

**La Leptospira de Noguchi y el Estado Actual de nuestros
Conocimientos sobre el Agente Etiológico
de la Fiebre Amarilla**

POR EL DR. TOMÁS G. FERFÍN

- I.—Consideraciones previas.
- II.—Objeciones de Agramonte.
- III.—Objeciones de Guiteras.
- IV.—Objeciones de Lebrado.
- V.—Objeciones de Pittaluga (Schüffner y Mochtar, Max Theiler y Sellards, Puntoni, Walch, Zozaya, Vaughan, Guiteras y Merrill Gay).
- VI.—Las siete supuestas objeciones de A. Watson Sellards.
- VII.—Otras objeciones. (Puntoni, Borges Vieira, Hosoya y Stefanopoulo Da Fonseca, Da Cunha y de Figueiredo, Klotz, Musella, Abbatucci, Pettit, Beaurepaire y Hoffman).
- VIII.—Resumen de los últimos estudios sobre el virus. El bacilo hepato-distrophicans, de Kuezyński.
- IX.—Consideraciones finales. *Il tramonto della leptospira icteroides.*

I

LOS catorce magistrales estudios publicados por el doctor Hidoyo Noguchi en *The Journal of Experimental Medicine*, desde el primero de junio de 1919, hasta el primero de septiembre de 1922 (1) todos ellos bajo el título de «Etiology of yellow fever» demostraron sobradamente la relación que prueba tener la leptospira icteroides con la etiología de la fiebre amarilla. Nada fundamental quedaba ya por investigar en este asunto, y el ilustre y glorioso microbiólogo enfocó sus excepcionales cualidades de investigador, en el estudio etiológico de la fiebre de la Oroya comprobando la especificidad del ya olvidado germen de Barton (2) Hecho esto,

procedió a ocuparse del tracoma, descubriendo el *BACTERIUM GRANULOSIS* en los casos humanos y reproduciendo con cultivos de este germen una conjuntivitis granular en los monos (3) análoga a la mencionada afección humana. En el curso de estas indagaciones la oportunidad de estudiar la fiebre amarilla africana le hizo partir para Acra, en la Costa de Oro, del Africa Occidental, saliendo de New York el 22 de octubre de 1927. Seis meses trabajó en el British Medical Research Institute que, a la sazón dirigía el joven y ya reputado anatomo-patólogo londinense Dr. W. A. Young, y cuando, ordenando sus datos, disponíase para regresar al Instituto Rockefeller, fué recluso, víctima de la fiebre amarilla en el Hospital Europeo de aquella población. Noguchi que padecía una avanzada dilatación aórtica y que (por lo menos en 1920) habíase hecho vacunar contra la mortífera fiebre sufrió un ataque de mediana intensidad y, ya dominado éste, falleció inesperadamente el 21 de mayo de 1928. El día 30 del mismo mes sucumbió en el mismo hospital y presa también del tifo icterico, el malogrado Young, como pocos meses antes el vómito negro había arrebatado a la ciencia en la colonia inglesa de Lagos (SC de Nigricia) al meritísimo investigador británico Adrián Stokes.

Las observaciones de Noguchi en la Costa de Oro, aun permanecen inéditas. Parece ser que no logró aislar una raza africana de leptospiras, aunque pudo comprobarse — entre otros hechos que mas tarde hablaremos — la identidad desde el punto de vista inmunológico, del tifo amarillo del Africa con el de América (4). Tampoco fué logrado el infectar a cuyas. La circunstancia de no haberse revelado la presencia del espiró germen de Noguchi, ni en la sangre y órganos de los individuos atacados por el tifo xántico, ni en los animales (macacos) infectados experimentalmente, exacerbó su agresividad a los detractores de la etiología espirilar de la fiebre amarilla. Hoy en Europa, en Africa y en América, en el mismo Instituto Rockefeller que Noguchi cubrió de gloria, no se habla de la leptospira icteroides, (*) se habla arcaica y simplemente, del VIRUS amarillo. La derrota científica de Noguchi es, en estos momentos, tan rotunda como la sufrida

(*) Las excepciones son rarísimas: todavía en 1928 el sabio director del Instituto Oswaldo Cruz de Río Janeiro, Carlos Chagas, defendía los trabajos de Noguchi y pedía al comité de investigaciones en Africa que no se pronunciara abiertamente en contra de la teoría leptospirósica (35) y, en 1929 Hauduroy escribe valientemente *«sans admettre que la fièvre jaune est due a un spirochete, bien que Noguchi ait lui même peu de temps avant sa mort parait-il douté d'aucune etiologie de Leptospira icteroides»* (36). Esta última consideración se basa en una frase de L. Herminier que consta en las actas de la Comisión Permanente de la Oficina Internacional de Higiene Pública (mayo 1928).

por Beauperrhuís en Venezuela (5) y por Finley, en Cuba de cuya hipótesis sobre la transmisión de la fiebre amarilla por el mosquito, de hombre a hombre, nos dice Agramonte (6) que (hasta 1901) nunca había sido aceptada porque los repetidos fracasos que siguieron a todas las tentativas para comprobarla habían contribuido a su completo descrédito. Veinte años después de su genial concepción, brilló para Finley la luz de la justicia en una inextinguible aureola de gloria que alcanza también a aquel modestísimo médico galo. ¿Podrá extrañar que se repita análogo fenómeno con el abnegado y sagaz investigador nipón? Veamos y comentemos serenamente las principales objeciones hechas a sus estudios.

II

OBJECIONES DE AGRAMONTE

Aristides Agramonte, el sabio investigador que con Reed, Carroll y Lazear integró la Comisión de Médicos Militares del Ejército Norteamericano que en 1901 evidenciaba en la Habana la transmisión del virus amarillo por el mosquito (lo que bastó para que el ilustre Jefe Sanitario de aquella Capital, General Gorgas, acabase con la zantoendemia en Cuba y Panamá) objeto que el causante de ella, en oposición a la leptospira, no sale con las deyecciones de los enfermos, ni es capaz de infectar por mero contacto con individuos susceptibles. (7) Pero es lo cierto, que dicho virus puede encontrarse en las deyecciones de animales experimentalmente infectados, y en las de los mosquitos vectores de él (8) y que puede transmitirse a través de la piel y de las mucosas íntegras (9). Los actuales trabajos de Aragao, Beaurepaire y Costa Lima, ocho años posteriores a la afirmación de Agramonte, son decisivos a este respecto.

Esto aclarado, no deja de causar extrañeza que el sabio cubano deje traslucir la suposición de que Noguchi haya sufrido el tosco error de confundir el germen de la fiebre amarilla con el de la enfermedad de Weil tras dedicar al microbiólogo japonés el siguiente párrafo: «¡que trabajador tan estupendamente laborioso! ¡que asombrosa mentalidad domina en ese cerebro privilegiado! ¡qué depósito tan vasto de conocimientos microbiológicos encierra su pequeño cuerno de oriental, y que bien dotado se halla de aquellas cualidades más necesarias al investigador, sagacidad, constancia, paciencia, inteligencia! Si a esto agregamos los auxilios casi ilimitados que presta a su labor el Instituto Rockefeller no debe de extrañarnos su inmensa fama y justa nombradía»

Y vaya una última aclaración. En el V Congreso de Médico Nacional Cubano donde el doctor Aristide Agramonte expresó lo que antecede se refirió a la vacuna de Noguchi diciendo que, mientras no se someta a la

prueba crucial de probarla en el hombre antes de aplicarle mosquitos infectados, es posible que todos sus beneficiosos resultados no sean mas que fantásticas leyendas inventadas con fines comerciales, siendo el beneficio únicamente material y para los propagadores. En México, donde la eficacia de la vacuna de Noguchi no ha ofrecido dudas — aserto bruscamente defendido en Cuba ante el Sexto Congreso Médico Latino-Americano, por el Dr. Martínez Mendoza (10) — han sido empleadas vacunas antileptospirósicas de dos orígenes, del Instituto Rockefeller y de nuestros Laboratorios, y ni estos ni aquellos recibieron retribución alguna: ni como pago de tales productos ni como subvención, siquiera, para seguir realizando estos trabajos. Digamos de pasada que de las 510 personas no inmunes (*) y expuestas a la infección, en las que se empleó nuestra vacuna hubo una sola atacada entre las que recibieron las dos inyecciones requeridas para la inmunización, el obrero Guillermo Echauzier de Gibraltar, residente en Tuxpam. Y aun este caso debe ser excluido pues los síntomas se presentaron dos días después de la última inyección; es decir, cuando evolucionaba aun el proceso inmunizante (12) el cual se estima ampliamente desenvuelto diez días después.

En el informe que presentamos ante la primera Convención de la Fiebre Amarilla celebrada en México en 1921 (Referenc. Bibl. 12) dejamos constancia de que de las 3,230 personas expuestas a la infección y vacunadas dos veces por los Dres. Lyster Pareja, Bailey, Vaughn, Briosco Vasconcelos, Graham Casasús, Hernández, Lynn y Guadarrama, en el Ecuador, Perú, el Salvador, Guatemala y México, ninguno fué atacado. Y en 4,000 no vacunados hubo una mortalidad de 21.3% (13).

Respecto al suero de Noguchi (ya que de inmunización hablamos) la estadística presentada ante la Conferencia Internacional de Problemas Higiénicos, celebrada en Kingston (Jamaica) en el mes de julio de 1924, demuestra que su empleo hizo descender la mortalidad de 54%, al 13% (14). La estadística de nuestro Leonides Guadarrama, da en Tuxpam, una mortalidad de 78.36% entre los no tratados con suero y de 24% entre los que lo recibieron (15). Y la totalidad de las observaciones en sueroterapia anti-amarilla realizadas en México revela una mortalidad de 13.6% en tanto que la cifra media de defunciones en los enfermos sin tratamiento específico (me permito llamarle así) ascendió a 54.4% (16). Por último, los casos tratados con suero, antes del 4º día, en San Salvador, Guatemala, Honduras, México, Perú, Brasil y Africa Occidental (Nigricia y Gran

(*) Debo recordar aquí que en el Africa Occidental se llegó a demostrar que los nativos son también sensibles a la fiebre amarilla. (11).

Bassam) fueron 148, y dieron una mortalidad de 16.21% (24 defunciones) mientras que la cifra media de ésta se eleva a 71% entre los no tratados.

III

OBJECIONES DE GUITERAS.

El venerable higienista que ha bajado al sepulcro entre el respeto la admiración y el cariño de esta América por cuyos problemas sanitarios tanto y tan inteligentemente se interesó, ha combatido siempre la teoría espirilar de la fiebre amarilla.

Sus objeciones principales han sido las siguientes (17).

- 1ª —¿SI LA ENFERMEDAD ES TAN FACILMENTE COMUNICABLE A ANIMALES DOMESTICOS, COMO EL PERRO Y EL CURIEL, ¿COMO PUEDE EXPLICARSE SU FACIL EXTINCION EN TAN GRANDES CENTROS DE INFECCION COMO LA HABANA Y PANAMA? ¿Y COMO EXPLICAR QUE NO HAYAN EXISTIDO EPIZOTIAS IMPORTANTES?

Contestamos diciendo que no es muy fácilmente comunicable la fiebre amarilla a estos animales, pues hay necesidad, para ello, de inyectarles varios centímetros cúbicos de sangre y, de elegirles jóvenes y mal alimentados (Pérez Grovas) y, que, además, en muchos, las infecciones lo son mortales.

- 2ª —¿EL LEPTOSPIRA ICTEROIDES ES FACILMENTE TRANSMISIBLE POR RASGaduras Y SUPERFICIALES LESIONES DE LA PIEL, Y LA FIEBRE AMARILLA LO ES SOLO POR EL MOSQUITO

Ya se comprobó la transmisión percutánea de la fiebre amarilla.

- 3ª —EL NUMERO DE CASOS EN QUE HA LOGRADO NOGUCHI DEMOSTRAR LA PRESENCIA DE LEPTOSPIRAS EN CASOS DE FIEBRE AMARILLA, POR EXAMEN DIRECTO, O POR INOCULACION DE CURIELES, ES RELATIVAMENTE CORTO.

Esta objeción no tiene importancia. Dificultades análogas encontraríamos, por ejemplo, si nos empeñásemos en demostrar treponemas en sífilíticos sin lesiones tegumentarias.

- 4ª —NOGUCHI HA TENIDO UN NUMERO CONSIDERABLE DE EXITOS EN SUS INOCULACIONES CON SANGRE TOMADA DESPUES DEL TERCER DIA DE LA ENFERMEDAD. Y LAS EXPERIENCIAS DE LA COMISION AMERICANA TIENEN A COMPROBAR QUE EL VIRUS DESAPARECE DE LA CIRCULACION PERIFERICA, DESPUES DE DICHO DIA.

Aparte de que no se complace lo del NUMERO CONSIDERABLE DE EXITOS con lo del número de casos, RELATIVAMENTE CORTOS, de la objeción anterior, y aparte también de que no es lo mismo tender a comprobar una cosa, que dejarla comprobada, hoy sabemos que, por lo menos en

el mono, la sangre puede ser virulenta desde el principio de la infección hasta la muerte del animal infectado. Durante trece días en el macaco cynomolgus (Véase 32) En el macaco rhesus, Hubson, y Philip (18) han demostrado la infecciosidad de la sangre en periodos pre febril, febril y post-febril.

- 5^o—LOS EXPERIMENTOS HECHOS POR NOGUCHI PARA DEMOSTRAR LA TRANSMISION, POR EL MOSQUITO, DEL HOMBRE AL CURIEL, SON POCOS.

Además que no solo Noguchi, sino también Iglesias, logró este resultado, creemos que bastaría una sola experiencia, rigurosamente llevada a cabo, para afirmar el hecho.

- 6^o—LAS LESIONES ANATOMICAS PRODUCIDAS POR EL LEPTOSPIRIA ICTEROIDES EN EL CURIEL, SON MUY DISTINTAS DE LAS QUE SE ENCUENTRAN EN EL HOMBRE, EN LA FIEBRE AMARILLA. DE ESTAS, LAS MAS CARACTERISTICAS SON: LA HEMORRAGIA EN LA CAVIDAD GASTRICA EL VOMITO NEGRO EN EL ESTOMAGO Y EL HIGADO GRASO NI UNA SOLA VEZ HE VISTO ESTAS LESIONES EN EL CURIEL.

Seguros estamos de que, como ocurrió con Hoffmann (Véase más adelante) Guiteras ha de haber visto, posteriormente, estas lesiones. Todos los que hemos trabajado con leptospira icteroides, virulentes, y sin asociaciones bactericas, las hemos comprobado. Esto fué lo que hizo escribir a Pérez Grovas: «La enfermedad experimental provocada en e. cobaya es análoga, en sus síntomas y lesiones, a la enfermedad natural en el hombre. Muy rara vez se se observa una enfermedad experimental que sea tan semejante a la natural.»

- 7^o y 8^o—LAS DIFERENCIAS EPIDEMIOLOGICAS Y CLINICAS ENTRE LA FIEBRE AMARILLA Y LA ENFERMEDAD DE WEIL SON TAN FUNDAMENTALES QUE SE HACE DIFICIL ACEPTAR QUE SEAN PRODUCIDAS POR DOS ORGANISMOS TAN APINIS COMO LO SON LA LEPTOSPIRA DE NOGUCHI Y LA DE INADA. Precisamente el argumento opuesto es el que esgrime la mayor parte de los detractores de Noguchi. Es decir, las grandes analogías de la enfermedad de Weil con las formas menos graves de fiebre amarilla; lo cual explicaría, según ellos, el que las leptospiras aisladas por Noguchi y sus colaboradores no procedería de estos casos, sino de aquellos. Además, estrechísimas son las analogías morfológicas y tincoriales y culturales de bacilos diftéricos y pseudo-diftéricos (por ejemplo) y sin embargo, se muestran totalmente diferentes en las pruebas experimentales.

- 9^o—POR DESGRACIA NO PODEMOS ASEGURAR QUE SE HAYAN OBTENIDO RESULTADOS CONVINGENTES CON LOS SUECOS Y LAS VACUNAS DE NOGUCHI. Esta objeción, sin estadísticas, queda respondida, con ellas, en nuestro capítulo anterior.

IV

OBJECIONES DE LEBREDO

Del ilustre epidemiólogo cubano Dr. Mario G. Lebrede, cuya proposición (formulada ante el V Congreso Médico Nacional de Cuba, en 1921), en defensa de los métodos clásicos que se derivaron de la genial concepción de Finlay considerándoles preferentes en las campañas de erradicación de la fiebre amarilla, tiene el apoyo de todos los higienistas y el de los investigadores todos, incluyendo el bien rotundamente expresado de Noguchi, conocemos tres objeciones esenciales.

Primera.—LA PRUEBA MOSQUITO que ya sagazmente pedía desde el año 1919 ante el Congreso de Medicina Tropical Americana, reunido en Atlantic City.

Segunda.—La excesiva duración del período de infectividad humana (hasta el día sexto de iniciarse la enfermedad)

Tercera.—La precocidad con que el mosquito se muestra infectante (desde el octavo día de la suesión sanguínea en el enfermo). Períodos estos, distintos de los establecidos por la Comisión Americana, que restringió el primero al tercer día y prolongó el segundo hasta el duodécimo.

Ya Lebrede con previsora prudencia hace constar (19) que Carlos Juan Finlay disintió, en este punto, de lo sentado por la aludida Comisión y que señaló en sus trabajos fundamentales, defendiéndolos con tesón «períodos parecidos a los determinados por Noguchi».

Y, en efecto, así está definitivamente demostrado.

La primera objeción fué pronto contestada por Noguchi e Iglesias, demostrando las leptospiras en los aedes, y haciendo a estos infectantes al convivir con cuyes leptospirósicos. La segunda, como ya hemos dicho, la resuelven ampliamente (bien que diez años después) Pettit y Stefanopoulo, Hudson y Philip, demostrando la posibilidad de que la sangre sea infectante durante todo el período de la fiebre amarilla experimental. Y por lo que hace a la tercera queda insubsistente después de los estudios de Bauer y Hudson (referencia bibliográfica 23) que — ocho años después de la entonces lógica afirmación de Lebrede — no solo lograron conferir la fiebre amarilla a macacos por picadura de *A. aegypti* a partir del noveno día de la hemosuccion infectante, sino que, a mayor abundamiento, encontraron infeccioso el virus durante el período entero de la llamada incubación extrínseca.

V

OBJECIONES DE PITTALUGA

El ilustre parasitólogo español acoge también la extraña suposición de

que Noguchi, especializado en estudios sobre organismos espirilares y familiarizados con la espiroqueta icterohemorrágica, para lo que creó desde 1917 (20) — y no para la icteroides como erróneamente supone Igino Iácono — el género LEPTOSPIRA, haya confundido la segunda con la primera (21). Los estudios publicados por Noguchi en los años de 1919, 1920 y 1921 en el JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE y que citamos en la reseña bibliográfica, deciden sobradamente la cuestión. Quien primero tuvo sospecha análoga fué el Dr. Henry Rose Carter, de Washington, al encontrar en Guayaquil infectadas con leptospiras de Inada-Ido mas de 60% de las ratas y al ver en las necropsias hechas por el Dr. Noguchi que las lesiones de los roedores infectados por la leptospira icterohemorrágica no diferían de las que sucumbieron por la icteroides, mas que en intensidad.

Aun teniendo Carter muy en cuenta las diferencias — y así lo hace constar — que en las inmunizaciones puede haber con las distintas razas de una misma especie microbica (22) se vió obligado a pronunciar estas palabras, refiriéndose a la leptospira icteroides: «aceptando al pie de la letra las suero-reacciones del Dr. Noguchi, con ambas clases de cultivo, cuando fué al Perú, no pude menos que admitir que este microbio es la causa de la fiebre amarilla.

El sabio catedrático de Patología Tropical de la Universidad de Madrid, tras de acoger cautelosamente la duda de que la enfermedad de Weil pueda considerarse algún día como una modalidad NOSTRA de fiebre amarilla, se apoya en los trabajos de diversos investigadores para argumentar en contra de la leptospira eligiendo como principales razonamientos los siguientes:

QUE ES INCAPAZ DE SOBREVIVIR Y DESARROLLARSE COMO UN VIRUS METACICLICO EN EL ORGANISMO DE LAS ESTEGOMIAS. Objetaremos a esto, que las experiencias de Noguchi y sus colaboradores han demostrado que los mosquitos conviviendo con cuyos experimentalmente leptospirósicos (1. icteroides) son infectantes desde el octavo día hasta el veinticincoavo, por lo menos, lo que indica una indiscutible supervivencia, del espiralgermen de Noguchi, en oposición a lo que ocurre con la leptospira icterohemorrágica que solo a condición de que la sangre que la vehicula no haya sido digerida por los culicídeos podría vivir en las hembras de estos vertebrados poco más de 24 horas (23). Por otra parte los actuales estudios de Beurepaire Aragao sobre la posibilidad de infectar con virus de tifo amarillo a aedes machos y ser la emulsión de éstos infectante a su vez para los moscos (24) no habia en favor de la necesidad de que el germen sufra una evolución en los aedes hembras, si es que alguna duda sobre este pudiera haber ya, después de haber demostrado Bauer y Hudson que el virus intraaédico es infectante en cualquier tiempo, después de su ingestión (25).

QUE CON LOS EXPERIMENTOS DE INMUNIZACION CRUZADA, SCHUFFNER Y MOCHTAR OBTUVIERON AGLUTINACIONES POSITIVAS EMPLEANDO INDISTINTAMENTE RAZAS DE LEPTOSPIRAS DE INADA Y DE NOGUCHI.

No solo fenómenos de aglutinación sino verdaderos fenómenos de inmunización o de protección cruzada, provocados por ambos gérmenes han sido comprobados dentro de concisos límites por Noguchi y sus colaboradores. Lo extraño sería que tales fenómenos no se presentaran dado el parentesco biológico de dos subespecies de un mismo género (leptospira), Pero hay un amplio margen en la manifestación específica de estos procesos. Así, tres inmuniseros anti-icteroides estudiados por Noguchi aglutinaron rápida y totalmente a las suspensiones hechas con distintas razas de leptospiras de la fiebre amarilla, no aglutinaron una raza inglesa, otra francesa, y tres norteamericanas de leptospira icterohemorrágica, y aglutinaron tardía y débilmente a una raza japonesa y otra norteamericana del mismo germen (dilución a 1.5. Véase ETIOLOGIE OF YELLOW FEVER X). Mientras que seis inmuniseros de leptospiras icterohemorrágicas aglutinaron intensamente a suspensiones de 7 razas distintas de estos gérmenes (con marcada intensidad cuando el suero correspondía a la raza) y hechas treinta pruebas de aglutinación en veinticinco, la aglutinación fué muy débil en cuatro, y dudosa en una. Pérez Grovas estudiando los casos de fiebre amarilla encontró en todos ellos, una aglutinación positiva para la leptospira icteroides desde los comienzos de la segunda semana, a títulos altos, variables desde el 1:100 al 1:1000. Y en 40 casos de enfermedades diversas, o de individuos normales, los sueros no aglutinaron a dichos gérmenes, aun empleando diluciones al 1:20. (26).

QUE THEILER Y SELLARDS, PUNTONI, WALCH Y ZORAYA, HAN LLEVADO A CABO COMPROBACIONES QUE CONDUCE A CONCLUSIONES ENTERRAMENTE DISTINTAS DE LAS DE NOGUCHI CUANDO ESTE APELO AL METODO SEROLOGICO PARA LA IDENTIFICACION DE LOS VIRUS (ICTEROIDES E ICTERO-HEMORRAGICO) Y AL FENOMENO DE PFEIFFER.

Aparte de que los resultados negativos, por numerosos que estos sean carecen de valor ante un resultado positivo, hay que tener presente que no solo Noguchi, sino también Klygler (ya citado). Pérez Grovas, (ya citado) Ribeiro dos Santos, Godofredo Vianna, Mario Biao (27) Telemaco Battistini (28) Alfred E. Cohn (29) Erich Martini y Samper Soto (30) Henry Hanson (31) y Muller y Blaisdell (32) entre otros, han provocado fenómenos de aglutinación y de Pfeiffer de tipo específico con anti-sueros experimentales, y de infección humana, inhibición específica de cultivos con los inmuniseros correspondientes y pruebas de inmunización cruzada utilizando los dos gérmenes en cuestión. Estas han culminado con la decisiva experiencia de que cuyos curados de fiebre amarilla experimental no se

reïnfectan con nuevas inoculaciones de leptospira icteroides, pero sí lo hacen y llegan a morir con las de leptospiras icterohemorrágicas. Por cierto que el argumento del estudioso investigador mexicano Zozaya esgrime Pittaluga, es un alegato en favor del descubrimiento de Noguchi, pues al transcribir estas palabras del joven y culto Ex director de nuestro Instituto de Higiene lo que mas hace dudar de que la leptospira aislada por Noguchi sea el agente etiológico de la fiebre amarilla en que han sido muy escasos los enfermos de fiebre amarilla, realmente auténticos, de quienes se haya aislado dicha leptospira... se afirma rotundamente que este germen se ha aislado de casos AUTÉNTICOS REALMENTE

QUE SEGUN NOGUCHI, LA LEPTOSPIRA ICTEROIDES PUEDE SER INOCULADA EN DETERMINADAS CIRCUNSTANCIAS POR EROSIONES Y PEQUEÑAS LÉSIONES SUPERFICIALES EN LA PIEL LO CUAL ESTA EN EVIDENTE CONTRADICCION CON LOS DATOS ESTABLECIDOS DESDE PRINCIPIOS DEL SIGLO PARA EL VIRUS AMARILLO, POR LO CUAL JUSTAMENTE EL MISMO VAUGHAM EN SU TRÁTADO DE EPIDEMIOLOGIA EXPRESO SU SORPRESA, Y GUITERAS OPUSO A NOGUCHI, TAN CONSTANTES OBJECIONES, ETC.

Todo esto pudiera impresionar antes de los trabajos de Baurepaire, Aragac y Da Costa con el virus de la fiebre amarilla. Después de ellos, se trueca en un valioso argumento en pro de la especificidad etiológica de la leptospira.

QUE MERILL GAY Y W SELLARDS INTENTARON INUTILMENTE TRANSMITIR POR EL MOSQUITO A CUYES Y A HOMBRES, LA INFECCION CON LA LEPTOSPIRA PALMIRA III, CONSIDERADA COMO ESPECIFICA DE LA FIEBRE AMARILLA POR NOGUCHI. Este argumento negativo, inmediatamente seguido por la siguiente afirmación del parasitólogo japonés: «En suma: La *L. ICTEROIDES* no es el agente de la fiebre amarilla» está invalidado con la demostración plena de la fiebre amarilla experimental de cuy a cuy por medio de mosquitos (PRIMITIVAMENTE INFECTADOS EN EL HOMBRE, O EN EL CUY) lograda no solamente por Noguchi (33) en Guayaquil, sino también por Iglesias (34) en Veracruz.

Respecto de explicar los favorables éxitos de sueros y vacunas anti leptospirósicas por la circunstancia de haber trabajado con sueros inmunes contra la *L. icterohemorrágica*, con vacunas preparadas con *L. de Inada* y con animales inoculados con el virus de la enfermedad de Weil tendría cierta lógica si solamente se hubieran hecho los estudios en la infección experimental, pero cuando el General Teodoro C. Lyster ilustre Jefe de la Comisión Especial para la campaña con la fiebre amarilla en México, dijo «el suero curativo de Noguchi ha dado magníficos resultados cuando ha podido aplicarse durante los tres primeros días de la enfermedad» (35) no se refería seguramente a cuyes, como tampoco corresponden a estadísticas

sobre estos roedores los resúmenes que hemos presentado de TRATADOS y no TRATADOS, en Salvador, Guatemala, Honduras, México, Perú, Brasil y África Occidental, ni las cifras de Bailey en la epidemia del Salvador (1920) durante la cual 3,607 vacunados permanecieron indemnes, ni las de Lynn y Guadarrama en México (1923) con el mismo feliz resultado sobre 2,000.

VI

LAS SIETE SUPUESTAS OBJECIONES DE BELLARDS

Las principales objeciones de E. W. Sellards (36) están comprendidas en un cuadro comparativo, entre el virus de la fiebre amarilla y la leptospira icteroides, reproducido por el Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana (mayo 1923) y que contiene, no obstante, gravísimos errores. La expondremos, para mayor claridad, del siguiente modo:

VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA

		LEPTOSPIRA DE NOGUCHI
1º—VIA DE ENTRADA.	Mosquito	Piel y mucosas.
2º—VIA DE SALIDA.	Mosquito	Orina y heces.
3º—HUESPONES SUSCEPTIBLS.	Hombre, mosquito	Hombre, rata, ratones, cuyes, perros y monos.
4º—Infecciosidad de la sangre.	Solo por tres días	Una semana, o más.
5º—Inmunireacciones con antisueros de convalecientes.	Positivas	Negativas.
6º—Infección en mosquito.	Fácil	Difícil.
7º—Infección en cuyes.	Difícil	Fácil.

Rara vez habrá podido hacerse un resumen, con menos fortuna. Consideremos los puntos en él comprendidos.

1º—Hay dos errores fundamentales. El virus de la fiebre amarilla puede entrar por el mosquito, y A TRAVÉS DE LA PIEL Y DE LAS MUCOSAS INTEGRAS. Las leptospiras, por la piel y mucosas, y POR EL MOSQUITO.

2º—Hay un error. La leptospira de Noguchi *sí* sale también por el mosquito.

3º—Hay dos errores. El virus de la fiebre amarilla además del hombre y del mosquito, puede infectar a cuyes (véase la consideración 7ª) y a MONOS. La leptospira infecta, además, a MOSQUITOS (véase la misma consideración).

4º—Hay un error. En el macaco cynomolgus el ultravirus de la fiebre

amarilla (llamésmole aquí, así) se ha mostrado infectante y mortífero para el m. rhesus durante 13 días (37). Y en el macacu-rhesus antes de revelarse febrilmente la infección, durante toda la púrexia, y un día después de haber desaparecido la fiebre.

- 59—Hay un error. La reacción de Pfeiffer, con leptospiras icteroides y suero de convalecientes de fiebre amarilla se mostró constantemente positiva, en los trabajos, ya mencionados, de Pérez Grovas. Así como en los cuarenta casos, que estudió, en Brasil, la Comisión Mixta de la Fiebre Amarilla (38) (en los que, por cierto se emplearon con el mismo positivo resultado, leptospiras icteroides de Ecuador, México, Perú y Brasil, y con resultados negativos (la icterohemorrágica) y en los cuatro casos que Pothier y Pareja (39) pudieron estudiar en Colombia. También en estos, los sueros de convalecientes sirvieron, para diferenciar, netamente, ambas especies de leptospiras.

Respecto a los puntos 69 y 79 solo queda por decir que no son objeciones, sino alegatos, en favor de la leptospira de Noguchi, pues ellos se admite que, fácil o difícilmente, virus y leptospiras, infectan a cuyes y mosquitos.

VII

OTRAS OBJECIONES

El brío puesto por los investigadores ilustres, cuyas aseveraciones hemos combatido, hace punto menos que inútil ocuparnos del crecido número de microbiólogos contradictores del descubrimiento de Noguchi, pues que los argumentos de estos han sido, aparte los propios, utilizados por aquellos. Insistimos, no obstante, en algunos.

Puntoni (40) no encuentra diferencias morfológicas de biológicas (inmunológicas inclusive) entre las leptospiras de Noguchi y de Inada. Sin embargo, en la tabla de aglutinaciones, con suero anti-Weil puede verse que la dilución al 1 mas 99 aglutina netamente, en una hora, e intensamente en cuatro y en ocho, a los cultivos de l. de Inada, y que, en cambio, aglutina muy débilmente en una hora y débilmente en cuatro y en ocho, a la de Noguchi.

El estudio del fenómeno de Pfeiffer, hecho por dicho sabio, careció de importancia pues no logró provocarla ni aun específicamente: es decir, mezclando el anti-suero con la leptospira correspondiente, e inoculando la mezcla en el peritoneo de un cuy. Tampoco pudo tener valor el estudio del poder protector de los anti-sueros pues confiesa Puntoni que su leptospira icteroides poseía un escasísimo e inconstante poder patógeno, por lo cual se limitó a estudiar la protección determinada por los anti-sueros e

icterohemorrágicos contra la leptospira, encontrando que ambos eran eficaces lo cual es sobradamente explicable teniendo en cuenta los conocidos fenómenos de inmunización coespecífica o, simplemente, la provocación de procesos anti-infecciosos generales o aspecíficos.

Respecto del poder inhibitor de los anti-cuerpos sobre el desarrollo de los cultivos si vemos diferencias entre ambas leptospiras, pues en las diluciones al 1:500 con suero anti Weil no se han desarrollado a los 10 días, las leptospiras de Inada, y si las de Noguchi; y, en cambio, a la misma dilución con suero anti-icteroides, estas no prosperaron, y sí, aquellas.

La prueba de fijación del complemento, en sentir de Puntoni, como en el de Pérez Grovas no se presta mucho para la identificación biológica de este grupo de microbios.

A los numerosos y más recientes resultados positivos anteriormente citados de identificación suerológica de la leptospira de Noguchi no pueden invalidar las primeras objeciones de Borges Vieira (41) quien no logró observar aglutinaciones de leptospiras icteroides, con el suero de convalecientes, y tampoco las posteriores Hosoya y Stefanopulo (42) quienes para hacer la diferenciación biológica entre la leptospira icteroides y la icterohemorrágica solo emplearon anti-sueros correspondientes a este germen (humano, equino y leporideo). Por cierto que las prudentes conclusiones a que llegaron estos investigadores han sido alteradas en revistas tan serias como la que dirige el respetable doctor Sanarelli. En efecto, en el número de *Annali D'Igiene* correspondiente a enero de 1928 se afirma (43) que las experiencias de aquellos «han dimostrato la perfetta identità della LEPTOSPIRA ICTEROIDES e della spirochaeta icterohaemorrhagiae», siendo así que lo que Hosoya y Stefanopulo dicen es que «nos souches de lep. icteroides se sont montrées identiques á celles de sp. icterohaemorrhagiae».

Da Fonseca (44), como Guiteras, se extraña de la persistencia de las leptospiras en la sangre periférica después del tercer día de revelarse la infección, ajeno entonces (enero de 1928) a que veintidós meses después Hudson y Philip, de la Comisión para el estudio de la Fiebre Amarilla en la Nigracia (Lagos) habían de encontrar infectante el virus de la fiebre amarilla en el décimo tercer día de la enfermedad experimental en los monos. A pesar del auxilio de Da Cunha y de Figueiredo no logró aislar la leptospira en 80 enfermos pero ya desde tres años antes otros investigadores, mas tenaces, o mas afortunados, habían aislado cincuenta razas o cepas distintas del germen de Noguchi (véase la página primera en la referencia bibliográfica 30).

Oscar Klotz (45) sobre 30 enfermos no encontró una sola vez la leptospira. Sin llegar a esa cifra y sin recurrir siquiera a inoculaciones en el cuy,

sino simplemente por bacterioscopia sobre fondo obscuro, Noguchi la encontró en tres casos. Los examinados fueron veintisiete. (46).

Mascia (47) no estima que hayan tenido influencia favorable las vacunas y sueros de Noguchi contra la fiebre amarilla africana, y Abbatucci (48) duda de la eficacia de esta vacunación. Hemos dado datos sobradamente elocuentes a este respecto y solo nos resta añadir que por lo que se refiere a la fiebre africana los datos que poseemos de Leonard, en Nigrizia, y de Banvallet en Grand Bassam (comprendidos en el resumen general, ya expuesto) abogan muy en favor del empleo del suero.

Petit (49) desecha la teoría espirilar de la fiebre amarilla y afirma que el microbio de esta infección es un germen invisible y filtrante que no puede ser bien estudiado mas que por medio del macacus rhesus, de la India. ¿Necesitaremos añadir nosotros que los organismos espirilares tienen fases evolutivas invisibles y filtrantes?

Beurepaire no cree, naturalmente, que un investigador de la solvencia científica de Noguchi hubiera confundido la leptospira icterohemorrágica con un nuevo germen, denominándola icteroides; sospecha que esta sea un microbio de asociación secundaria y de procedencia intestinal, debido a la ingestión de aguas leptospiríferas. Esto pudiera explicar un caso, o aun varios, en una misma región, pero no los ya numerosos, elegidos con la sintomatología típica de la fiebre amarilla y comprobados en regiones tan diferentes como Guayaquil, Mérida, Veracruz, Palmiras (Bahia) y norte del Perú.

Las objeciones basadas en la anatomía patológica experimental expuestas (a mas del llorado Guiteras, de quien nos hemos ocupado) por investigadores tan reputados como W. H. Hoffmann (50) a quien se debe en fiebre amarilla, observaciones importantísimas, entre ellas el signo renal que lleva su nombre, es decir, la presencia de cilindros de cal (52-52) en los riñones (comprobados también, por cierto, en perros infectados con leptopiras icteroides -53-) fueron efímeras. Si en 1922 Hoffmann veía el mismo cuadro histopatológico en los cuyos muertos de leptospirosis icteroides, y en los que sucumbían a la enfermedad de Weil, poco después nos vimos honrados con una carta de tan distinguido hombre de ciencia, manifestándonos haber comprobado, trabajando con una nueva raza de leptopiras, las lesiones típicas que nosotros habíamos descrito (54,-55,-56-). Sus nuevas observaciones fueron publicadas en 1924 (57). En 1925 escribió estas decisivas palabras: es indudable que los estudios anato-patológicos, base cierta y fundamental de todo progreso en medicina, han demostrado definitivamente el papel etiológico de las leptopiras en la fiebre amarilla (58).

Por lo demás, la profusa degeneración grasienta del hígado en la fiebre

amarilla experimental ha sido también descrita por Villamil Menfoza (59) García Rendón (60) Pérez Grovas (61) y Müller (62).

VIII

Los últimos estudios sobre el VIRUS (fuerza es que en este capítulo lo denominemos así), es decir, sobre el germen considerándole ignorado y no separado de los tejidos o líquidos orgánicos del hombre y animales en experimentación, han echado por tierra algunas tenidas como indiscutibles concepciones clásicas. Por cierto, que estas iconoclastas conquistas han favorecido a la teoría espirilar.

Los estudios de Bauer (63) y Philip (64) han demostrado que no solamente el *AEDES AEGYPTI* sino, por lo menos, cinco especies más del mismo género: la *CULEX CEPHALUS*, la *APICOANNULATUS*, la *VEPATOR*, la *AFRICANTIS*, y la *SIMPSONI*, pueden ser vectoras del virus. Davis y Shannon añaden una nueva especie la *SCAPELARIIS* y aun parece ser que podrán añadir dos especies más: (no han conferido, aun con ellas, a fiebre amarilla por picadura pero el producto de las trituraciones de estos mosquitos previamente alimentados sobre monos enfermos, es infectante) la *SERRATUS* y la *TAENIORHYNCHUS* (65). La posibilidad de que mosquitos de otro género pueden vehicular el germen de la fiebre amarilla, ha sido evidenciada, desde el punto de vista experimental por Bauer con el *CRETROPODITES CHRYSOGASTER*. (Véase ref. bibl. 88).

Los trabajos del mencionado Philip no evidencian la posibilidad de que el virus se trasmita hereditariamente en los mosquitos.

En estos, el virus se ha encontrado infectante (por inyecciones de mosquitos) triturados durante todo el tiempo denominado por Carter «incubación extrínseca» es decir, el intervalo comprendido entre el momento en que el insecto se alimenta con la sangre del enfermo y aquel en que, por picadura, puede ya transmitir la dolencia. Dicho intervalo, en las experiencias de Bauer y Hudson, a quienes se debe la observación de que hablamos, varió entre nueve y doce días: (66).

Las deyecciones de los mosquitos pueden conferir la fiebre amarilla experimental a partir del 5º día de la comida infectante, y esta transmisión puede hacerse por la piel y la mucosa ocular intactas, importantísimas observaciones de que ya hemos hablado, debidas a Aragao y Costa Lima. Los mismos investigadores han logrado hacer vectores del virus icteroides a *AEDES AEGYPTI* machos alimentándolos con miel y sangre infecta y han evidenciado plenamente la posibilidad de infectarse hembras y machos con viviendo con mosquitos infectados (67 y 68). El hecho de que el virus, en la sangre de hombre y monos, cruce los filtros Berkefeld V y N y los de

amiante de Leitz y no lo haga el virus mosquito inducía a pensar que pasaría en estos por un estado evolutivo mas avanzado, a que se confinaria ul. trancelnariamente, etc. Sin embargo. a estas observaciones de Stokes, Bauer y Hudson (69) siguieron bien pronto las de Sawyer y Frobisher, demostrando que cuando el virus de mosquito se suspende, no en solución salina fisiológica, sino suero de mono normal. si pasa el filtro Borkefeld N. (70).

La importancia de los huevos inactivos o durables (en oposición a los activos que evolucionan en dos o tres días) de los AEDES, en la profilaxia de la fiebre amarilla ha sido cuidadosamente estudiada por Roubaud (71) quien les considera como agentes de rejuvenecimiento obligatorio que confiere cíclicamente a los individuos el vigor necesario para un rápido desarrollo el mismo autor dá los procedimientos que le parecen mas eficaces y simples para la destrucción de ellos.

La fiebre amarilla africana ha sido transmitida a los monos de la especie macaco RHESUS por Stokes, Bauer y Hudson, por Beaurepaire Araçao a otras dos especies, también asiáticas, m. CYNOMOLGUS y m. SPECIOSUS (72) y por Davis y Shandon (como lo hiciera Noguchi con sus leptospiras) al CEBUS MACROCEPHALUS, del Brasil, (73). En este último caso, la infección es del tipo «inaparente» bien comprobada por Pettit y Stefanopoulo quienes sugieren la posibilidad de que estudiando sistemáticamente un cierto número de especies zoológicas se pueda establecer la gama de modalidades diversas de la infección, desde el estado refractario absoluto, hasta la extrema SENSIBILIDAD pasando por la forma inaparente. (74).

La cantidad de sangre empleada para conseguir la infección única cuando no se provoca esta por picaduras de mosquitos, es realmente considerable. Está comprendida, por lo común, entre 5 y 10 centímetros cúbicos. En algunas de las experiencias de Hudson y Philip, de la Fundación Rockefeller, los mosquitos se infectaron sobre los monos, desde doce horas después de la inoculación, durante todo el período febril (que generalmente se establece en el día tercero) y aun un día después de terminado aquel. En los casos mortales los monos sucumbieron en plazos variables entre 82 horas y 10 días. Estos autores creen en la posibilidad de que la fiebre amarilla humana pueda transmitirse en período preclínico.

Desecados en el vacío la sangre y el tejido hepático, guardados en tubos cerrados a la lámpara y conservados en refrigerador, el virus se ha mantenido activo en los trabajos de Sawyer, Lloyd y Kitchin, por 155 (75). Posteriormente, Pettit, Stefanopoulo y Kolochine demostraron haberlo podido conservar por 14 meses (76). La identidad, desde el punto de vista de la técnica inmunológica, entre los virus africano y americano, tienen pruebas en su favor, como hemos dicho, con los trabajos de los investigadores brasileños.

Las experiencias de diagnóstico serológico por métodos de desviación del complemento utilizando como antígeno extracto de hígado de macaco muerto de tifo icterico, no han dado — hasta la fecha — resultados útiles. Si les presta, en cambio, para el diagnóstico retrospectivo de fiebre amarilla en convalecientes o en recientemente curados, como también para el de algunos casos benignos, inyectar dos centímetros cúbicos de suero a un macaco rhesus y, 24 horas después, una dosis mortal de virus. Si el animal se encuentra protegido, para Baurepaire, Stokes, Bauer y Hudson, el individuo habría padecido (o padecería en caso de dolencia leve) fiebre amarilla.

(*) Huelga decir, que el suero de convalecientes, hombres o monos, se muestra con propiedades específicas curativas para monos u hombres. Y que, como también era de esperar, las emulsiones de hígado, riñón bazo y cerebro glicerinadas y fenicadas (Hindle) o formuladas (Beaurepaire) o simplemente desecadas y envejecidas (Hindle) pueden provocar fenómenos de inmunización activa. Se prefiere la emulsión hepática de la cual un gramo representa no menos de 10,000 dosis mortales para el mono, y al parecer, se libera el virus de su residencia intracelular provocando la citosis de los elementos hepáticos por cambios bruscos de la presión osmótica (77).

Partiendo de material virulento (hígado) de monos Pettit, Stefanopoulo y Frasný han obtenido en antropoides y en caballos un suero anti fiebre amarilla que neutraliza *IN VITRO* el virus y que ha mostrado actividades protectoras y curativas inyectado en monos. Desconocemos los resultados que se hayan logrado con los 600 frascos puestos a la disposición del Gobernador General del Africa Occidental francesa para ensayos profilácticos y terapéuticos en el hombre, aunque es de esperar que haya respondido a la brillante historia científica de sus preparadores.

(*) Martín Frohisher Jr., piensa con Schultz, que la principal causa de error en los trabajos de la fijación del complemento es la presencia de antígenos colaterales y describe una técnica para eliminarlos en lo posible (ref. bibl. 89) basándose en el método de Hindle para preparar vacuna con los órganos infectados, es decir provocando la ruptura de las células por un cambio repentino en la presión osmótica. Este le determina adicionando agua destilada al producto de una fina trituración de tejidos hepático y esplénico previamente guardado durante una noche, en refrigerador, con la mitad de su peso de solución salina al 9%. La nueva suspensión (cuya concentración salina debe ser la normal) es centrifugada, y el líquido se hace pasar a través de un filtro Berkefeld V. El filtrado constituye el antígeno.

Los resultados, aunque alentadores, son mediocres, pues 41 sueros normales dieron tres resultados positivos y dieciocho de convalecientes o de «inmunes» (?) cinco negativos.

Las repeticiones veces mencionados investigadores Stokes, Bauer y Hudson de la Comisión de la Fundación Rockefeller que corrobora la Fiebre Amarilla en el África Occidental, han encontrado refractarios para dicha dolencia a los cuyes (78). Pero diez años antes del descubrimiento de la leptospira Thomas confería el tipo zambico a estos subungulados por picadura con estrogonias infectadas, transmitiendo la enfermedad en serie por intermedio de los mosquitos (79).

Como hechos interesantes relacionados con la fiebre amarilla debemos citar también, la hipocoagulabilidad de la sangre, o *incoagulabilidad* en algunos casos (puesto que ha podido conservarse *IN VITRO* indefinidamente fluida) que al decir de sus comprobadores Wellard y Vianna, constituye un excelente signo para el diagnóstico precoz, (80), la muy notable *disminución* en el contenido de alexina, también en la sangre de los mismos enfermos, hecho considerado como raro en las enfermedades infecciosas agudas, por Da Costa Cruz, quien, con tal razón, le confiere, así mismo, valor diagnóstico (81) y la presencia de *granulaciones* intranucleares de tipo clamidozoaricida encontradas por Margarinos Torres en las células hepáticas de monos muertos de fiebre amarilla, y por Cowdry y Kitchen en los casos humanos (82). Estos corpúsculos, perfectamente diferenciables siguiendo el tan empleado para las lesiones rábicas método de Goodpasture, con tinción anilina y azul de Loeffler que los tiñe en azul y a los núcleos en rojo de otros ya bien conocidos y originados en alteraciones nucleolares, son llamados *específicos* o *de la fiebre amarilla* (*) por el investigador brasileño, y les considera relacionados con la presencia del virus en el tejido, pues no se encuentran cuando la muerte del enfermo es posterior al día de infección.

Respecto del poco bacilo HEPATO DYSTROPHICANS de Kuezynski (83) Presentado por este distinguido Biotisiólogo ante la Sociedad Brasileña de Biología como agente causal de la fiebre amarilla en los macacos, y obtenido, aunque difícilmente, en cultivo puro, de la sangre, suero sanguíneo, y tejido hepático, sobre agar y caldo Hottinger con glucógeno y ascitis, Da Costa Cruz opina, después de un detenido estudio microscópico, cultural, experimental e

(*) El criterio de los anatomo-patólogos brasileños (Penna, da Figueiredo etc.) para el diagnóstico histológico de la fiebre amarilla se basa principalmente, por supuesto, en las lesiones clásicas hepáticas estimando como características la coexistencia de elementos normales vecinos a células necrosadas y el encontrar a estas aisladas o bien limitadas de los elementos vecinos (necrosadas, o no) con pérdida del contorno poligonal, tendiendo a la forma ovoidea, más pequeñas y con exagerada acidofilia protoplásmica. En dichas células la necrosis coincide, generalmente con la degeneración grasienta. (87)

inmunológico, que se trata de un vulgar saprofito, sin relación antibigénica alguna con el agente etiológico de la fiebre y vecino del *CORYNEBACTERIUM LYMPHOPHILUM*, de Torrey (84).

IX

Si no hubiéramos conocido no ya la insuperable habilidad técnica de Noguchi, sino su rígida moralidad de investigador; si no hubiéramos estudiado, durante años, razas virulentísimas de leptospiras icteroides productoras en el cuy de profusas estenteonecrosis hepáticas, y de hemorragias gástricas, si no hubiéramos visto en largos exámenes, sangre y sueros sanguíneos; libres bajo el microscopio y sobre fondo obscuro de leptospiras y que, sin embargo, desarrollaban en el cuy una fiebre amarilla experimental en la que aparecían dichos gérmenes durante los primeros días de la infección; si no pudieramos considerar a aquellos durante indeterminados periodos de su evolución granular (ultragranelaciones leptospirógenas) como un ultravirus alternante, infeccioso pasado a través de las bujías Berkefeld V. y N. y Chamberland F; si la leptospira icteroides no se hubiera mostrado patógena para el macaco; si no hubiéramos visto desmoronarse, en fin — como creemos a verlo evidenciado — tantas al parecer incommovibles objeciones a la teoría leptospirósica de la fiebre amarilla. aunque el amado recuerdo de Hideyo Noguchi seguiría teniendo en nuestro corazón un cálido albergue, no hubiéramos escrito el anterior modestísimo estudio crítico.

EL TRAMONTO DELLA LEPTOSPIRA ICTEROIDES título L. V a una brevísima reseña de los trabajos de Theiler y Sellaris, de Schaffner y Mauthner, de Pontoni, y de Hosoya y Stefanopoul. V, sin proponérsele, quizás haya dicho una gran verdad el comentarista de ANNALI D'IGIENE. Un tratamiento no es una desaparición definitiva, sino temporal simplemente. Admitamos, pues, el cese de la leptospira icteroides. Admitámosle, pero esperemos la aurora.

México, febrero de 1930.

TOMAS G. PERRIN.

BIBLIOGRAFIA

1.—Noguchi, Hideyo. *Etiology of yellow fever* *Journal of Experimental Medicine*. Baltimore. June 1. July 1. August 1. October 1, 1919. February 1. October, 1. November 1, 1920. February 1. June, 1, 1921. September 1. 1922.

2.—Noguchi, Hideyo. *Etiology of Oroya fever*. *The Journal of Experimental Medicine*, Baltimore., June, 1. October, 1. November 1, 1926. *The etiology of verruga peruana*, January, 1. 1927. *Etiology of Oroya fever*, March, 1. May, 1. 1927, January, 1. February, 1. May, 1. November, 1. 1928.

Noguchi, Hideyo, Shannon, Raymond C. Tilden Evelyn R., and Tyler, Joseph R. *Etiology of Oroya fever*. *The Journal of Experiment Med.* June 1. 1929.

3.—H. Noguchi. *The Etiology of trachoma*. *The Journal of Experimental Medicine*. August 1. 1928.

4.—Davis, Nelson C. Studies on South American yellow fever. II Immunity of recovered monkeys to African virus. *The Journal of Experimental Medicine*. June 1. 1929.

5.—H. Carriere en su traducción "La Bacteriologie Experimentale" por W. Kolle et H. Hetsch (54 Leçon).

6.—Dr. Aristides Agramonte. Los cuatro grandes problemas sanitarios de los trópicos. *Revista Médica Panamericana*. Junio 1 de 1929.

7.—Actas y trabajos del V Congreso Médico Nacional, Habana 1921. pág. 180.

8.—Aragão Drs. H. de Beaulégaire e Costa Lima, A. da. *Sobre a transmissão do vírus da febre amarela pelas fezes de mosquitos infectados Instituto Oswaldo Cruz. Suplemento das memorias 22 de junho de 1929*

9.—Aragão, Drs. H. de Beaulégaire, e Costa Lima, A. da. *Sobre a injeccao do M. Rhesus pela deposicao de fezes de mosquitos infectados sobre a pelle ou na conjunctiva ocular integras. Instituto Oswaldo Cruz Suplemento das Memorias 31 de Julho de 1929.*

10.—Sexto Congreso Médico Latino Americano. Actas y Trabajos. Habana 1925. Tomo I. pág. 178.

11.—159 Voto de la Conferencia sobre Fiebre Amarilla, reunida en Dakar, Abril 1928.

12.—Memorias de la primera Convención de fiebre amarilla. México 1922.

13.—M. L. Boez. *Travaux Récents Sur L'étiologie de la Fièvre Jaune. Revue D'Hygiene. janvier 1925.*

14.—*The Journal of the American Medical Association*, 1 Diciembre 1924.

15.—Dr. L. Guadarrama. Informe de la Campaña Sanitaria contra la Fiebre amarilla en Tuxpam, Ver., y algunas consideraciones sobre la enfermedad, México 1922.

16.—Informe del Dr. Tomás G. Perrín, Miembro Asociado de la Comisión para la Campaña contra la Fiebre Amarilla, ante la 1a. Convención celebrada en México (Octubre de 1921).

17.—Guiteras, J. SANIDAD Y BENEFICENCIA. Habana enero 1921

18.—Hudson, N. Paul, and Philip, Cornelius B. *Infectivity of blood during the course of experimental yellow fever. The Journal of Experimental Medicine*. Baltimore, November 1, 1929.

19.—Lebrado, Matto G. Estado actual de nuestros conocimientos sobre la enfermedad de Weil y la Fiebre Amarilla. Actas y Trabajos del V Congreso Médico Nacional. Habana. Diciembre de 1921.

20.—Noguchi, H. *Journ of Exp. Medicine* 1917 XXV. 755.

21.—Prof. Gustavo Pittaluga. El Problema de la Fiebre Amarilla. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Mayo de 1928.

22.—Conferencia Internacional de Problemas Higiénicos. [Jamaica], 23-31 de julio de 1924.

23.—Dr. G. Lavier. *Les Parasites des invertébrés hématophages*. Paris, 1921.

24.—Atagao, Dr. H. de Beaurepaire. *Infeccao de aedes Aegypti macho e possibilidade da propagacao da febre amarella de stegomya a stegomya sem passagem pelo homem. Instituto Oswaldo Cruz. Suplemento das memorias, 31 de julho, de 1930.*

25.—Bauer, Johannes H. and Hudson, N. Paul. *The incubation period of yellow fever in the mosquito. The Jour. of Exp. Medic*, July 1, 1928.

26.—Dr. P. Pérez Grovas. *Serological Reactions in Yellow Fever, The American Journal of Tropical Medicine*, July 1925.

27.—Estudios experimentales de la fiebre amarilla en la parte septentrional del Brasil. *The Journal of the American Medical Association*, Septiembre 15, 1924.

28.—Telémaco Battistini M. D. *The immunological relationship of the leptospira group of spirochaetes*. *J. Trop. Med. and Hyg.* XXVIII 1925. (La cita que consta en el trabajo del Prof. Puntoni está errada en el nombre del periódico y en la fecha.)

29.—Cohn, Alfred F., and Noguchi Hideyo. *Etiology of yellow fever*. *The Journal of Experimental Medicine*, June 1, 1921.

30.—Martini, Reich, A. *Comparison of the spirochete of yellow fever with the leptospira of Weil's disease*. *The Journal of Experimental Medicine*, February 1, 1928.

31.—Henry Hanson, *Some Atypical Cases of Yellow fever in Salvador*. *The Amer Journ of Trop. Medicine* July, 1926.

32.—Henry R. Miller M. D. and C. Byron Blaisdell, M. D. *Studies of the Yellow fever Epidemic in Salvador in 1924*. *The Journ. of Trop. Med. and Hyg.*, August 1, 1925.

33.—Noguchi Hideyo. *Mosquitoes in relation to yellow fever*. *The Jour. of Exp. Med.*, October 1, 1919.

34.—Hideyo Noguchi. *Yellow fever research 1918-1924. A. Summary*. *The Jour. of Trop. Medic. and Hyg.*, May 15, 1925. Pág. 6.

35.—Memorias de la Primera Convención de la Fiebre Amarilla. México, 1828. Pág. 29.

36.—Sellers A. W. *The Relationship between Weil's Disease and Yellow Fever*. *Porto Rico Health Review*. March, 1927

37.—Pettit (A) et Stefanopoulos (G) *Infections experimentales inapparentes provoquées par le virus amaril chez les Singes réceptif*. *Comptes R. de la S. de Biologie*, Paris 6, décembre 1929.

38.—Noguchi H., Müller H. R., Torres, C., Silva F., Martins, H., Ribeiro dos Santos A., Vianna G., and Biao, M. *Monograph 20. Rockefeller Institute for Medical Research*. New York, 1924.

39.—Véanse las páginas 1 y 2, de la publicación referida en 32.

40.—V. Puntoni. *Studio dei rapporti fra la leptospira icteroides (Noguchi) e la Leptospira icterohemorragica (Inada ed. Idó)* *Annali D'Igiene*. Roma, Maggio, 1927.

41.—*Bol. da Soc. Med. de Sao Paulo*, N. 5-6, 1921.

42.—Seigo Hosoya et G. J. Stefanopoulos *Sur la différentiation du Leptospira icteroides du Spirocheta icterohemorragiae et de certains autres spirochetidés voisins*. *Comp. Rendues de la S. de Biologie*, 2, décembre 1927. Paris.

43.—L. V. *Il tramonto della leptospira icteroides?* *Annali d'Igiene*. Roma. Gennaio, 1928.

44.—Da Fonseca. Estado del problema etiológico de la fiebre amarilla. *A. Folha Medica*, 15 enero 1928.



45.—Citado por Ravina, en *L'état actuel du problème étiologique de la Fièvre Jaune. La Presse Médicale*, 8 Aout 1928.

46.—Noguchi, Hideyo *Demostración of Leptospira Icteroides in the blood, tissues, and urine of yellow fever patients and of animals experimentally infected with organism. The Journ. of Exp. Med.* Baltimore August 1, 1919.

47.—Mosella, *Sulla epidemiologia ed etiologia della febbre gialla. La Riforma Medica*, 16 Aprile, 1928.

48.—S. Abbatucci, *Des difficultés du diagnostic de la fièvre jaune. La Presse Médicale* 21 Mars, 1928.

49.—M. Pettit, Comunicación presentada ante la Academia de Medicina de París el 2 de octubre de 1928.

50.—W. H. Hoffmann, *Arch. f. Schiffs und Tropen-Hygiene*, V, 26 1922.

51.—W. H. Hoffmann, *Die Pathologische Anatomie des Gelbfiebers. Sonderdruck aus Klinische Wochenschrift* 4 Jahrg. Nr. 61.

52.—W. H. Hoffmann, Los cilindros de col en los riñones. Un nuevo signo diagnóstico de la fiebre amarilla. *Scientia Medica*, Río de Janeiro, N. 6, junho, 1924.

53.—W. H. Hoffmann, La Histopatología de la fiebre amarilla, *Revista de Medicina y Cirugía de la Habana*, Mayo 25 de 1924.

54.—Perrín Tomás C. Informe rendido ante la 2ª Convención de la fiebre amarilla. México, Agosto 1922.

55.—Perrín Tomás G. *The hepatic lesions of experimental yellow fever. The American Journal of Tropical Medicine*, 1, January, 1923.

56.—Perrín Tomás G. La Leptospira de Noguchi. *Archivos del Instituto Nacional de Higiene de Alfonso XIII*, Madrid, Agosto de 1923.

57.—Hoffmann W. H. *Journ. Trop. Med. and Hyg.* Vol. XXVII 1924.

58.—Dr. Med. W. H. Hoffmann, Habana, La Anatomía Patológica de la fiebre amarilla. *El Siglo Médico*, Madrid 11 de abril de 1925

59.—Villamil Mendoza, A. Apuntes acerca de la fiebre amarilla, Tesis Profesional, Mérida, 1920.

60.—Dr. Joaquín García Rendón, Infección experimental, aislamiento y cultivo de la leptospira icteroides de Noguchi. Memoria del VI Congreso Médico Nacional. México, 1921.

61.—P. Pérez Grovas, *Experimental transmission of yellow fever from cases occurring in Veracruz in 1920. The Journal of American Medical Association*, February, 1921.

62.—Müller H. R. *Journ. Trop. Med. and Hyg.* 1924 Vol. XXVII.

63.—Baner J. H. *Jour. Am. Med. Assn.* jun, 30 1928.

64.—Philip C. B. *Amer. Jour. Trop. Med.*, jul, 1929.

65. — Davis Nelson and Shmon Raymond. *Studies on yellow fever in South America V. The Journal of Experimental Medicine* December 1, 1929.

66. — Véase referencia bibliográfica 25.

67.—Aragao (H. de S). *Infection des Aedes aegypti males avec les virus de la fièvre jaune. Possibilité de la transmission directe de la fièvre jaune de Stegomye a stegomye. Comptes Rendues de la Soc. de Biologie. Paris, 8 Novembre 1929.*

68. — Arago et Costa Lima. *Sur le temps minimum nécessaire aux Stegomyes injectées pour excréter des fèces virulentes. Transmission de la fièvre jaune par l'application des fèces de moustiques infectés sur la peau et la muqueuse oculaire intactes. Compt. Rend. de la Soc. de Biolog. Paris 8 de nov. 1929.*

69.—Adrian Stokes, J. H. Bauer y N. Paul Hudson. *Transmisión de la Fiebre Amarilla al macacus rhesus. Journ. Amer. Med. Assoc.* 15 de febrero 1928

70.—Sawager W. A. and Frobisher, Martin Jr *The filtrability of yellow fever virus as existing in the mosquito. The Journal of Exp. Medicine.* 1 December 1929

71.—E. Rouland. *Recherches biologiques sur le moustique de la fièvre jaune etc Annales de L'Institut Pasteur 9 September 1929.*

72.—Aragao, Dr. Heutique de Beantepaire *Relatorio a respeito de alguns pesquias sobre a febre amarella. Supplemento das Memorias Instituto Oscaldas Cruz 25 Outubro 1928.*

73.—Davis, Nelson C. and Shamon, Raymond G. *Studies on South American yellow fever. The Journ. of Exp. Med.* July 1929.

74. — Véase referencia B, 87.

75.—Sawer, W. A. Lloyd, W. D. M. and Kitcher, S. F. *The preservation of yellow fever virus. The Journ. of Exp. Med.* July 1 1929.

76. — A. Pettit, Stefanopoulos y Kolochine. *Comunicación presentada ante la Academia de Medicina de París el 30 de julio 1929.*

77.—Hindle Edward. *Trans Roy Soc. Trop. Med.* No 9 1929. Publica un excelente extracto en español el Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana Julio de 1929.

78.—A. Stokes. J. H. Bauer et P. Hudson. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* Oct. 1909.

79.—H. W. Thomas. *Trans. Soc. Trop. Medicine and Hygiene.* Oct. 1909.

80.—Wellard (J.) et Vianus (M.) *Modifications de la coagulation du sang dans la fièvre jaune. Comp. Rend. de la Soc. de Biologie. Paris, Juillet 1929.*



81.—Costa Cruz (J. da) *Teneur du sérum en alexine dans la fièvre jaune.* *Comp. R. de la Soc. de Biologie Paris.* 17 Juillet 1929.

82.—Torres C. M. *Morphologie des inclusions hépatiques dans la fièvre jaune humaine. Alterations du nucléole des cellules du foie dans la fièvre jaune.* *Comp. Rend. de la Soc. de Biolog. Paris* 4 Nov. 1929.

83.—M. H. Kuczynski. B. Höbenadel. *Der Erreger des Gelbfiebers Wesen und Wirkung.* Julius Springer, Berlin 1929.

84.—Costa Cruz (J. da) *Sur l'étiologie de la fièvre jaune (bacillus hepato dystrophicans Kuczynski 1929.)* *Comp. Rend. de la Soc. de Biologie* 22 Novembre 1929.

85.—Fiebre Amarilla. Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana. Enero 1929.

86.—P. Hauduroy. *Les ultravirus.* Paris 1929.

87.—*Histologie Diagnosis of Yellow Fever.* *The Journal of the American Medical Association.* February 1930.

88.—Bauer I. H. *The transmission of yellow fever by mosquitoes other than A. Aegypti.* *Am. Jour. Trop. Med.* 1928 VIII.

89.—Martin Frobisher jr. *The complement fixation test in yellow fever.* *Proceed of the Soc. for Exp. Biolog. and Med.* 1929. XXVI.