

Un estudio sobre la etiología de la influenza ocurrida en la Argentina durante 1941

COMPARACION DE LA EPIDEMIOLOGIA DE INFLUENZA A y B

Por

R. M. TAYLOR, A. S. PARODI, R. B. FERNANDEZ y R. J. CHIALVO

En una publicación anterior se dió a conocer el resultado del estudio realizado en el laboratorio con el material obtenido de casos seleccionados de influenza, como así también algunos aspectos epidemiológicos de la enfermedad ocurrida en la Argentina durante 1940 (1). El presente trabajo representa un estudio similar para el año 1941.

En el primer informe se llegó a la conclusión de que el brote epidémico ocurrido en el invierno de 1940, fué debido principalmente al virus A de la influenza (2), mientras que el único tipo de virus conocido hallado durante el año 1941, fué el tipo B (3, 4); como se dará a conocer en el presente trabajo. En consecuencia, las investigaciones efectuadas durante los años 1940 y 1941 dan la oportunidad de comparar ciertos factores epidemiológicos y clínicos de la influenza por virus A y B.

PLAN DE ESTUDIO Y MATERIAL. — Como la experiencia anterior había demostrado las dificultades que se presentaban para obtener material para investigaciones experimentales de la población en general, nos limitamos a estudiar casi exclusivamente las afecciones respiratorias en las Escuelas de Mecánica del Ejército y de la Armada situadas en los alrededores de Buenos Aires. Las investigaciones clínicas y de laboratorio efectuadas durante 1940 también se limitaron a instituciones idénticas o similares. Por lo tanto las poblaciones estudiadas durante estos dos años son comparables. Debe tenerse en cuenta, además, que en ambos años las investigaciones se realizaron en una población de naturaleza especial y limitada en la mayoría de los casos a hombres jóvenes.

Durante el período agudo de la enfermedad, es decir dos o tres días después de iniciarse los síntomas, se recogieron gárgaras y una muestra de sangre, y dos semanas más tarde se obtuvo una segunda muestra de sangre de setenta y seis personas que habían padecido de un ataque presumible de influenza.

La sintomatología, curso y duración de la enfermedad fué registrada en las historias clínicas de manera uniforme. La mayoría de los casos fueron examinados y hecha su historia clínica por uno de los autores (Dr. Fernández).

A fin de poder hacer comparaciones con el año anterior se incluyen además de los obtenidos directamente, otros datos epidemiológicos.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES

La investigación en el laboratorio consistió en la titulación de los sueros para determinar si había reacción de inmunidad contra los virus A o B después de un ataque de influenza, y se hicieron ensayos para identificar el virus en las gárgaras. Para determinar la inmunidad, se emplearon tres procedimientos: a) el método *in vivo*, o ensayo de neutralización en ratón, b) fijación del complemento y c) el método *in vitro*, recientemente hallado, de la aglutinación de glóbulos rojos (⁵).

En nuestro trabajo anterior han sido descriptos los dos primeros métodos (¹). El método *in vitro* está basado en la propiedad particular del virus de la influenza de aglutinar los glóbulos rojos de pollo, y el hecho de que la aglutinación es inhibida por el suero inmune específico. Dado que la reacción es de carácter cuantitativo, puede ser empleada para determinar la cantidad de anticuerpos neutralizantes o inhibitorios contenidos en una cantidad determinada de suero. Se siguió en todos sus detalles la técnica recomendada por el Dr. Hirst (⁵).

Método in vitro; suspensión de virus. — La suspensión de virus consistió en el líquido alantoideo de embriones de pollo infectados con dicho virus. Se inocularon embriones de once días en el saco alantoideo por medio de una aguja Nº 25 (10 × 5/10) haciendo la inoculación en forma inclinada a través de una perforación hecha previamente en el huevo, sobre el embrión, con la piedra de esmeril de un torno dental. Para evitar un aumento de presión dentro del huevo, se hizo un pequeño orificio en la cámara de aire. Luego se inoculó 0.1 c. c. de suspensión de virus conteniendo aproximadamente 100 D. M. M. El orificio por el cual se efectuó la inoculación fué obturado con parafina, y los huevos colocados en la estufa a 37°.

Después de 48 horas de incubación se retiró la cáscara por encima del saco de aire, y con una jeringa de 10 c. c. con aguja Nº 22 (25 × 7/10) se extrae el líquido alantoideo. Si se introduce la aguja rápidamente cerca del lugar

donde la membrana se une con la cáscara, puede obtenerse un promedio de 6 c. c. de líquido alantóideo perfectamente límpido. Si el líquido contenía sangre se colocaba en un tubo aparte, debido a que los glóbulos, si no se separan rápidamente, adsorben el virus.

En el líquido así obtenido fué titulada su propiedad aglutinante y conservado en tubos a una temperatura de -15°C .

Como virus de influenza tipo A se utilizó la cepa N° 7 aislada en la Argentina, y para el tipo B se empleó una cepa local N° 25, o la cepa Lee.

Preparación de los glóbulos rojos de pollos.—Se obtuvo sangre de pollo de un mercado de la vecindad, recogiendo la misma en un frasco con citrato de sodio al 10 % en solución fisiológica. La sangre fué mezclada en la proporción de 10 a 1 a la solución de citrato. Al llegar al laboratorio se pasó por un filtro de gasa para separar los coágulos y se lavó por repetida centrifugación con solución fisiológica. Después del tercer lavado se colocó en un tubo cónico de centrífuga, igual cantidad de glóbulos rojos y solución fisiológica, el cual se centrifugó diez minutos a 900 r.p.m. Los glóbulos sedimentados en esta forma fueron diluidos en proporción de 1 a 49 en solución de cloruro de sodio al 0.85 %. Esta suspensión al 2 % fué empleada para las titulaciones.

Standardización de la suspensión de virus.—La capacidad aglutinante del virus fué determinada haciendo diluciones duplicadas en una serie de tubos de $7 \times 8/10$ cms. dejando en cada uno 1 c. c. de dilución de virus. Las diluciones se hacían entre 1:4 y 1:256. A cada tubo se agregaba 1 c. c. de suspensión de glóbulos rojos, obteniéndose así una suspensión final de 1 %. Se agitaron los tubos inmediatamente y las lecturas se hicieron una hora más tarde.

Al mismo tiempo se preparó una serie de cuatro tubos conteniendo 1 %, 0.75 %, 0.50 % y 0.30 % de suspensión de glóbulos rojos en 2 c. c. de solución fisiológica. Estos también se dejan por espacio de una hora. Las lecturas de las titulaciones de virus se hacen mediante la comparación del color y densidad del líquido sobrenadante con la suspensión standard de glóbulos rojos. La cantidad de sedimentación dependerá de la extensión de la aglutinación, es decir, si la aglutinación ha sido completa, la mayoría de los glóbulos rojos sedimentarán y el líquido sobrenadante quedará casi incoloro. Un tubo cuya sedimentación lo colocaba entre los tubos testigos que contenían 1 % y 0.75 % de suspensión de glóbulos rojos fué considerado +, entre 0.75 % y 0.50 %, ++, entre 0.50 %, y 0.30 % ++++, y el tubo que presentaba mayor sedimentación que el testigo de 0.30 % ++++. Naturalmente, todos los tubos con una densidad igual a la del primer tubo testigo fueron considerados negativos.

1 c. c. de la dilución más alta de virus que produzca una aglutinación de ++ fué considerada como conteniendo una unidad aglutinante.

Se hicieron las lecturas teniendo el soporte con los tubos por delante de una pantalla de vidrio esmerilado, iluminada con una lámpara eléctrica de 75 watt.

Titulación de los sueros.—Se hicieron diluciones duplicadas de los sueros, y a 0.5 c. c. de cada dilución de suero se agregó igual cantidad de suspensión de virus, diluido de tal manera que contenga dos unidades aglutinantes. A la mezcla de suero y virus se añadió 1 c. c. de suspensión al 2 % de glóbulos rojos y se agitaron bien los tubos. Las lecturas fueron hechas después de una

hora a temperatura ambiente. El punto final de la titulación del suero fué considerado como la dilución de suero más alta que inhiba una aglutinación de glóbulos rojos mayor de ++.

EPIDEMIOLOGÍA

Durante el invierno de 1941, en contraste con el de 1940, no hubo una epidemia definida. Esto se observa claramente en las figuras 1, 2 y 3 que representan los casos de influenza habidos por semana

NUMERO DE CASOS DE «GRIPE» EN LA BASE NAVAL DE PUERTO BELGRANO DURANTE JUNIO-OCTUBRE 1940 Y 1941

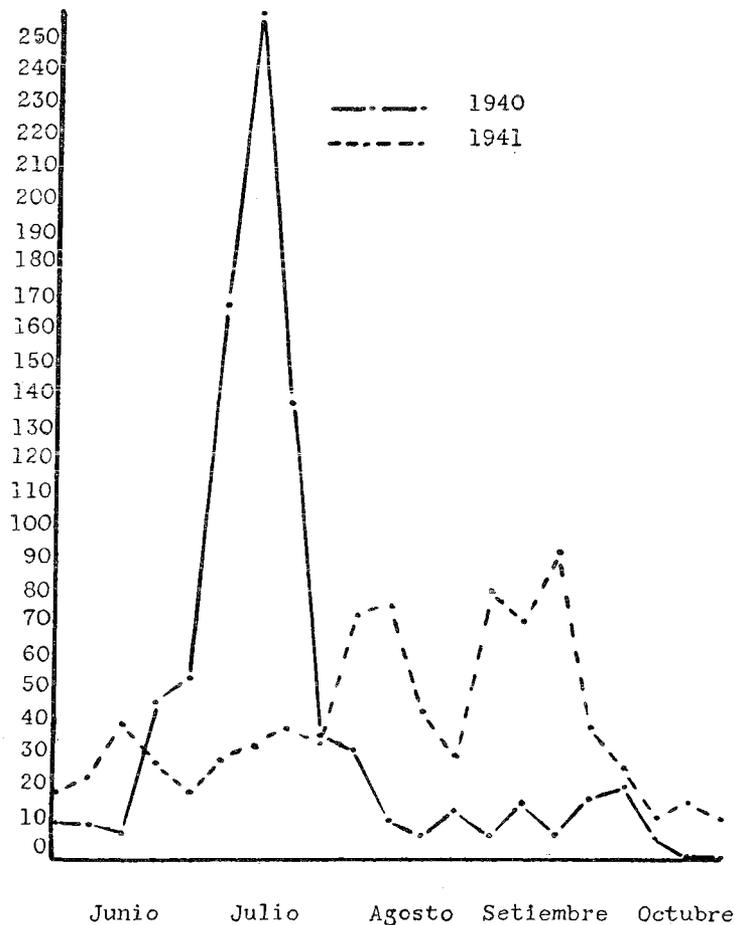


FIG. N° 1.

en el Hospital Naval de Puerto Belgrano, la Escuela de Mecánica de la Armada de Buenos Aires, y en la ciudad de Buenos Aires

durante los mismos períodos de 1940 y 1941. Los datos de la ciudad de Buenos Aires son en su mayoría de casos hospitalizados. También están incluídas las neumonías en todas sus formas y es interesante notar (fig. 3) que durante el año 1940 hubo un brote de neumonía concurrente con el de influenza. En 1941 la influenza (casos hospitalizados) se mantuvo en un mismo nivel a través del invierno y no se manifestó ningún brote neumónico.

NUMERO DE CASOS DE «GRIPE» EN LA ESCUELA DE MECANICA DE LA ARMADA, BUENOS AIRES, DURANTE MAYO-OCTUBRE 1940-1941

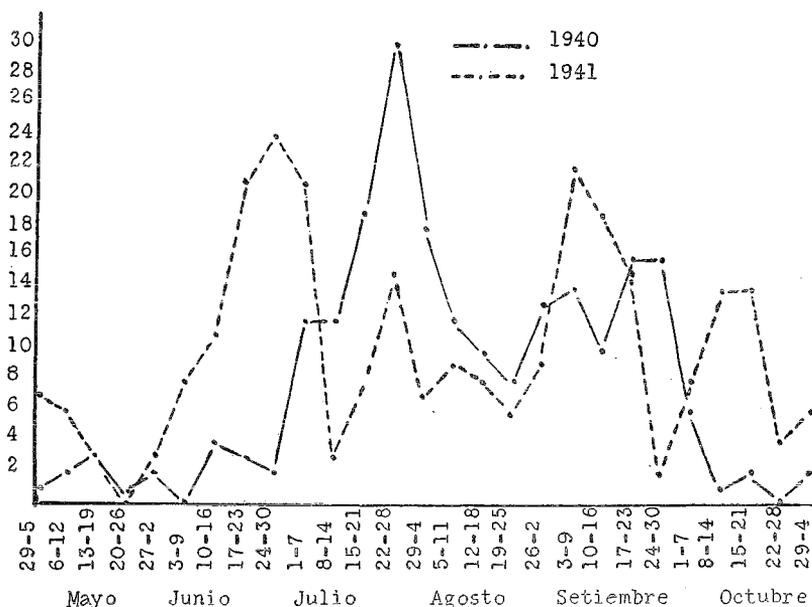


FIG. N° 2.

A pesar de que, según los datos obtenidos, no hubo una epidemia durante el año 1941, se presentaron, no obstante, una cantidad de casos de enfermedades respiratorias estacionales durante los meses de invierno, algunos de los cuales clínicamente semejaban a la influenza.

CLASIFICACIÓN SUEROLÓGICA. — Para el diagnóstico suerológico se emplearon los tres métodos mencionados: *in vivo*, *in vitro* y fijación del complemento. Hubo una sorprendente correlación entre los tres, pero cuando hubo alguna duda en la interpretación de los resultados, se dió preferencia al ya conocido método de neutralización en ratones.

De los setenta y seis casos investigados que se supone sufrían de un ataque de influenza, veintitrés de ellos, o sea el 30 %, manifestaron un aumento de anticuerpos contra el virus de influenza B posteriormente a la enfermedad, mientras que en cincuenta y tres, o sea el 70 % de ellos, no hubo aumento de anticuerpos para los virus A o B. Por lo tanto debe deducirse que el 30 % de los casos eran de influenza B y 70 % de etiología indeterminada. No se halló ningún caso de infección por el virus A de la influenza.

MORBILIDAD DE «GRIPE» Y MORTALIDAD DE NEUMONIA, BUENOS AIRES, -1940-1941

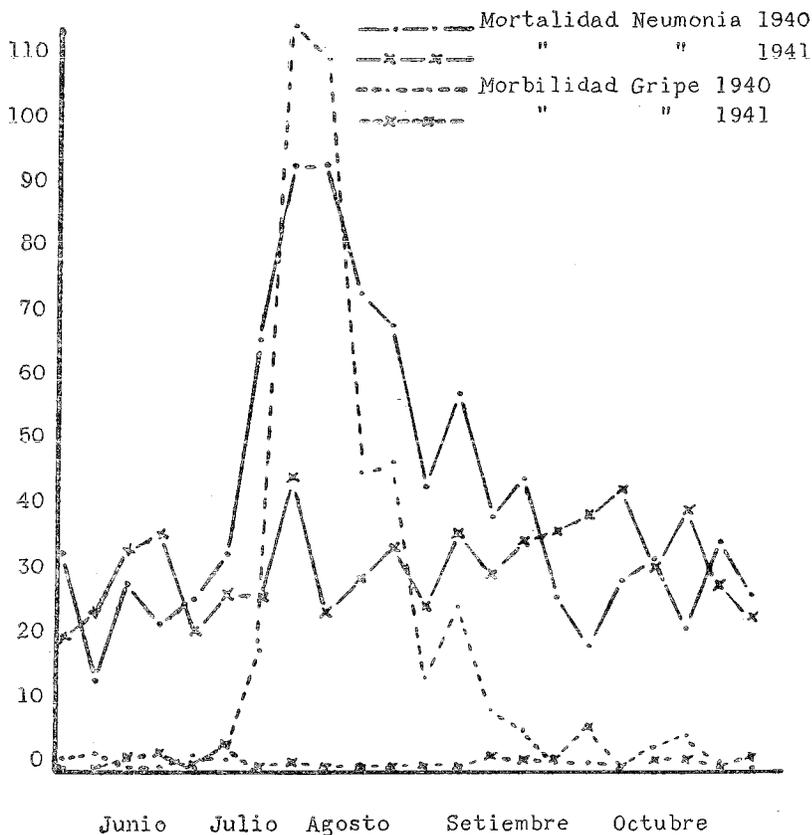


Fig. No 3.

Por otra parte, durante 1940, veintidós de los veintinueve casos investigados fueron diagnosticados suerológicamente como influenza A, cuatro influenza B, uno para ambos virus y dos de etiología indeterminada.

NUMERO DE CASOS DE «GRIPE» EN LA ESCUELA DE MECANICA DE LA ARMADA, BUENOS AIRES, DURANTE 1941 Y NUMERO DE CASOS CLASIFICADOS SUEROLOGICAMENTE

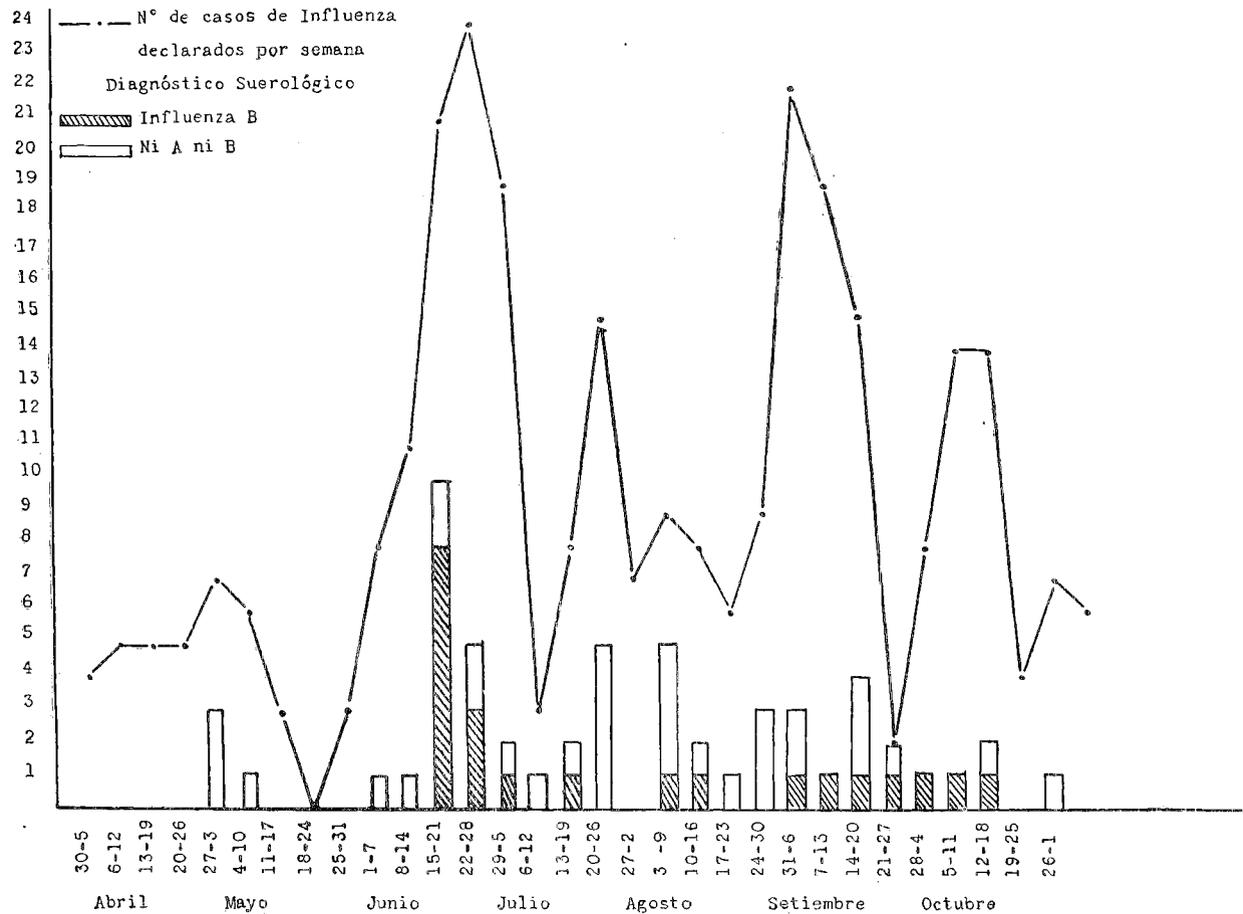


Fig. N° 4.

Es de interés también comparar detalladamente la distribución cronológica de la influenza B con la influenza A ocurrida durante el año anterior. En la Escuela de Mecánica de la Armada, la aparición de enfermedades respiratorias que clínicamente aparentaban ser influenza fueron observados cuidadosamente durante los meses de mayo a octubre de 1941, y se tomaron gárgaras y muestras de sangre de un número representativo de los mismos. El número de residentes en la Escuela abarcaba un término medio de 1.400 personas, una parte de los cuales eran semiestables o por lo menos permanecían allí durante un año o más. Hubo también considerable movimiento en la población ocasionado por la entrada y salida de nuevos destacamentos de estudiantes y otro personal. Aunque no fué posible obtener las fechas de ingreso a la Escuela de todos aquellos que sufrieron un ataque de influenza, pudo obtenerse suficientes datos para comprobar que la serie de brotes en la incidencia de influenza, fueron ocasionados por la entrada de nuevos destacamentos de estudiantes. Por lo tanto parecería que la infección estaba presente en la Escuela, y se manifestaba de vez en cuando con la llegada de nuevo y probablemente menos resistente material humano.

Entre los cincuenta y siete casos de influenza investigados suerológicamente en la Escuela, veintidós de ellos, o sea el 38 % fueron clasificados como influenza B; el resto eran de etiología indeterminada, es decir no produjeron anticuerpos ni al virus de influenza A ni al B. Las infecciones de influenza B estuvieron diseminadas en un período de más de cuatro meses (fig. 4) y según pudo determinarse, se manifestaron principalmente entre el personal recién llegado. Esta distribución de la influenza B sobre un período prolongado presenta un marcado contraste con el carácter agudo de la epidemia de influenza A ocurrida durante 1940 (fig. 5).

IDENTIFICACIÓN DEL VIRUS EN LAS GÁRGARAS. — Las gárgaras de las veintitrés personas que según el diagnóstico suerológico habían tenido influenza B, fueron inoculadas por vía intranasal a ericetos (*Cricetus auratus*) y la reacción de inmunidad de los animales subsiguientemente analizada. Solamente dos de las muestras produjeron un aumento de anticuerpos neutralizantes para el virus B. De la misma manera se inocularon ocho gárgaras a hurones con resultados negativos con excepción de aquellas dos que habían dado resultado positivo cuando se inocularon a los *Cricetus*.

El virus de una de estas gárgaras ha sido ahora adaptado a ratones y es neutralizado por el suero inmune al virus B (Lee). La

cepa es de poca virulencia, y aún después de veinte pasajes en ratones no produce neumonia fatal. La segunda cepa se pasa con éxito en ericeto, pero no se ha podido hasta ahora adaptar al ratón.

INFLUENZA EN POBLACIONES DE DONDE SE TOMARON MUESTRAS,
Y CLASIFICACION SUEROLOGICA SEGUN TIPO DE INFLUENZA
DURANTE 1940

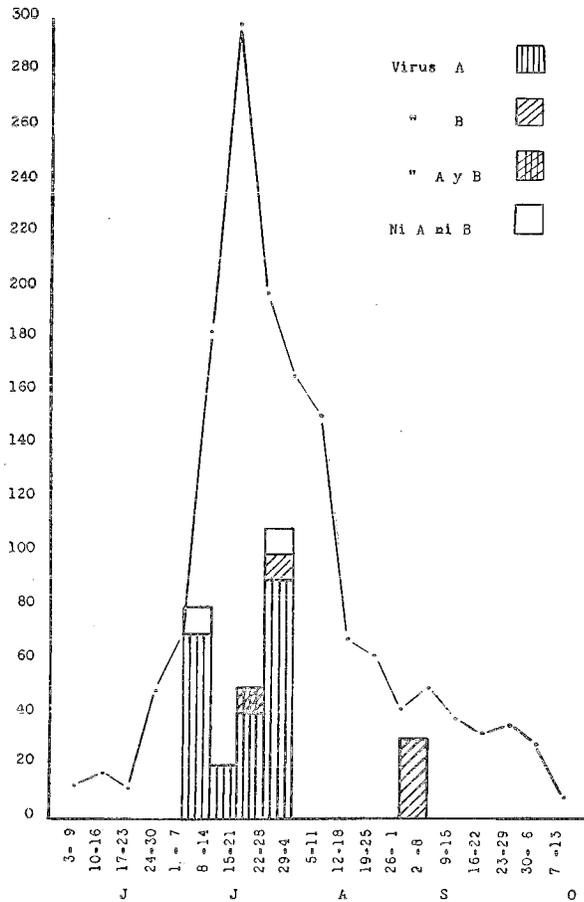


FIG. N° 5.

NOTA: Cada cuadro en las columnas representa un caso de influenza diagnosticado suerológicamente según el tipo de virus.

Ninguna de estas cepas ha producido reacción febril o síntomas definitivos en el hurón, ni tampoco se observaron modificaciones patológicas manifiestas en los pulmones o mucosa nasal en la autopsia.

Nuevamente se encuentra una gran diferencia cuando se compara con el virus de influenza A. De las once gárgaras inoculadas el año 1940 en hurones y cricetos y que correspondían a influenza A, diez de ellas produjeron un aumento de anticuerpos en ambas especies de animales. Además, en las cinco pruebas efectuadas, se pudo adaptar el virus a ratones fácilmente después de un solo pasaje por hurón y criceto.

A pesar de que se han inoculado gárgaras de personas afectadas con influenza de etiología indeterminada en hurones, cricetos y en el hurón salvaje argentino (*Galictis furax*) y efectuado pasajes subsiguientes en ratones, no se ha podido hasta ahora aislar el virus e identificarlo con la enfermedad humana.

SINTOMATOLOGÍA. — De cada caso investigado se hizo un informe de la evolución, así como el tiempo en que se inició la enfermedad y el comienzo y duración de los síntomas comúnmente asociados con las afecciones respiratorias.

Después de haberse hecho la clasificación suerológica, se analizó la frecuencia de cada síntoma, duración de la fiebre y síntomas generales del grupo diagnosticado como influenza B, como así también del grupo indeterminado que por ahora está designado como influenza X. Aunque fué imposible identificar cada caso en particular como perteneciente al grupo B o X, cuando se examinó cada grupo en conjunto, aparecieron ciertas pequeñas diferencias de menor o mayor significado (Tabla 1). En la última columna de la derecha de la tabla está demostrado el valor de P según el test X^2 .

Como podrá verse hubo una tendencia a la mayor duración de la fiebre y de los síntomas nasales tales como irritación y estornudos, así como fotofobia y dolor en los ojos, con más frecuencia en la influenza B que en el grupo X. Por otra parte, fué más frecuente la irritación e inflamación de la garganta en el grupo X. Posiblemente este grupo pueda haber sufrido simplemente infecciones bacterianas, que comúnmente producen síntomas faríngeos, aunque se tuvo la precaución de eliminar para el estudio toda amigdalitis y faringitis no relacionada con la sintomatología de la influenza.

Observaciones similares han sido hechas en 1940 pero por otros observadores. En consecuencia es discutible que se pueda hacer una comparación con los datos obtenidos en 1941. No obstante, la presentamos por el valor que pueda tener. En la tabla 2 se muestra la sintomatología de la influenza A en 1940, y la de la influenza B en 1941. El análisis muestra que la fiebre fué más uniforme, los síntomas generales más persistentes, y sudores, dolores corpora-

TABLA N° 1

Frecuencia de los distintos síntomas entre personas diagnosticadas clínicamente como afectadas de Influenza. Clasificación de acuerdo al diagnóstico serológico en:

a) Influenza B

b) Ni Influenza A ni B (Influenza X)

Año 1941

Número total de casos: 75

Síntomas	(a)		(b)		Valor de P	
	Influenza B		Ni A ni B (Influenza X)			
	N°	%	N°	%		
<i>Temperatura</i>	1 37-37.9	7	30	19	37	P 0.05
	2 38-38.9	7	30	20	38	
	3 39 o más	8	35	13	25	
	4 más de 2 días	13	57	18	35	
<i>Generales</i> ..	5 Calofríos	17	74	37	71	P < 0.01
	6 Sudores	13	57	38	73	
	7 Cefalalgia	19	63	43	83	
	8 Algias	11	48	25	48	
	9 Laxitud	22	96	44	85	
	10 Malestar	19	83	40	77	
	11 Postración	—	—	1	2	
	12 Más de dos días ..	9	39	22	42	
<i>Nariz</i>	13 Irritación	6	26	1	2	P < 0.03
	14 Estornudos	16	70	20	38	P < 0.01
	15 Coriza	21	91	40	77	
<i>Fauces</i>	16 Irritación	4	17	22	42	P 0.05
	17 Inflamación	11	48	44	85	P < 0.01
	18 Laringitis	1	4	2	4	
<i>Ojos</i>	19 Lagrimeo	6	26	14	27	P 0.02
	20 Enrojecimiento	10	43	24	46	
	21 Dolor	17	74	23	44	
	22 Fotofobia	13	57	15	29	
<i>Oídos</i>	23 Dolor	3	13	8	15	P 0.02
	24 Zumbidos	1	4	4	8	
<i>Tórax</i>	25 Tos	22	96	41	79	
	26 Expectorcación	13	57	35	67	
	27 Dolor	3	35	17	33	
	28 Disnea	—	—	1	2	
	Total	23		52		

les, irritación e inflamación de la garganta, lagrimeo e inflamación de los ojos y expectoración se presentaron con mayor frecuencia entre el grupo de los afectados con influenza A. En general la influenza A parece haber sido más severa y muchos de los sínto-

TABLA N° 2

Frecuencia de los distintos síntomas entre personas diagnosticadas serológicamente como afectadas de Influenza A (1940) e Influenza B (1941)

Síntomas	Influenza A		Influenza B		Valor de P	
	N°	%	N°	%		
<i>Temperatura</i>	1 37-37.9	—	7	30	P < 0.01	
	2 38-38.9	16	70	7		30
	3 39 o más	7	30	8		35
	4 más de 2 días	12	52	13		57
<i>Generales...</i>	5 Calofríos	17	74	17	74	P 0.01
	6 Sudores	21	91	13	57	
	7 Cefalalgia	22	96	19	83	
	8 Algias	20	87	11	48	
	9 Laxitud	23	100	22	96	
	10 Malestar	23	100	19	83	
	11 Postración	4	17	—	—	
	12 Más de 2 días	22	96	9	39	
<i>Nariz</i>	13 Irritación	21	91	6	26	P < 0.01
	14 Estornudos	12	52	16	70	
	15 Coriza	20	87	21	91	
<i>Fauces</i>	16 Irritación	22	96	4	17	P < 0.01
	17 Inflamación	21	91	11	48	
	18 Laringitis	—	—	1	4	
<i>Ojos</i>	19 Lagrimeo	14	61	6	26	P 0.02
	20 Enrojecimiento	21	91	10	43	
	21 Dolor	18	78	17	74	
	22 Fotofobia	10	44	13	57	
<i>Oídos</i>	23 Dolor	2	9	3	13	P < 0.01
	24 Zumbidos	3	13	1	4	
<i>Tórax</i>	25 Tos	22	96	22	96	P 0.04
	26 Expectoración	21	91	13	57	
	27 Dolor	2	9	8	35	
	28 Disnea	1	4	—	—	
	Total	23		23		

mas que son descriptos en la influenza se presentaron con mayor uniformidad. Debe también recalcar que durante el año 1940 (fig. 3) y coincidiendo con la epidemia de influenza A hubo un aumento brusco de muertes por neumonia en la ciudad de Buenos Aires, lo que sugiere evidentemente que una parte de las neumonias pueden haber representado complicaciones posteriores a la infección de influenza A.

DISCUSIÓN

Sería necesario reunir mayor evidencia antes de poder determinar si la influenza B difiere esencialmente en su comportamiento epidemiológico de la influenza A, mejor conocida. Hasta ahora la información es inadecuada y confusa (6, 7, 8, 9). Además, nuestras experiencias durante los últimos dos años sugieren que pueden existir notables diferencias en la epidemiología y posiblemente en las manifestaciones clínicas de esos dos tipos inmunológicamente distintos de influenza. Ha sido observado que la influenza A tiende a seguir un ciclo bianual y que su aparición corrientemente coincide con los años « epidémicos » (10). Además desaparece tan pronto disminuye el brote epidémico. Esto fué lo que sucedió en 1940.

La influenza B también estuvo presente en pequeña proporción en 1940 y de acuerdo a nuestras observaciones existió no sólo durante la epidemia, sino también probablemente antes y con toda certitud después. Es dudoso, además, afirmar si contribuyó materialmente a la epidemia. Estuvo asimismo presente el año siguiente en 1941 y continuó apareciendo en la restringida población estudiada desde el otoño hasta el comienzo de la primavera.

El análisis de los datos clínicos de un número limitado de casos de influenza A y B implica que este último tipo es algo menos severo y menos uniforme en su sintomatología. Esto está de acuerdo con la reconocida menor virulencia para los animales de laboratorio del virus de influenza B comparado con el tipo A.

La dificultad de aislar el virus del grupo designado como influenza X, puede ser debido a que el virus o los virus responsables de este grupo sean de menor poder infectante y virulencia que el virus B. En realidad esto es sugerido por los síntomas algo más leves asociados con las influencias del tipo X.

CONCLUSIONES

1. — Aunque ninguna epidemia típica de influenza se produjo en 1941, hubo un aumento estacional de afecciones de vías respiratorias superiores durante los meses fríos.

2. — Muestras de sangres obtenidas de setenta y seis personas que tuvieron una infección diagnosticada como influenza, mostraron que treinta y tres o sea el 30 % manifestaron una elevación de anticuerpos contra el virus B de influenza. El 70 % restante no reaccionó ni al virus A ni B y puede por lo tanto ser incluido en el grupo X de etiología indeterminada.

3. — Ciertos aspectos epidemiológicos y clínicos de la influenza B han sido presentados y comparados con aquellos de influenza A asociados a la epidemia de 1940.

Los autores desean agradecer al Dr. C. E. Coquet de la Escuela de Mecánica de la Armada de Buenos Aires, y al Dr. J. C. Loza de la Escuela de Mecánica del Ejército por su cooperación en hacer posible la obtención de gran parte de los datos epidemiológicos, como así también las muestras de sangre y gárgaras que constituyeron la base para los estudios redactados en este artículo.

BIBLIOGRAFIA

1. SORDELLI, A., TAYLOR, R. M. y PARODI, A. S.: « Estudio de los virus de la epidemia de influenza ocurrida en la Argentina durante el año 1940 ». *Revista del Inst. Bact.* Buenos Aires, 1941, 10, 265.
2. HORSFALL, F. L. JR., LENNETTE, E. H., RICKARD, E. R., ANDREWES, C. H., SMITH, W. y STUART-HARRIS, C. H.: « The nomenclature of influenza ». *Lancet*, 1940, 2, 413.
3. FRANCIS, T. JR.: « A new type of virus from epidemic influenza ». *Science*, 1940, 92, 405.
4. MAGILL, T. P.: « A virus from cases of influenza-like upper-respiratory infection ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1940, 45, 162.
5. HIRST, G. K.: « The quantitative determination of influenza virus and antibodies by means of red cell agglutination ». *J. Exp. Med.* 1942, 75, 49.
6. EATON, M. D. y BECK, M. D.: « A new strain of virus of influenza B isolated during an epidemic in California ». *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* 1941, 48, 177.
7. FRANCIS, T. JR.: « The problem of epidemic influenza ». *Transactions and studies of the College of Physicians and Surgeons of Philadelphia*, Feb. 1941, 3, 218.
8. LENNETTE, E. H., RICKARD, E. R., HIRST, G. K. y HORSFALL, F. L. JR.: « The diverse etiology of epidemic influenza ». *Pub. Health Rep.* 1941, 56, 1777.
9. NIGG, C., EKLUND, C. M., WILSON, D. E. y CROWLEY, J. H.: « Study of an epidemic of influenza B ». *Amer. J. of Hyg.* 1942, 35, 265.
10. TAYLOR, R. M., PETRILLA, A. y DREGUSS, M.: « Certain broad epidemiological aspects of influenza ». *J. of Inf. Dis.* 1941, 36, 90.