.; LEMON, H. M.; ROBERTSON, O. H.; APPEL, E. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1943, **53**, 205.
113. WELLS, W. F.; STONE, W. R. — *Am. J. Hyg.*, 1934, **20**, 619.
114. WELLS, W. F.; HENLE, W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **48**, 298.
115. ROOKS, R. — *Am. J. Hyg.*, 1939, **30**, 7.
116. EATON, M. D. — *J. Bact.*, 1940, **39**, 229.
117. WELLS, W. F.; LURIE, M. B. — *Am. J. Hyg.*, 1941, **34**, 21.
118. DRINKER, C. K. — *Virus and rickettsial diseases*. Harvard University Press, 1940, pág. 402.
119. FRANCIS, T. JR.; HARVEY. — *Lectures Series*, 1941-42, **37**, 69 (ab. *Bull. Hyg.*, 1941, **18**, 701).
120. ANDREWES, C. W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **36**, 1.
121. SHOPE, R. E. — *Science*, 1939, **89**, 441.
122. SHOPE, R. E. — *J. Exp. Med.*, 1941, **74**, 49; 1943, **77**, 111 y 1943, **77**, 127.
123. WELLS, W.; HENLE, W. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **48**, 298.
124. TAYLOR, R. M.; PARODI, A. S.; FERNÁNDEZ, R. B.; CHIALVO, R. J. — *Rev. Inst. Bact.*, 1942, **11**, 44.
125. VILCHES, A. M.; AGUINAGA, F. E.; PARODI, A. S.; CHIALVO, R. J. — *Rev. Inst. Bact.* « *Dr. Carlos G. Malbrán* », 1943, **12**, 6.
126. VILCHES, A. M.; PARODI, A. S.; CHIALVO, R. J.; ANTELO, J. M. — *Rev. Inst. Bact.* « *Dr. Carlos G. Malbrán* », 1943, **12**, 15.
127. Sección Virus del Instituto Bacteriológico « *Dr. Carlos G. Malbrán* », datos no publicados.
128. MORANGE. — « *De la psittacose ou infection spéciales déterminée par des perruches* ». These de Paris, 1895. - Citado por VAN ROOYEN, C. E., y RHODES, A. J. « *Virus Diseases of Man* ». *Oxford Univ. Press*, 1940.
129. LOZAGA, N. S.; AVERBACH, S. — *Rev. Inst. Bact.* « *Dr. Carlos G. Malbrán* », en prensa.
130. HORDER, T.; GOW, A. E. — *Lancet*, 1930, **1**, 442. (Enfermedades infecciosas, Primera ed. española, Barcelona, 1942, **2**, 1151).
131. HEGLER, C. — En el Tratado de Medicina Interna de von BERGMANN, G., y STAHELIN, R.
132. BOZZOLA, J. A.; LEOZ, F.; TUÑÓN, E. F.; VIACAVA, J.; VIGGIANO, S. — *La Semana Médica*, 1937, **1**, 345.
133. BOZZOLA, J. A. — *La Semana Médica*, 1937, **1**, 929.
134. VILCHES, A. M.; AVERBACH, S. — *Rev. Inst. Bact.* « *Dr. Carlos G. Malbrán* », en prensa.
135. LILLIE, R. D. — *Pub. Health Rep.*, 1930, **45**, 773.
136. COLES, A. C. — *Lancet*, 1930, **1**, 1011.
137. LEVINTHAL, W. — *Klin. Wschr.*, 1930, **9**, 645. (citado por VAN ROOYEN, C. E., y RHODES, A. J.).

138. BEDSON, S. P.; WESTERN, G. T.; SIMPSON, S. L. — *Lancet*, 1930, **1**, 235.
139. LAZARUS, A. S.; MEYER, K. F.; EDDIE, B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.*, 1937, **36**, 437.
140. LAZARUS, A. S.; MEYER, K. F. — *J. Bact.*, 1939, **38**, 153.
141. GORDON, M. H. — *Lancet*, 1930, **1**, 1174.
142. BEDSON, S. P. — *Rep. Health Med. Subj.* 1930, London, N° 61, pág. 59 (citado por VAN ROOYEN, C. E., y RHODES, A. J.).
143. LEVINTHAL, W. — *Med. Welt.*, 1930, **4**, 588.
144. AMSTRONG, C.; MCCOY, G. W.; BRANHAN, S. E. — *Pub. Health Rep.*, 1930, **45**, 725.
145. BEDSON, S. P.; BLAND, J. O. W. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1932, **13**, 46.
146. BEDSON, S. P.; BLAND, J. O. W. — *Brit. J. Path.*, 1934, **15**, 243.
147. BLAND, J. O. W.; CANTI, R. G. — *J. Path. and Bact.*, 1935, **40**, 231.
148. YANAMURA, H. Y.; MEYER, K. F. — *J. Inf. Dis.*, 1941, **68**, 1.
149. BURNET, F. M.; ROUNTREE, P. M. — *J. Path. and Bact.*, 1935, **40**, 471.
150. LAZARUS, A. S.; MEYER, K. F. — *J. Bact.*, 1939, **38**, 121.
151. BURNET, F. M.; FOELY, M. — *J. Exp. Biol. and Med. Sci.*, 1941, **19**, 235.
152. GORDON, M. H. — *Lancet*, 1930, **1**, 1174.
153. HORNUS, G. J. P. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1940, **64**, 97.
154. RUDD, G. V.; BURNET, F. M. — *Austr. J. Exp. Biol. and Med., Sci.*, 1930, **19**, 33.
155. RIVERS, T. M.; BERRY, G. P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1932, **29**, 942.
156. SORDELLI, A.; ZUCCARINI, J. A. — *Rev. Inst. Bact. D. N. H.*, 1939, **9**, 99.
157. EATON, M. D.; BECK, D.; PEARSON, H. E. — *J. Exp. Med.*, 1941, **73**, 641.
158. MEYER, K. F.; EDDIE, B.; YANAMURA, H. Y. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **49**, 609.
159. PINKERTON, H.; MORAGUES, V. — *J. Exp. Med.*, 1942, **75**, 575.
160. MEYER, K. F. — *Medicine*, 1942, **21**, 175.
161. SMADEL, J. E.; WALL, M. J.; GREGG, A. — *J. Exp. Med.*, 1943, **78**, 189.
162. CHIALVO, R. J.; PARODI, A. S. — *Rev. Inst. Bact. «Dr. Carlos G. Malbrán»*, 1943, **11**, 455.
163. SMADEL, J. E. — *J. Clin. Invest.*, 1943, **22**, 57.
164. LEVINE, S.; HODER, E.; BULLOWA, J. G. M. — *J. Immunol.*, 1943, **46**, 183.
165. Datos no publicados.
166. LILLE, R. D. — *Nat. Inst. Health Bull.*, 1933, **161**, 1 (citados por VAN ROOYEN, C. E., and RHODES, A. J. «Virus Diseases of Man» Oxford Med. Pub., 1940, pág. 581).
167. SPRUNT, D. H.; BERRY, G. P. — *J. Inf. Diseases.*, 1936, **58**, 129.
168. POLAYES, S. A.; LEDERER, M. — *Arch. Int. Med.*, 1932, **49**, 253.
169. WENCKEBACH, G. H. — *Med. Klinik.*, 1936, **32**, 1594.
170. BEDSON, S. P. — *Lancet*, 1935, **2**, 1277.
171. PYE-SMITH, E. J.; GUEST, D.; BEDSON, S. P. — *Brit. Med. J.*, 1933, **2**, 914.
172. BEDSON, S. P. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1933, **14**, 162.
173. RIVERS, T. M.; BERRY, P. — *J. Exp. Med.*, 1931, **54**, 105.
174. RIVERS, T. M.; SCHWENTKER, F. F. — *J. Exp. Med.*, 1934, **60**, 211.
175. YANAMURA, H. Y.; MEYER, K. F. — *J. Immunol.*, 1942, **44**, 195.
176. MEYER, K. F.; EDDIE, B.; YANAMURA, H. Y. — *J. Immunol.*, 1942, **44**, 211.
177. BEDSON, S. P. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1936, **17**, 109.
178. BEDSON, S. P. — *Lancet*, 1937, **2**, 1477.
179. BARROS, E. — *Rev. de la Asoc. Med. Arg.*, 1930, **43**, 289.

180. BARROS, E. — « La psitacosis durante el decenio 1929-1939 ». Buenos Aires. G. Buffarini.
181. ZUCCARINI, J. A.; MOLINELLI, E. — *La Semana Médica*, 1939, **46**, 1204.
182. LOIZAGA, N. S. — *El Hornreo*, 1942, **8**, 232.
183. BOZZOLA, J. A.; LEOZ, F.; TUÑÓN, E. F.; VIACAVA, J.; VIGGIANO, S. — *La Semana Médica*, 1937, **1**, 345.
184. BOZZOLA, J. A. — *La Semana Médica*, 1937, **1**, 929.
185. BURNET, F. M. — *Med. J. Austr.*, 1939, **1**, 545.
186. MEYER, K. F.; EDDIE, B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933, **30**, 484.
187. MEYER, K. F.; EDDIE, B.; STEVENS, I. M. — *Am. J. Pub. Health*, 1935, **25**, 571.
188. MEYER, K. F.; EDDIE, B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1934, **31**, 917.
189. BURNET, F. M. — *J. Hyg.*, 1935, **35**, 412.
190. BURNET, F. M. — *Med. J. Austr.*, 1934, **2**, 743.
191. PACHECO, G.; BIER, O. — *C. R. Soc. Biol. París*, 1930, **105**, 109.
192. MEYER, K. F.; EDDIE, B. — *J. Infect. Dis.*, 1939, **65**, 234.
193. ARMSTRONG, C. — *U. S. Pub. Health Rep.*, 1930, **45**, 2013.
194. PIÑERO GARCÍA, P. P. — *Prensa Médica Argentina*, 1940, **27**, 2463, 2514.
195. MEYER, K. F.; EDDIE, B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933, **30**, 481.
196. BEDSON, S. P. — *Lancet*, 1940, **2**, 577.
197. PINKERTON, H.; SWANK, R. L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, **45**, 704.
198. MEYER, K. F.; EDDIE, B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **49**, 522.
199. BEDSON, S. P.; WESTERN, G. T. — *Brit. Med. J.*, 1930, **1**, 882.
200. VAN ROOYEN, C. E.; RHODES, A. J. — « Virus Diseases of Man ». *Oxford Univ. Press.*, 1940, pág. 575.
201. EDDIE, B.; FRANCIS, T. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **50**, 291.
202. ANDREWES, C. H.; MILLS, K. C. — *Lancet*, 1943, **1**, 292.
203. MC COY, G. W. — *U. S. Pub. Health Rep.*, 1930, **45**, 843.
204. DERRICK, E. H. — *Med. J. Austr.*, 1937, **2**, 281.
205. BURNET, F. M.; FREEMAN, M. — *Med. J. Austr.*, 1937, **2**, 299.
206. DAVIS, G. E.; COX, H. — *Pub. Health Rep.*, 1938, **53**, 2259.
207. DERRICK, E. H. — *Med. J. Austr.*, 1939, **1**, 14.
208. PHILIP, C. B. — *Am. J. Hyg.*, 1043, **37**, 301.
209. ZEMPS, F. E. — *J. A. M. A.*, 1943, **121**, 828.
210. DYER, R. E. — *Pub. Health Rep.*, 1938, **53**, 2277.
211. HERSDORFER, M. B.; DUFFALO, J. A. — *J. A. M. A.*, 1941, **116**, 1901.
212. GALLAGHER, J. R. — *Yale J. Biol. and Med.*, 1934, **7**, 23. (Citado por CAMPBELL y colaboradores).
213. VAN RAVENSWAY, A. C.; ERICKSON, G. C.; REH, E. P.; SIEKIERSKY, J. M.; POTTASH, R. A.; GUMBINER, B. — *J. A. M. A.*, 1944, **124**, 1.
214. CAMPBELL, T. A.; STRONG, P. S.; GRIER, G. S.; LUTZ, T. J. — *J. A. M. A.*, 1943, **122**, 723.
215. REIMANN, H. A.; HAVENS, W. P. — *Arch. Int. Med.*, 1940, **65**, 138
216. SMILEY, D. F.; SHOWACRE, E. C.; LEE, W. C.; FERRIS, E. W. — *J. A. M. A.*, 1939, **112**, 1901.
217. SCADDING, J. G. — *Brit. Med. J.*, 1937, **2**, 956.
218. REIMANN, H. A. — *J. A. M. A.*, 1938, **111**, 2377.
219. TURNER, J. C. — *Nature*, 1943, **151**, 419.

220. TURNER, J. C.; NISNEWITZ, S.; JACKSON, E. B.; BERNEY, R. — *Lancet*, 1943, 1, 765.
221. HORSTMANN, D.; TATLOK, H. — *J. A. M. A.*, 1943, 122, 369.
222. MEIKLEJOHN, G. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1943, 54, 181.
223. PETERSON, O. L.; HAM, T. H.; FINLAND, M. — *Science*, 1943, 97, 167.
224. VILCHES, A. M.; PARODI, A. S.; ETCHEVERRY, A. O. — *Rev. Inst. Bact.* « *Dr. Carlos G. Malbrán* » (en prensa).
225. DAMESHEK, W. — *J. A. M. A.*, 1942, 123, 77.
226. SEEDS, A. E.; MAZER, M. L. — *Am. J. Roentgenol.*, 1943, 49, 30 (resumen en *J. A. M. A.*, 1943, 122, 254).
227. FLEISCHER, F.; HAMPTON, A. O.; CASTLEMAN, B. — *Am. J. Roentgenol.*, 1941, 46, 610.
228. SHEPPE, W. M.; OSTERMAN, A. L.; AHROON, C. R.; ZUFLACHT, J. A. — *J. A. M. A.*, 1943, 122, 1245.
229. FLEXNER, M.; GARON, M. L. — *Kentucky Med.*, 1943, 41, 5 (resumen de *J. A. M. A.*, 1943, 121, 1310).
230. KORNBLUM, K.; REIMANN, H. A. — *Am. J. Roentgenol.*, 1940, 44, 333.
231. KNEELAND, Y. R.; SMETANA, H. F. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1940, 67, 229 (citado por BROWN, J. W., en *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943, 36, 385).
232. LANGCOPE, W. T. — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1940, 67, 268 (citado por BROWN, T. W., en *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1943, 36, 385).
233. WEIR, J. M.; HORSFALL, F. L. — *J. Exp. Med.*, 1940, 72, 595.
234. EATON, M. D.; MEIKLEJOHN, G.; VAN HERIK, W.; TALBOT, J. C. — *Science*, 1942, 96, 518.
235. ROSE, H. M.; MALLOY, E. — *Science*, 1943, 98, 112.
236. DINGLE, J. A.; ABERREHETHY, T. J.; BADGER, G. F.; BUDDING, G. H.; FELLER, A. E.; LANGMIR, A. D.; RUEGSEGGER, J. M.; WOOD, W. B. — *War. Med.*, 1943, 3, 223 (resumen en *Bull. Hyg.*, 1943, 18, 616).
237. REIMANN, H. A. — *Bull. N. York Acad. Med.*, 1943, 9, 177.
238. Mc LEOD, C. M. — *M. Clin. North America*, 1943, 27, 670 (citado por VAN RAVENSWAY y colaboradores (loc. cit.)).
239. ADAM, J. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1941, 46, 114.
240. ADAMS, J. M.; GREEN, R. G.; EVANS, C. A.; BEACH, N. — *J. Pediatrics*, 1942, 20, 405. (resumen en *J. A. M. A.*, 1942, 119, 838).
241. BAKER, J. A. — *Science*, 1942, 96, 475.
242. BLAKER, F. G.; HOWARD, M. E.; TATLOK, H. — *Yale J. Biol. and Med.*, 1942, 15, 139 (resumen en el *Biol. Abst.*, 1943, 17, 1035).
243. FRANCIS, T.; MAGILL, T. P. — *J. Exp. Med.*, 1938, 68, 147.
244. NIGG, C. — *Science*, 1943, 95, 49.
245. GOENNERT, R. — *Zentralb. Bakt., I. Abt. Orig.*, 1941, 147, 161 (resumen en *Biol. Abst.*, 1943, 17, 1035).
246. KARR, H. V. — *J. of Inf. Dis.*, 1943, 72, 108.
247. THOMAS, L.; KOLB, E. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, 39, 450.
248. GORDON, F. B.; FREEMAN, G.; CLAMPIT, J. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1938, 39, 450.
249. HORSFALL, F. L.; HAHN, R. G. — *J. Exp. Med.*, 1940, 71, 391.
250. DOCHEZ, A. R.; MILLS, K. C.; MULLIKEN, B. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1937, 36, 683.
251. PEARSON, H. E.; EATON, M. D. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1940, 45, 677.

252. HORSFALL, F. L.; CURNEN, E. C.; MIRICK, G. S.; THOMAS, L.; ZIEGLER, J. E. — *Science*, 1943, **97**, 289.
253. EATON, M. D.; BECK, D.; PEARSON, H. E. — *J. Exp. Med.*, 1941, **73**, 641.
254. RAKE, G.; SCHAFFER, M. F.; THYGESON, P. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **49**, 545.
255. EATON, M. D.; COREY, M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1942, **51**, 165.
256. BUCK, D.; EATON, M. D.; O'DONNELL, J. — *J. Exp. Med.*, 1944, **79**, 65.
257. SHOPE, R. E. — *J. Exp. Med.*, 1931, **54**, 349 y 373.
258. SHOPE, R. E. — *J. Exp. Med.*, 1935, **62**, 561.
259. SHOPE, R. E. — *J. Exp. Med.*, 1937, **66**, 139.
260. FRANCIS, T.; SHOPE, R. E. — *J. Exp. Med.*, 1936, **63**, 645.
261. MAGILL, T. P.; FRANCIS, T. — *Brit. J. Exp. Path.*, 1938, **19**, 273.
262. THOMAS, L.; KOLB, E. M. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1944, **55**, 1.
263. OPPENHEIMER, A. — *J. Pediatric*, 1943, **23**, 534 (resumen en *J. A. M. A.*, 1944, **124**, 466).
264. KRUEGER, A. P. — *J. A. M. A.*, 1944, **124**, 472.
265. DINGLE, J. H.; ABERNEHETHY, T. J.; BADGER, G. F.; BUDDINGH, G. J.; FELLER, A. E.; LANGMUIR, A. D.; RUEGSEGGER, J. M.; WOOD, W. B. — *Am. J. Hyg.*, 1944, **39**, 67.
266. EDWARD, D. G.; LUSH, D.; BOURDILLORS, R. B. — *J. Hyg.*, 1943, **43**, 11.
267. WELLS, W. F. — *J. Ind. Hyg.*, 1935, **17**, 253.
268. WELLS, W. F.; BROWN, H. W. — *Am. J. Hyg.*, 1936, **24**, 407.
269. ROBERTSON, O. H.; BIGG, E.; MILLER, F. B.; BAKER, Z. — *Science*, 1941, **93**, 213.
270. ROBERTSON, O. H.; BIGG, E.; PUCK, T. T.; MILLER, F. B. — *J. Exp. Med.*, 1942, **75**, 593.
271. HARVIS, T. N.; STOKES, J. — *Am. J. Med. Sc.*, 1942, **204**, 430.
272. ROBERTSON, O. H.; BIGG, E.; MILLER, B. F.; BAKER, Z.; PUCK, T. T. — *Trans. Ass. Am. Phys.*, 1941, **41**, 353.
273. KEEFER, CH. S. — *J. A. M. A.*, 1943, **121**, 802.
274. PASCUALINI, R. A.; LASCALEA, M. C. — *Primer Congreso Nacional sobre enfermedades endemo-epidémicas*, pág. 416, 1942.