

24.315



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES

IZTACALA U.N.A.M.

ENFERMEDADES DE ORIGEN RICKETTSIAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO DENTISTA
P R E S E N T A:

Consuelo Ocaña Herrera

San Juan Iztacala, México

1982



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

"ENFERMEDADES DE ORIGEN RICKETTSIAL"

Sumario:

Prologo

I. Introducción

II. Tifo epidémico.-

- a).- Historia
- b).- Introducción
- c).- Cuadro clínico
- d).- Anatomía Patológica
- e).- Modelos Experimentales
- f).- Etiología
- g).- Diagnóstico
- h).- Tratamiento
- i).- Epidemiología
- j).- Profilaxis.

III. Tifo Endémico

IV. Psitacosis

V. Linfogramuloma Venéreo

VI. Conclusiones

VII. Bibliografía.

P R O L O G O

El estudiante al llegar a la culminación de sus estudios, aspira a titularse y para obtener esto, tiene la obligación de desarrollar una tesis, buscando en un fundamento bibliográfico un tema práctico.

Es por esto, que escogí las enfermedades ocasionadas -- por rickettsias, considerandolas como una enfermedad poco conocida.

El objetivo principal que persigo al desarrollar este tema, es poner en claro que este tipo de enfermedades tiene su manifestación bucal y el conocimiento de los mismos trae como consecuencias, el diagnóstico oportuno y por ende, el tratamiento adecuado, así como las medidas de prevención.

Abordaré el tema de las enfermedades de origen Rickettsial, basandome en la historia natural de la enfermedad. Se desarrollará el tema con material procedente de centros hospitalarios y clínicas; consideradas de concentración de este tipo de padecimientos, y con el fin de actualizar hasta donde sea posible, los procedimientos en el diagnóstico de prevención y tratamiento en apoyo del estudio bibliográfico.

Otro de los objetivos, será poner en evidencia, la precaria información, que el recién egresado de la carrera de Cirujano Dentista posee acerca de estos padecimientos. Siendo que estas enfermedades se consideran como infecciosas, el objetivo final a alcanzar, será establecer las medidas preventivas, que en cada uno de los casos se requiere, a nivel personal y general.

I

I N T R O D U C C I O N

Las fiebres tifosas comprenden el primer grupo entre -- las infecciones designadas con el nombre de enfermedades pro- ducidas por rickettsias. Estas infecciones tienen varias ca- racterísticas en común. Los microorganismos causantes, lla- mados rickettsias, pueden ser observados en el microscopio - ordinario, pero no hay estructuras internas definidas; el mi- croscopio electrónico demuestra una estructura interna de ti- po bacteriano.

Las hay esféricas o diplococos, en forma de bastones, - pueden ser elipsoidales y también filamentosas, es difícil - teñir las rickettsias, pero se logran teñir con mezclas com- plexas de colorantes como; los de Maquiavelo, de Giensa y de Wright.

Su capacidad parasitaria es endocelular estricta como - los virus, tienen aunque incompletos sistemas enzimáticos, - pero como las bacterias su pared celular tiene ácido murámi- co, son inmóviles, pueden cultivarse en embriones de pollo - tejidos vivos o cultivos de células de vertebrados.

Pueden crecer en diferentes partes de la célula las del grupo del tifo se encuentran generalmente en el citoplasma, las del grupo de la fiebre con manchas en el núcleo, solamen- te una de las rickettsias, R. Quintana se multiplica en me- dios libres de la célula.

Por tales razones se clasifican como una familia situa- da entre virus y bacterias. Una característica sobresaliente de las rickettsias es su presencia en varios artrópodos - en condiciones naturales.

Las enfermedades por rickettsias se dividen en cuatro -

grupos principales en base a características clínicas, aspectos epidemiológicos e inmunológicos:

1. Grupo tifoso
2. Grupo de la fiebre manchada
3. Tifo "scrub"
4. Fiebre Q

La patología producida por las rickettsias es característica. Todas ellas causan reacciones febriles generales - que ocurren espontáneamente y casi siempre se acompañan de exantema notable con excepción de la enfermedad de Brill Zinsser, a veces de la fiebre Q, las enfermedades se contraen - por la picadura de un insecto que inocular los microorganismos en el huésped. En algunos casos, en el sitio de la picadura aparece una lesión dérmica local llamada escara; en otros sólo hay lesión local pasajera, pero invariablemente, - las rickettsias se deseminan desde este sitio de entrada por la sangre e invaden las células endoteliales de los vasos de menor calibre principalmente los lechos capilares de toda la economía.

En ocasiones también hay invasión de las células subyacentes de músculo liso en estos vasos.

Cuando las rickettsias han llegado a las células endoteliales, producen anginitis aguda característica, manifestada por tumefacción y proliferación de las células, a menudo seguidas de trombosis vascular casi invariablemente sobreviene infiltración inflamatoria perivasculare de linfocitos. Si bien estas lesiones pueden ocurrir casi en todos los órganos y tejidos del cuerpo, son más frecuentes en cerebro, corazón, testículos, piel, membranas serosas, músculos estriados, pulmones y riñones. Las lesiones vasculares pueden originar necrosis focal y reacción proliferativa en los tejidos y órganos adyacentes, y producir por ejemplo, el "nódulo ti-

foso". Así pues, todas las rickettsiasis se caracterizan -- por cambios microscópicos semejantes en lo fundamental en -- los mismos órganos y tejidos. Además en todas ellas hay pocos datos anatómicos macroscópicos, con excepción de los focos de necrosis y las hemorragias concomitantes con los cambios vasculares descritos.

En el tratamiento se prefieren las tetraciclinas porque causan menor depresión de la médula ósea que el cloranfenicol, la dosis diaria oscila entre 30 y 50 mg/kg de peso en sujetos de peso normal y desde luego va en proporción a la gravedad del cuadro clínico. La mejoría comienza a las 24 horas y conforme mejore se reduce el tratamiento, no debe administrarse sulfamidas ni en caso de complicaciones porque estos potencian la infección.

II

"TIFO EPIDEMICO"

I N T R O D U C C I O N

El tifo es una enfermedad infecciosa aguda caracterizada por fiebre alta sostenida, intenso dolor de cabeza, eritema macular o maculopapular generalizado, que termina con lisis rápida en 14 a 18 días. La mortalidad total en las epidemias es de 20 por 100. El agente etiológico fué llamado *Rickettsia Prowazeki* en honor a dos investigadores, el Dr. Howard Taylor Ricketts, un norteamericano, y el Dr. S. Von Prowazek, un austriaco, que murió de tifo en el transcurso de sus estudios sobre etiología de la enfermedad.

Sinonimos: Tifo exantemático, clásico, europeo, fiebre de las cárceles, fiebre de la guerra, fiebre de la inanición, morbus hungaricus, tifo histórico, dermatifo, tabardillo, fiebre de los barcos (Fleck fieber), fiebre de los piojos.

Descripción. La palabra "Tifus" en traducción libre -- (del griego typhos), significa estupor y se refiere al estado estuporoso y de confusión mental de los pacientes con este padecimiento.

El tifo epidémico es una enfermedad infecciosa aguda -- causada por un organismo rickettsial que ocurre esporádicamente en todo el mundo y en determinadas circunstancias se torna epidémico.

Historia. El tifo afecto a la humanidad probablemente desde tiempos muy remotos. Lo descrito por Fracastorius en 1546, es el documento más antiguo, que identifica al tifo como entidad separada. Se han expuesto argumentos (Mac-Arthur

1954) para probar que la gran epidemia de 1430, en Atenas, -
fué por tifo, pero aun quedan muchas dudas, a pesar de la -
descripción realista proporcionada por Tucídides.

La palabra "tifo" se deriva del griego thyphos, que sig-
nifica brumoso, poblado. Aunque el término había sido usado
por Hipócrates para describir un "estado confuso del intelec-
to con tendencia al estupor", no fué de hecho aplicado al ti-
fo hasta 1760, cuando Sauvages lo escogió para describir el
estado mental de pacientes que padecían la enfermedad.

Se hace hincapié en que el tifo y las fiebres tifoideas
se confundían frecuentemente hasta 1837, en que W. Gerhard,
en Filadelfia, llamó la atención importantes diferencias clí-
nicas y patológicas de dos tipos de enfermedad. La confu-
sión persiste hasta la fecha, ya que la fiebre tifoidea se -
llama tifo abdominal, en algunas partes de Europa.

El tifo siempre ha estado íntimamente asociado con gue-
rras, inanición y desgracias humanas. Su efecto frecuente-
mente ha sido decisivo en el resultado de las batallas.

La crónica militar más antigua que sugiere el tifo es -
la que describe la toma de Granada, en 1489; hubo 17 000 ---
muertos por tifo en el ejército español, casi seis veces más
de los muertos en lucha contra los moros.

El tifo probablemente fué traído a España por soldados
españoles que pelearon contra los turcos en Chipre. Poco --
después la enfermedad se instaló en Italia, donde Fracasto-
rius tuvo oportunidad de estudiar sus características.

En 1528, el ejército francés que sitió a Nápoles estaba
cerca de una victoria decisiva sobre Carlos V, una victoria
que hubiera tenido grandes efectos sobre el desarrollo *****

Había sólo 400 médicos en dicho país, y casi todos contrajeron la enfermedad; de ellos murieron 126. La mortalidad en población civil varió de aproximadamente 20 por 1 000 durante la elevación y disminución de la epidemia a 60 y aún 70 por 100 en el acimut. En menos de seis meses murieron más de 150 000 habitantes entre 1918 y 1922 el tifo invadió Rusia; Se calcula que el número de casos se elevó a 30 millones y las muertes a tres millones.

Durante la segunda guerra mundial, más de una vez el tifo amenazó complicar las operaciones militares. Las áreas del norte de Africa, en donde desembarcaron aliados (en la segunda mitad de 1942) sufrían ataques de tifo. En octubre de 1943 invadió Nápoles en época en que estaba ocupada por aliados y era duramente bombardeada como también en Egipto resultó en 40 000 casos 8 000 muertes.

En 1944, el ejército de Yugoslavia inició la lucha contra alemanes y fué azotado (al igual que la población) por el tifo. Conforme los aliados cruzaban Alemania en 1945, se encontró tifo en muchos de los campos de concentración Nazi.

Aunque transcurrió un período entre liberación de dichos campos, y llegada de elementos adecuados para mantener la disciplina y control desde el punto de vista sanitario, muchos de los presos infestados por piojos e infestados con tifo escaparon difundiendo la enfermedad por los alrededores cercanos. Los esfuerzos para restringir la difusión del tifo fueron parcialmente impedidos por el aflujo de personas que habían sido llevadas a Alemania de países conquistados; más de un millón de estados (trabajadores esclavos) fueron liberados por los aliados y casi todos llenaron los caminos buscando volver a sus países de origen. Poco después del cese de hostilidades en el lejano oriente, Japón y Corea sufrieron una grave epidemia de tifo de aproximadamente 26 000

casos. Los ejemplos citados antes bastan para indicar que el tifo epidémico ha sido una de las enfermedades epidémicas más grandes en la historia del hombre.

Es posible que tan sólo el paludismo haya excedido al tifo como causa del sufrimiento humano en gran escala.

Cuadro clínico — El período de incubación generalmente es de 10 a 14 días, pero puede ser menor si la dosis que infecta es mayor de lo común.

Los síntomas prodrómicos ocurren con poca frecuencia; de estar presentes, son dolor de cabeza, debilidad, algunas veces acompañados de ligera fiebre. La iniciación es generalmente brusca y los pacientes frecuentemente refieren la hora exacta de iniciación de molestias. Los primeros síntomas son malestar, escalofríos, cefalea, debilidad y algias generalizadas. Durante dos o tres primeros días la temperatura puede fluctuar entre normal y 39°C . pero después del tercer día adquiere nivel de 39°C . a 41°C ., en donde se estaciona hasta la muerte o recuperación del paciente.

Puede haber uno o más escalofríos con temblor al iniciarse la primera semana. La cefalea aumenta en intensidad y puede ser generalizada o localizada a región frontal; la cefalea es una de las características más constantes del tifo, y los esfuerzos para disminuirla generalmente fracasan.

Los pacientes generalmente presentan tos en primera semana de enfermedad sin que sea muy productiva. En algunas ocasiones hay vómito al iniciarse la enfermedad; después del tercer día es raro.

La constipación es más frecuente que la diarrea. Los pacientes se quejan de sordera, zumbido de oídos y vertigo.

Los dolores en músculos del dorso y piernas pueden ser muy a paratosos. La aparición de erupción generalizada entre cuarto y séptimo día es un rasgo característico; antes de la erupción puede haber eritema transitorio muy intenso o al revés piel de apariencia mármorea algunas veces debido al moteado subcutáneo. La erupción característica que aparece primero sobre el tronco se dispersa en uno o dos días sobre todo el cuerpo a excepción de cara y palmas de manos y pies y en la mucosa bucal de los carrillos.

En cavidad oral es muy típico el llamado signo de la lengua, que consiste en la imposibilidad de sacar la misma fuera de la boca por la contractura de los genioglosos. Se pueden ver en ella temblores musculares. Se le denomina lengua de trapo. También debido a la deshidratación y estado típico, la lengua se seca y se cubre de saburra de color blanco pardusco, presentando un aspecto como de quemada. Hay franca halitosis. Las alteraciones cardiovasculares son las que motivan labios sianóticos.

Las lesiones se encuentran raramente sobre paladar blando. Al principio las lesiones cutáneas son maculas o maculo papúlas de dos a cuatro milímetros de diámetro, rosadas que pasan a rojo intenso y de bordes indefinidos. La más ligera presión la hace desaparecer totalmente, esta erupción se ha llamado "rash muriforme".

Puede no haber erupción durante la enfermedad en un 10 por 100 de personas de piel blanca; las lesiones son más difíciles de reconocer en personas pigmentadas. En los primeros días el pulso puede ser menos frecuente que el correspondiente a su temperatura alta, pero a final de la primera semana y por el resto de la enfermedad. La frecuencia del pulso es proporcional a la temperatura. La presión es generalmente baja con períodos breves de hipotensión intensa.

La frecuencia respiratoria está aumentada en proporciones superiores a las lesiones torácicas. Hacia el final de la primera semana los pacientes presentan distintos grados de fobia y sufusión de la conjuntiva. La cara se inflama con frecuencia y algunas veces presenta apariencia abotagada. -- Algunos observadores han descrito edema facial en algunos enfermos. Puede existir delirio; sin embargo, es más común, en esta etapa, estupor o aturdimiento.

La orina frecuentemente es escasa y de densidad elevada.

Ocasionalmente existe retención o incontinencia vesical y rectal, aunque estas últimas generalmente no ocurren antes de la segunda y tercera semana, las lesiones dérmicas se observan adquiriendo un tono rojizo o rojo morado y ya no desaparecen a la presión. En pacientes en quienes la enfermedad es mediana o grave, las lesiones generalmente son visibles hasta el final del período febril. En muchos casos graves al eritema se agregan petequias o aún zonas hemorrágicas. Eritema confluyente ha sido observado en pacientes graves, en general, después de la recuperación no hay evidencia de eritema; en casos raros, sin embargo, durante varios meses se observan áreas de pigmentación café.

En caso de deceso el eritema generalmente persiste, particularmente en áreas, declivos, post mortem.

Período crítico. Lo constituyen la segunda y tercera semanas de evolución, en las cuales aparece prostración, imposibilidad para ingerir alimentos sin ayuda, mordida y aturdimiento que puede progresar al estupor o coma; dicho estupor puede verse interrumpido por breves episodios de delirio en que los pacientes se animan o violentan para luego caer de nuevo en apatía. Pueden hablar consigo o con personas imagi-

narias; en raras ocasiones la rigidez de nuca llega tal grado que es necesaria la punción lumbár, en cuyo caso el líquido se encuentra normal y a mayor presión.

Descripción exacta de la evolución en la segunda semana fué dada por Murchison: "el estupor y delirio alternan, siendo el último mayor por las noches". La postración es intensa: el paciente descansa en decúbito dorsal quejandose, murmurando incoherencias o inmóvil y callado con tendencia a -- hundirse en la cama.

Está imposibilitado para levantarse o volverse, se le despierta con dificultad y es indiferente a su medio. Se -- pueden observar temblores, espasmos crónicos y retirada de -- las ropas de la cama.

Se expresan insulsamente y sin contenido; las conjuntivas están hiperémicas, los párpados casi siempre cerrados y las pupilas en miosis. Con frecuencia presentan hipoacusia. De hablarsele fuertemente, abre los ojos y mira fijamente a su alrededor y si se le dice que saque la lengua abre la boca y la deja abierta hasta nueva orden. Tales son todos los signos de conciencia existentes que pueden estar ausentes. -- Pero en todo este tiempo su mente no está inactiva, su imaginación crea ideaciones extravagantes, en las cuales creó y -- las cuales puede recordar después de recuperarse. Los dientes y labios se cubren de sarro; la lengua se endurece, seca y oscurece (con músculos en espasmo), temblorosa y de difícil prostración. El abdomen se encuentra flácido y en ocasiones timpánico; hay constipación, o puede haber una o dos evacuaciones de fácil exorción.

La orina es más abundante, aunque más pálida y de baja densidad; puede haber incontinencia o retención de orina que no se puede sondar. La piel se encuentra de menor temperatura

que antes y algunas veces húmeda. Hay aumento de las man--
chas con carácter petequial. Las partes sometidas a presión
y particularmente, la piel sobre el sarro se enrojecen e hi
pertesian y pueden fácilmente necrosarse. El pulso es rápi--
do (112 a 140), débil y ondulante y frecuentemente intermi--
tentemente, irregular o casi imperceptible, el impulso car--
diaco y el primer ruido están disminuidos o ausentes (Murchi
son, 1884).

A este respecto se pueden agregar algunos detalles para
completar el cuadro del período crítico de la enfermedad.

La tos persiste con expectoración de difícil expulsión,
puede acompañarse de condensación pulmonar diseminada, reve-
lada con mayor frecuencia por radiografía que por explora--
ción física.

La respiración es generalmente rápida y superficial. La
tensión arterial continúa menor que la normal y puede descen-
der por debajo de 80/50 en casos graves. Aunque el miocar--
dio está lesionado, el síndrome de insuficiencia cardiaca --
congestiva no aparece en la etapa aguda de la enfermedad. En
pacientes graves frecuentemente se observa golpe.

En mitad de casos hay esplenomegalia palpable. Frecuen-
temente se observa insuficiencia renal de grado variable. La
oliguria y uremia elevada casi siempre están presentes en ca-
sos fatales de tifo. Puede haber gangrena de pies, punta de
dedos, pabellones, auriculares, nariz, pene, escroto o vul--
va.

Hacia el final de la segunda semana pueden aparecer pa-
ratiditis, otitis media y forunculosis.

En casos fatales, el período final se caracteriza gene--

ralmente por estupor profundo que evoluciona a coma; algunos pacientes tienen otras características típicas de uremia. La cianosis y la condensación pulmonar se acentúan al grado que esta última puede percibirse en exploración física. La tensión arterial puede descender a niveles muy bajos. Antes de la muerte puede observarse evidencia de colapso vascular periférico. La piel se enfría, humedece y palidece, el pulso radial se hace débil o desaparece y el paciente muere. En algunos casos la temperatura puede descender a valores subnormales algunas horas antes de la muerte; A menos que la muerte se deba a infección bacteriana secundaria, aquella ocurre entre el noveno y decimotercero día de la enfermedad. Si un paciente se recupera, la fiebre generalmente disminuye rápidamente en la tercera semana de enfermedad, volviendo la temperatura a niveles normales o subnormales en dos o cinco días. El estado mental mejora en forma sorprendente cuando la temperatura comienza a disminuir. Con excepción de algunos casos de encefalitis grave por el mismo tifo, la recuperación de capacidades físicas y mentales es muy rápida en convalecencia. En dos o tres meses se restablecen fuerza y actividad. Una característica muy importante de la enfermedad es la ausencia de secuelas graves a pesar de que el sistema nervioso central, el miocardio y los riñones son agredidos en la fase aguda de enfermedad.

La hemoglobina y el número de eritrocitos disminuyen durante el curso de tifo, particularmente en la segunda y tercera semanas de enfermedad en que los eritrocitos pueden disminuir a 3.5 millones por milímetro cúbico con reducción correspondiente de hemoglobina. Valores normales se restablecen rápidamente. En la primera semana de enfermedad, los leucocitos están más bien disminuidos, variando éstos entre 8 000 y 2 000 por milímetro cúbico. Durante el período febril hay ausencia constante de eosinófilos. En la segunda y tercera semanas de enfermedad el número de leucocitos puede

ser normal o ligeramente elevado. Al haber complicación bacteriana secundaria, los leucocitos pueden estar considerablemente elevados. Mientras hay fiebre prácticamente todos los pacientes presentan albúmina en la orina. Hay tendencia de la densidad de orina a estar elevada durante la primera semana; posiblemente por deshidratación. En la segunda y tercera semanas de enfermedad los pacientes graves pueden producir pequeños volúmenes de orina de relativamente baja densidad. En la iniciación del período de convalecencia se ha observado diuresis. Puede haber microhematuria de grado variable; la macrohematuria, es muy rara. Sin embargo, los cilindros granulosos pueden ser numerosos, particularmente --- cuando los pacientes presentan retención nitrogenada. El nitrógeno no proteínico y el de urea aumenta en la mitad de casos aproximadamente. La elevación empieza en la segunda semana y con frecuencia se presentan después de una caída de la tensión arterial. Se han observado niveles de 100 a 200 mg. por 100 ml. de sangre en pacientes que sobreviven, pero generalmente tales cantidades son presagio de muerte.

Las lesiones renales pueden deberse a la disminución en el flujo renal. La aparición de insuficiencia renal con la consabida azotemia, es uno de los primeros fenómenos que implican pronóstico grave; la azotemia, casi sin excepción, -- precede a la muerte.

Hacia el final de la primera semana se observan cambios en las proteínas del suero; la albumina disminuye y la globulina aumenta con inversión de la proporción albumina-globulina. Los cloruros generalmente están a menos de 95 miliequivalentes por litros, encontrándose valores hasta de 85; simultáneamente se reducen los cloruros en orina,

El poder de combinación del bioxido de carbono de sangre puede estar normal o disminuido; el pH de suero es nor-

mal generalmente. Asimismo, los valores de volúmen plasmático caen dentro de límites normales. La ligera reducción en el volúmen sanguíneo total (hacia el final del padecimiento en algunos pacientes) se atribuye a la reducción en el volúmen de eritrocitos.

Las radiografías de tórax frecuentemente revelan condensaciones difusas desiminadas, y con menor frecuencia de mayor extensión que la indicada por exploración física.

Existen cambios transitorios en el electrocardiograma; estos consisten en voltaje bajo del complejo QRS y ondas T bajas o invertidas, y con menor frecuencia, depresión del segmento ST.

El curso del tifo se altera mucho por tratamiento con tetraciclinas o cloranfenicol. Después de 12 a 24 horas de iniciado tratamiento intensivo, se detiene el progreso de la enfermedad, observandose mejoría en dos a tres días, con disminución de temperatura, decaimiento y apatía. En cuanto más tempranamente se inicie tratamiento, más rápida será la recuperación y menor la convalecencia. El tratamiento puede fracasar de no ser instituido antes del desarrollo de azotemia y lesiones tisulares extensas por daño vascular.

ANATOMIA PATOLOGICA___No hay hallazgos característicos de tifo en la autopsia exoepto lesiones de piel; puede observarse, en caso de existir, bronconeumonía, cambios miocárdicos y petequias en tejidos subcutáneos y cerebro.

Raramente se encuentra gangrena simétrica de extremidades y trombosis de grandes vasos. La patología microscópica del tifo es muy característica. Las Rickettsias se multiplican en las células endoteliales que recubren vasos pequeños.

Las células afectadas aumentan de volúmen y proliferan a juzgar por las numerosas mitosis.

Hay trombosis resultantes del daño causado por el crecimiento de rickettsias. El acúmulo de polimorfonucleares, macrófagos y células linfoideas alrededor de tales lesiones en capilares, arteriolas y vénulas da origen a imágenes histológicas definidas llamadas por algunos nodulos de Fraenkel. -- Las etapas tempranas del desarrollo de estas lesiones han sido estudiadas por biopsia de piel (Wolbach, Todd y Palfrey, 1922). Con técnicas especiales pueden demostrarse rickettsias en algunas células endoteliales. Las lesiones vasculares son muy numerosas en piel, sistema nervioso central y -- miocardio; en otros órganos también se encuentran.

Las áreas necróticas de piel parecen estar asociadas -- con trombosis de capilares, pequeñas arterias y venas empezando en el corión. La gangrena simétrica de extremidades -- puede deberse a lesiones en nervios mas que a trombosis de -- grandes vasos. Las lesiones en tracto respiratorio son similares a las de procesos bronconeumónicos terminales en varias enfermedades. Hay evidencia sugestiva de neumonía por rickettsias (National Research Council, 1953).

MODELO EXPERIMENTAL

El tipo de enfermedad que se presenta como infección natural del hombre, del piojo del cuerpo humano *Pediculus humanus Corporis*, y el piojo de cabeza humana, *Pediculus humanus capitis*. El papel del piojo del cuerpo humano en la transmisión del tifo fué demostrada por primera vez experimentalmente por Nicolle, Comte y Conseil, en 1909. El piojo del cuerpo humano vive casi siempre en la vestimenta del hombre.

Los huevos son depositados en costuras de ropa interior

después de aproximadamente ocho días, nacen los productos y pasan por tres etapas antes de ser adultos. Estos habitan en los vestidos dejándolos cada vez que necesitan alimentarse con sangre de huésped. No pueden volar o saltar, pero se arrastran varios metros.

Se alimentan de cuatro a seis veces diarias en condiciones naturales. Durante el período febril de pacientes con tifo existen rickettsias en sangre. El piojo se infecta por ingestión de ésta, cuyas rickettsias pasan a las células de tracto digestivo. Todas las fases del piojo son susceptibles de infectarse con *R. Prowazeki*. Después de algunos días de rickettsias, se han multiplicado tanto que las células que las contienen aumentan de volumen y pueden reventar. Las rickettsias libres pueden pasar, luego a la materia fecal, o pueden instalarse en células no infectadas. Generalmente las rickettsias aparecen en materia fecal de piojos infectados tres a cinco días antes. Estos generalmente mueren a los siete a diez días, pero pueden pasar 24 días antes que todas las células del intestino medio se llenen de rickettsias.

Los piojos han sido usados mucho en investigación de tifo. Con este propósito se mantienen colonias alimentadas dos veces diarias con sangre de sujetos sanos. Los piojos se encierran en una pequeña capsula cubierta con seda, que se fija a pierna o brazo. Algunas veces es más conveniente guardar la capsula en incubadora entre los alimentos de piojos. Si la temperatura de aquélla es menor de 30° c., las rickettsias pueden no desarrollarse; a temperaturas mayores de 37° c., la colonia de piojos en sí no pasa muy bien. Woigle, en 1920, ideó una técnica para la infección experimental de piojos introduciendo rickettsias a través de un capilar de vidrio conectado en el recto del insecto. La infección adquirida en esta forma es idéntica a la producida en

forma oral. Aunque los piojos no medran si se alimentan de otras especies animales, ha sido posible alimentarlos e infectarlos por medio de conejos a su vez con rickettsias. Recientemente se ha puesto en uso membrana artificial para la infección experimental de piojos (Haddon, 1956 a, b), permitiendo así una experimentación más amplia.

La rickettsia Prowazeki está presente sólo en células proximales a luz intestinal y en heces de piojos infectados; no han sido demostradas en otros tejidos como las glándulas salivales. No son transmitidas de generación en generación por los huevos. La evolución de tifo en piojo de cabeza humana es idéntica al del piojo de cuerpo, pero éste es más importante en la transmisión de tifo.

Los monos, cobayos, ratas y otros roedores, embriones de pollo en desarrollo y ciertos artrópodos son susceptibles de infección experimental con tifo. Monos inoculados con *R. prowazeki*, padecen enfermedad febril de algunos días de duración a la cual sobreviven. Se han descrito erupción dérmica en monos con tifo, pero por lo general está ausente.

Los animales pierden el apetito y se hacen apáticos, -- sin exhibir otros datos de enfermedad. El tifo fué transmitido a cobayos por Nicolle, Conseil y Conor, en 1911, quienes observaron fiebre de varios días de duración después de la inoculación. La infección se produce por inoculación intraabdominal de sangre tomada de un paciente con tifo, y durante el período febril. Si se obtiene muestra en la primera semana de enfermedad, puede usarse sangre total; después del séptimo u octavo día es conveniente dejar que la muestra coagule; después de centrifugarse el suero se separa y se usa en pruebas serológicas; posteriormente el coágulo se trata con volumen igual de diluyente estéril, tal como leche descremada o el diluyente llamado "suero-a-PG", que es solu-

ción de sucrosa, fosfato y glutamato (Bovarnick y col., ---- 1950). Después de sedimentación de partículas grandes, la suspensión de coágulo hidratado se inocula en dos cobayos machos, cada uno con peso aproximado de 500 g. dando a cada animal 4 a 5 ml. pueden emplearse hembras, pero, por razones que se mencionarán al hablar de tifo murino, es de preferir cobayos machos. La eliminación de suero de sangre coagulada sirve para aumentar la posibilidad de detectar rickettsias, eliminando anticuerpos presentes en suero de paciente, después del séptimo día de enfermedad, en algunos casos, los cobayos pueden enfermar durante las primeras 18 a 24 horas después de inoculación, probablemente como consecuencia del gran volumen de sangre requerido para el aislamiento de rickettsias. Un porcentaje pequeño de animales pueden morir en esta etapa. Generalmente sin embargo, los animales guardan bien después de inoculación y la detección de rickettsias depende unicamente de la curva térmica.

La temperatura matutina normal de cobayos inoculados con sangre de paciente tienen un período más bien prolongado de incubación antes que la temperatura sobrepase 40.0°C., pueden pasar 12 a 24 días antes de la elevación. Cuando se hacen suspensiones de cerebro o bazo de tales animales en el tercero o cuarto día de fiebre para reinocularse a cobayos sanos por vía intraabdominal, en el período de incubación se acorta a siete a nueve días, incluso en reinoculaciones posteriores.

Para reinocular, se anestesia superficialmente con éter un cobayo febril y se sangra por el corazón; se extrae el cerebro y se homogeneiza hasta formar suspensión al 10 por 100 en diluyente adecuado. Se usan uno o dos ml. de suspensión para inoculación intraabdominal en los siguientes pasos. El bazo puede emplearse con éxito en lugar de cerebro, si se extrae el segundo o tercer día de fiebre, la única evidencia -

macroscópica de infección al abrir el cobayo es un exudado - fibrinoso sobre la superficie de bazo; este es un hallazgo - constante en animales primarios o secundariamente inocula--- dos.

Frotis hechos raspando algunas de las células debajo -- del exudado y teñidos apropiadamente pueden contener algunas células serosas grandes, en donde se localizan rickettsias. Es muy difícil encontrar células con rickettsias en frotis - de bazo o túnica vaginalis de cobayo infectado con varieda-- des epidémicas, a menos que se busquen en el primero y segun-- do días de la reacción febril. La fiebre puede durar sólo - dos o tres días, más frecuentemente una semana y raramente - más de 10 días, los cobayos sobreviven al tifo sin presentar secuelas, a menos que la dosis infectante sea masiva, un --- gran volumen de yema infectada con billones de rickettsias - por mililitro; en tal caso el período de incubación dura al-- gunas horas y además de fiebre, el animal puede presentar -- hipertrofia de esoroto y adhesiones entre testículos y escro-- to, esta reacción de túnica o hipertrofia de escroto fué ob-- servada por Neill en 1917 y estudiada posteriormente por Mo-- ser en 1928, al fenómeno se le llama algunas veces reacción de Neill-Mooser, aunque puede ser observada en cobayos con - tifo epidémico, particularmente si se inoculan muchas ric--- kettsias la reacción es más común en tifo murino. Los coha-- yos no presentan dermatosis como consecuencia del tifo; por otra parte, el examen microscópico, el cerebro presenta le-- siones vasculares similares encontradas en cerebros humanos y de monos si dicho examen se hace del tercero al cuarto dí-- a. Una seria desventaja del uso de cobayos para el estudio de tifo epidémico es que la única evidencia de infección es la temperatura rectal tomada diariamente durante varias sema-- nas. Aproximadamente 5 por 100 de animales inoculados con - material virulento no presentan fiebre.

La rata de algodón (*Sigmodon hispidus*) ha sido muy útil en estudios cuantitativos de *R. prowazeki*. Dicha especie -- muere después de inoculación intracardiaca de 10^6 a 10^7 rickettsias. Desarrolla inmunidad definida después de 21 días de inoculación intraabdominal de números muy pequeños de rickettsias; las pruebas de fijación del complemento se hacen positivas y el animal está en posibilidades de resistir varias dosis fatales. El número mínimo de rickettsias detectable en rata de algodón es aproximadamente el mismo que en piojos de cuerpo humano (Fuller, 1953, 1954). Por el contrario, se necesitan muchas más en cobayos.

La rata blanca no es susceptible de infectarse con tifo epidémico en el sentido común; sufre una infección poco aparente. Los esfuerzos para conservar una variedad por inoculaciones seriadas en rata blanca generalmente son infructuosos, lo cual es de valor para diferenciar tifo murino de epidémico.

El ratón blanco sufre sólo infección moderada al ser inoculado por vía intraabdominal con casi todas las variedades de tifo epidémico si se inoculan relativamente pocas *R. prowazeki*. Sin embargo, es posible conservar una variedad durante varios pases en ratones por inoculación intraabdominal de suspensiones de cerebro. La inoculación intranasal de suspensiones abundantes en *R. prowazeki* produce condensación pulmonar y muerte; algunas variedades han sido conservadas en ratones indefinidamente pasándolas en esta forma. La irradiación de ratones blancos con grandes dosis de rayos X aumenta su susceptibilidad; el inocular dichos animales con números les produce infección de muerte en pocos días. La inoculación intravenosa o intraabdominal de suspensiones concentradas de rickettsias muy virulentas en ratones blancos normales causa muerte de animales como consecuencia de reacción tóxica. La rata blanca también muere después de algu--

nas horas de inoculación intravenosa de suspensiones concentradas de rickettsias.

Este fenómeno se estudia en la sección sobre etiología.

Otras especies han sido empleadas en experimentos con tifo, incluyendo el jerboa sudafricano, *Tatera brantsi* y jerboas egipcios, *Gerbillus gerbillus* y *Gerbillus pyramidum*.

El conejo ha sido útil en varios aspectos del estudio del tifo, en ciertas condiciones se ha obtenido suspensión abundante de rickettsias de pulmón de conejo después de inoculación intratraqueal, Giroud, en 1938, demostró que podían producirse lesiones en piel de conejo por inoculación intracutánea de rickettsias y que dicha técnica era útil en estudios cuantitativos.

Debe hacerse hincapié en que el intento de obtener rickettsias de pacientes es un problema de investigación que no debe utilizarse para fines diagnósticos por el riesgo de infección para el personal.

ETIOLOGIA

Las publicaciones iniciales de Ricketts y Wilder (1910 a, b) y Von Prowazek (1914) fueron seguidas (después de un período de incertidumbre respecto al agente etiológico) por trabajos de Da Rocha Lima (1916), que claramente implicaban los organismos que él estudió. Los experimentos -- que cuidadosamente controlados por Wolbach y Coles, (1922) no dejaron lugar a duda en cuanto a que la rickettsia *prowazeki* causa tifo.

Hay una variación notable en tamaño y forma de rickettsia tífica. En frotis tienen aspecto cocoide o forma de bag

tón agrupados en pares unas veces, otras, en largas cadenas con un diámetro aproximado de 0.3 micras. Frecuentemente aparecen bipolares en frotis ordinarios y en microscopía electrónica (Ris y Fox, 1949), sin embargo la forma más típica es de un diplobacilo con extremos ligeramente puntiagudos y una banda transparente entre los dos bacilos. Es difícil teñir *R. prowazeki* por método de Gram. El método descrito por Macchiavello (1937) es la mejor tinción para rickettsias.

Pasos a seguir en técnica de Macchiavello: soluciones: A) fucsina básica al 0.25 por 100 en agua destilada; B) ácido cítrico recientemente preparado en concentración del 0.25 por 100; C) azul de metileno al 1 por 100 en agua destilada. El frotis se fija levemente a la flama y se tiñe durante --- tres o cinco minutos con fucsina recientemente filtrada; se elimina ésta inclinando el frotis, que de inmediato se sumerge en solución de ácido cítrico recientemente preparada; se elimina ésta inmediatamente y se coloca al frotis en agua corriente. La etapa final consiste en agregar al frotis azul de metileno el cuál se elimina después de pocos segundos. Luego el frotis se lava brevemente en agua corriente y se seca con papel filtro. Las rickettsias se tiñen de rosa o rojo brillante con fondo azulado.

La *R. prowazeki* es relativamente destruíble por antisépticos comunes como formalina, fenol, mertiolato, etc. temperaturas mayores de 56°C por 30 minutos producen su muerte, puede conservarse su viabilidad en muestras de sangre a temperatura de refrigerador (dos a cuatro grados centígrados) durante uno o más días; pero los organismos mueren en algunas horas a temperatura ambiente ó 37°C. Por otra parte, la rickettsia puede sobrevivir en heces de piojo durante varios meses si la humedad y temperatura se conservan bajas. El agua común, la destilada y la solución salina fisiológica tienen efecto pernicioso sobre su viabilidad; los medios más --

adecuados para preservar la rickettsia en suspensión son leche descremada estéril y "sucrosa PG" (Bovarnick, Miller y Snyder, 1950).

El método más satisfactorio para preservar rickettsias, es congelación rápida en mezcla de alcohol-hielo seco en ampulla de vidrio sellada, almacenada ésta en gabinete con hielo seco a -76°C ; en este estado las rickettsias conservan su vitalidad durante cuando menos 16 años.

Para usarlas es importante deshelar rápidamente, ya que la vuelta lenta de -76°C a temperatura ambiente causa pérdida de viabilidad. Además, aun períodos breves de almacenamiento a temperaturas entre -5° y -20°C pueden perder su vitalidad.

La desecación del material después de congelado es satisfactoria para almacenaje de cepas en circunstancias apropiadas.

Por medio de varias técnicas se ha demostrado que la rickettsia tífosa contiene complejos de carbohidrato y proteínas, ácidos nucleicos y lípidos (Castañeda, 1934; Cohen y Chargaff, 1944; Cohen, 1950; Ris y Fox, 1949; Schaechter y Cols. 1957).

Cuando se tiene cuidado de preservar la viabilidad de rickettsias durante procedimientos de purificación, es posible demostrar que dichos microorganismos tienen actividad respiratoria independiente (Bovarnick y Snyder, 1949; Wiseman y Cols, 1951), también se ha demostrado la presencia de una transaminasa en rickettsias (Bovarnick y Miller, 1950; Hoppa y Cols., 1956).

Se han hecho muchos intentos sin éxito de cultivar *R. prowazeki* en medios libres de células.

Sin embargo, se ha podido desarrollarla en varios tipos de cultivo de tejidos.

Castañeda, en 1939 demostró que podían obtenerse rickettsias abundantes por inoculación intranasal de roedores con tifo murino; sus observaciones fueron extendidas a cépas epidémicas por investigadores franceses (Durand y Giroud, 1940).

La infección con *R. prowazeki* provoca respuestas serológicas en hombre y animales inferiores.

Pueden demostrarse anticuerpos específicos por fijación de complemento, aglutinación de rickettsias, reacciones con precipitina, pruebas con opsoninas y pruebas de neutralización o protección.

Hay también una prueba serológica importante llamada reacción de Weil-Felix, aglutinación de *Proteus* OX 19 por suero de pacientes con tifo.

Weil y Felix (1916), obtuvieron (de orina de paciente tífico), una cepa de *Proteus* que era aglutinada no sólo por el suero de paciente original, sino por suero de otros pacientes tífosos.

Estudios posteriores de varias cepas de *Proteus* revelaron que el ahora llamado OX 19 es el más adecuado para diagnóstico de tifo. Este fenómeno ha sido objeto de muchos experimentos, y se ha tratado de explicar de diversas maneras. Aunque no se ha encontrado relación etiológica entre cepas de esta bacteria y el tifo.

Castañeda (1934), demostró un antígeno de carbohidrato común a *Proteus* OX 19 y a *R. prowazeki*. Aunque la reacción de Weil-Felix está en más del 90 por 100 de pacientes con tifo transmitido por piojo, el suero de cobayos con tifo, así como el de algunos otros animales no desarrollan aglutininas contra el *Proteus* OX 19.

Los estudios hechos por Craigie y colaboradores (1946), Fulton y Begg (1946) y Topping y Cols. (1945) demostraron la existencia de dos componentes en *R. prowazeki*, un componente destructible por calor que es específico para *R. prowazeki* y un componente estable al calor que es común a *R. prowazeki* y *R. mooseri*. Lavándolo repetidamente en centrífuga de alta velocidad (Plotz y Cols., 1948), el antígeno común puede ser reducido a una concentración baja, resultando en aumento considerable en especificidad de ciertas suspensiones de rickettsias.

Las rickettsias vivas de tifo, ambas, *R. prowazeki* y *R. mooseri*, son tóxicas para ciertas especies de ser administradas en suspensiones altamente concentradas (Gildemoister y Haagen, 1940; Neva y Snyder, 1952, 1955; Wattenburg y Cols., 1955). La toxicidad está íntimamente relacionada a rickettsias vivas; se creó que actúan por daño directo a células de animal, generalmente el endotelio capilar, con la consecuente extravasación de plasma y muerte por pérdida progresiva de volumen circulante. En conejos, suspensiones de *R. Mooseri* causan lisis in vivo de eritrocitos y elevación del potasio de sangre, la cual contribuye a manifestaciones de toxicidad grave (Paterson y Cols., 1954).

Los eritrocitos de varias especies son lisados in vitro por rickettsias tifosas (Clarke y Fox, 1948; Snyder y Cols., 1954). Es probable que el fenómeno depende de cuando menos

una o más reacciones enzimáticas; se requieren aglutamato y magnesio para la reacción.

Ambas, toxicidad y hemólisis, pueden ser neutralizadas por suero de hombre y animales inferiores convalecientes de tifo.

Estudios posteriores de Topping y colaboradores (1945), Hamilton (1945) y Craigie y colaboradores indican que los factores tóxicos de rickettsias murinas y epidémicas son inmunológicamente distintas.

DIAGNOSTICO

Antes de la aparición del eritema característico, y sobre bases clínicas solamente, es imposible asegurar con certeza que un paciente tiene tifo. El cuadro clínico de la etapa temprana de varias enfermedades infecciosas se parece mucho a la de tifo epidémico. Aquellos cuadros más fácilmente confundibles con el tifo murino, viruela, fiebre recurrente, paludismo, fiebre tifoidea, meningitis, meningocócica, sarampión y fiebre amarilla. La aparición y evolución del eritema de tifo sirven para distinguirla de otras erupciones. Al diferenciar tifo de fiebre manchada de las Montañas Rocosas es útil recordar que el eritema de esta última generalmente aparece primero en extremidades expuestas y luego extiende al tronco, incluyendo frecuentemente la cara, las palmas de manos y pies. El diagnóstico clínico de tifo epidémico es particularmente difícil en niños o personas que han recibido con anterioridad vacuna antiftísica. En tales casos, el eritema puede ser de corta duración o estar ausente, los síntomas son menos graves y la duración de la fiebre es de tres a cinco días.

El suero de la mayoría de pacientes con tifo aparecen -

aglutininas para Proteus OX 19 durante la segunda semana de enfermedad. En una gran proporción de casos, la concentración se eleva a 1/160 o más, adquiriendo con frecuencia valores mayores de 1/1000 en el acimut de la respuesta, que generalmente ocurre en la tercera semana de enfermedad y en las dos primeras semanas de convalecencia. La concentración de Weil-Felix disminuye a niveles por debajo de 1/160 algunas semanas después del final de enfermedad. En casos excepcionales, el exámen repetido de suero de pacientes a través de enfermedad y primera parte de convalecencia puede no demostrar elevación en la concentración Weil-Felix, o el paciente puede morir sin elevación de concentración Weil-Felix, o el paciente puede morir sin elevación de concentración en fase alguna. La infección causada por Proteus Vulgaris origina aglutininas contra Proteus OX 19. En raras ocasiones puede encontrarse persona cuyo suero aglutine Proteus OX 19, aunque no tenga tifo; en tales casos, la concentración permanece en un mismo nivel, sin preservar la elevación y caída característica de la respuesta a tifo epidémico. Una elevación en concentración de nivel bajo (0 a 1/20) a más del doble de la primera cifra puede ser de significado diagnóstico. La prueba puede ser hecha con Proteus X 19 vivos o muertos, pero debe tenerse cuidado de usar cultivos que tengan la forma "O". Se han creado pruebas de Weil-Felix con frotis que pueden hacerse en cama de paciente de tres a cinco minutos. Se usan variedades diferentes de Proteus en el diagnóstico de otras enfermedades por rickettsias, principalmente OX 2 y OX K. El suero de pacientes tíficos pueden presentar ligera elevación de aglutininas por OX 2, pero muy raramente la presenta para OX K.

La técnica ideada por Cox (1938), por la cual emplea sacos vitelinos de embrión de pollo para el cultivo de rickettsias, hizo posible preparar grandes cantidades de antígeno para pruebas serológicas. Las suspensiones de rickettsias de saco vitelino después de repetidos lavados dan antígenos espe-

cíficos adecuados para diferenciación entre anticuerpos de tifo epidémico y anticuerpos de tifo murino en suero de hombre y animales inferiores. En suero de pacientes pueden detectarse anticuerpos fijadores de complemento desde el séptimo u octavo día de enfermedad; aumentan en concentración llegando al máximo hacia el decimosegundo al decimosexto día. Posteriormente, la concentración disminuye lentamente por período de meses a valores bajos que pueden persistir durante años. Ocasionalmente, la concentración puede llegar a cero algunas semanas después del fin de enfermedad. Puede ser difícil o imposible diferenciar tifo epidémico de tifo murino por pruebas de fijación de complemento en suero de personas que han sido previamente vacunados con vacunas con rickettsias muertas (Plotz y Wertman, 1945; Zarafonetis y Cols., -- 1946; Smadel, 1948). En años recientes se ha hecho muy difícil obtener suspensiones de rickettsias lavadas altamente específicas para su uso en prueba de fijación de complemento, ya que las fuentes comerciales han abandonado la manufactura de antígeno.

El suero de hombre y ciertos animales, después de infección por tifo, pueden demostrarse anticuerpos que aglutinan suspensiones de rickettsias. La prueba requiere mayor destreza y es considerablemente más cara que la fijación de complemento.

Las pruebas que demuestran la presencia de opsonina precipitinas y anticuerpos neutralizantes son valiosas en estudio de tifo, pero son prácticas sólo para laboratorios en los que continúa y extensamente se trabaja con rickettsias; 1) precipitinas, Lim y Kurotchkin (1929); Topping y Cols., -- (1945); 2) opsoninas, Epstein (1922); Castañeda (1936 a); 3) pruebas de neutralización y protección, Gildemeister y Haagen (1940); Giroud (1938); Clavero y Pérez Gallardo (1943 a) Topping y Cols.; van den Ende y Cols. (1946).

En 1953 Chang creó una prueba serológica basada en aglutinación de eritrocitos de carnero o eritrocitos humanos grupo 0 después de sensibilización con fracción serológicamente activa producida por tratamiento de rickettsias con éter, calor y álcalis (Chang, 1953; Chang y Cols., 1953, 1954). Al material activo se le dió el nombre de "Substancia sensibilizante de eritrocitos" o SSE. Los eritrocitos expuestos a la SSE de tifo son aglutinados específicamente por sueros de pacientes desde la iniciación de segunda semana de enfermedad. Los anticuerpos antiSSE persisten en suero de paciente por largos períodos después de la enfermedad. La SSE de tifo es común para especies epidémicas y murinas y es distinta de antígenos relacionados con fijación de complemento, aglutinación de rickettsias o reacción de Weil-Felix. La SSE de tifo puede imbricarse antígenicamente con la SSE derivada de miembros del grupo de fiebre manchada de las Montañas Rocosas. La prueba con SSE es más sencilla y menos cara que la de fijación de complemento.

La técnica de anticuerpos fluorescentes modificada por Goldwasser y Shepard (1958) es procedimiento útil en diagnóstico de tifo.

Las técnicas serológicas son métodos preferidos en diagnóstico de tifo transmitido por piojo, ya que las técnicas para cultivar *R. prowazeki*, inoculando animales, embriones de insectos incluye procesos que requieren facilidades de laboratorio específicos, así como destreza en interpretación de resultados. Así, para establecer definitivamente que se aisló *R. prowazeki* de paciente, es necesario demostrar la producción de anticuerpos específicos, la ausencia de bacterias cultivables, la existencia de inmunidad cruzada recíproca con cepas conocidas de tifo, y la presencia de lesiones patológicas específicas con rickettsias intracelulares típicas.

TRATAMIENTO

Toda persona que maneja casos de tifo debe ser inmunizada. Para evitar que piojos se adhieran a vestidos, debe protegerse durante la desinfestación de pacientes, usando guantes de hule y batas de cirugía. Al ser admitido al hospital, el paciente debe ser bañado con jabón y agua o solución de Lisol al 1 por 100, y la ropa debe ser desinfectada, preferiblemente por calor. El paciente y su ropa de hospital deben ser cuidadosamente espolvoreados con polvo desinfectante DDT al 10 por 100, primero al ingresar a la sala y posteriormente cada semana hasta ser dado de alta. Para desinfectar al paciente hace tiempo había que rasurar cabeza, regiones axilar y púbica; esto ya no es necesario. Después de completar la desinfestación, se recomienda tomar precauciones comunes.

Es muy importante contar con enfermeras ayudantes capaces y dispuestas a ayudar. Para evitar que pacientes en delirio se hagan daño, es necesario la supervisión constante. Los pacientes estuporosos o aquellos en coma deben ser movidos frecuentemente de lado a lado para evitar escaras de decúbito. Elevación de temperatura de 40.5°C ó más debe ser tratada inmediatamente con esponjas frías. La higiene oral es muy importante en prevención de parotiditis. Líquidos deben ser administrados a intervalos frecuentes en cantidades adecuadas para producir cuando menos 0/500 ml de orina diaria. Son de desear dietas líquidas o semisólidas altas en contenido calórico y vitaminas. Paraldehído e hidrato de cloral son muy valiosos en control de delirio activo e inquietud y son preferibles a morfina para dichos propósitos. Los barbitúricos deben evitarse, ya que algunos pacientes reaccionan desfavorablemente después de ser administrados. Puede usarse codeína para quitar la cefalea. Raramente están indicados digital y otras drogas que actúan sobre cora-

zón. El oxígeno administrado en máscara o en tienda hace -- sentirse más cómodos a pacientes con cianosis, pero es dudoso que hagan mas que prolongar la vida algunas horas en casos con sianósis intensa. El suero inmune al tifo de hombre y varias especies animales ha sido administrado a pacientes con tifo.

Puede observarse efecto benéfico si se administra suero inmune potente al iniciarse la enfermedad, pero tales sueros son caros y poco disponibles.

"Tetraciclinas y cloranfenicol"___Son muy efectivos en tratamiento de infección experimental con tifo (Ley y Sma---del, 1954). Aunque relativamente pocos pacientes con tifo - primario epidémico transmitido por piojo han sido tratados - con estos antibióticos, su eficacia en pacientes con tifo -- scrub y fiebre manchada de las Montañas Rocosas hace pensar que serán de utilidad contra tifo epidémico también. El clí nico debe escoger el que prefiera de acuerdo con experiencia propia. Dichos antibióticos se dan generalmente en forma o- ral, aunque hay formas para ser administradas por vía endovag nosa. La dosis inicial se dá en el transcurso de dos a cua- tro horas y depende del peso del paciente, usándose dos a -- tres gramos en sujeto con 70 Kg. de peso. La dosis de mante nimiento es de 1 a 2 g. en período de 24 horas, dividido en cuatro dosis. Se observa respuesta a antibióticos en 24 a - 48 horas. La evolución de la enfermedad se detiene en la e- tapa adquirida hasta la administración de antibiótico. La - temperatura vuelve a ser normal y simultaneamente hay mejo- ría subjetiva de paciente. El antibiótico, cualquiera que - sea, debe ser administrado durante tres días después de nor- malizarse la temperatura para disminuir la frecuencia de bro- tos recurrentes de fiebre que pueden ocurrir de suspenderse prematuramente la terapéutica.

"La penicilina y estreptomycin"__tienen ligero efecto con infecciones experimentales por rickettsias, pero su uso en hombre no está indicado. "Las sulfonamidas"__pueden tener un efecto deletéreo sobre tifo y están contraindicadas - (Snyder, 1948). De no haber tetraciclinas o cloranfenicol - disponibles. El uso de ácido paraaminobenzoico puede tener efectos benéficos si se administra en grandes dosis al iniciarse la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

Abarca enfermedades infecciosas y no infecciosas, además, la epidemiología estudia no sólo la aparición de epidemias, sino también la ocurrencia endémica y esporádica de enfermedades y afecciones.

El tifo epidémico ha ocurrido en climas fríos en todas partes del mundo. Las epidemias alcanzan su acimut en la segunda parte del invierno y disminuyen en primavera. El tifo se desarrolla en condiciones de miseria humana que predisponen a aumento en infestación por piojo, tal como hacinamiento, falta de combustible en hogar, pocas facilidades para bañarse, y temporales fríos en los cuales se viste la misma ropa durante meses. El tifo puede adquirirse en todas las edades de la vida. En niños menores de 15 años, la enfermedad es leve; probablemente ocurre con mayor frecuencia de lo que se dice en niños pequeños. Conforme aumenta la edad, la proporción de defunciones aumenta agudamente, como lo demuestran los cuadros sinópticos. En ciertas epidemias la proporción de defunciones ha sido mayor en hombres que en mujeres, de los 20 a los 50 años (Ecke y cols., 1945). Hay variación considerable en la gravedad de tifo en las diferentes epidemias. La proporción total de defunciones de varias epidemias varía de menos de 10 por 100 ó más de 40 por 100. Se sabe poco sobre la resistencia relativa de las diferentes --

razas a la enfermedad, y el efecto de alimentación sobre resistencia no se ha comprendido. Un ataque de tifo epidémico confiere inmunidad que persiste por muchos años. Los ataques secundarios se discuten al estudiar la enfermedad de Brill-Zinsser. La persona que se haya recuperado de tifo epidémico es inmune a tifo murino y viceversa.

TIFUS EN NAPOLES
DICIEMBRE DE 1943 A FEBRERO DE 1944
(VAN DEN ENDE Y COLABORADORES, 1946).

AÑOS	HOMBRES		MUJERES		TOTAL		MORTALIDAD
	CASOS	MUERTES	CASOS	MUERTES	CASOS	MUERTES	PORCENTAJE
Menores de 3	20	1	18	0	38	1	26
3-11	133	2	91	1	224	3	1.3
12-20	221	9	166	10	387	19	4.9
21-29	105	11	108	10	213	21	9.8
30-38	111	14	127	18	238	32	13.4
39-47	59	29	116	28	175	57	32.5
48-56	43	18	56	19	99	37	36.3
57-65	10	7	27	15	37	22	59.4
66-74	2	2	8	3	10	5	50.0
75-y más	1	1	1	1	2	2	100.0
Total	705	94	718	105	1428	199	139

TIFUS EN EL CAIRO, EGIPTO
ENERO DE 1943 A AGOSTO DE 1944
(ECKE Y COLABORADORES, 1945)

EDAD	MACHOS		MORTALIDAD PORCENTAJE	HEMBRAS		MORTALIDAD PORCENTAJE
	CASOS	MUERTES		CASOS	MUERTES	
16-20	1247	120	9.6	689	60	8.7
21-25	1363	208	15.2	586	61	10.4
26-30	988	252	25.5	540	74	13.7
31-35	593	184	30.8	277	71	18.8
36-40	422	142	33.6	332	59	25.4
41-48	264	124	47.0	135	44	32.6

La *R. prowazeki* se encuentra en sangre de pacientes durante período febril; el piojo de cuerpo humano se infecta al alimentarse de dicha sangre. Este tiende a abandonar a pacientes febriles y prefiere habitar en personas con temperatura normal; rápidamente abandona cadáver y busca nuevo huésped. Cuando muere, a la vez que punciona la piel, defeca. Como su mordida es irritante, la persona se rasca y la piel se contamina con heces de piojo.

Probablemente esta es la manera usual en que el tifo es transmitido de hombre a hombre. También es posible infectar se triturando piojo infectado sobre piel, o contaminando con heces infectadas ojos, conjuntivas o mucosa de tracto respiratorio. Una vez eliminado el piojo y bañado el paciente, ya no es capaz de transmitir infección a otras personas por contacto; la *R. prowazeki* no está en saliva, esputo, orina o heces de pacientes, a menos que también haya sangre. No se conocen otros reservorios de tifo epidémico además de hombre.

PROFILAXIS

Los médicos enfrentados con brotes de tifo epidémico -- deben seguir las recomendaciones oficiales de Asociación Americana de Salud Pública (1955). La medida más importante para control rápido de tifo en sitios donde hay pocos casos y localizados, es la aplicación de insecticidas con efecto residual a todos los contactos. En otros lugares en donde la infección está diseminada, está indicada la aplicación de insecticida residual a todas las personas en la comunidad. Se recomienda la inmunización de personas en contacto con los enfermos; personas susceptibles expuestas deben ser desinfectadas con insecticida residual; de tal manera, la cuarentena se hace innecesaria. La estación de información epidemiológica regional de la Organización Mundial de la Salud más cer-

cana debe ser notificada. La desinfección de pacientes y su ropa está descrita en tratamiento.

Estas recomendaciones pueden ampliarse respecto a inmunización y control de piojos. Ambos procedimientos son aplicables al individuo así como a la comunidad. Las vacunas para protegerse contra tifo epidémico son de tres tipos:

1. El tipo preferido de vacuna antitífica contiene *R. Prowazeki* muerto, que no puede causar tifo. Se pueden obtener cantidades adecuadas de rickettsias para tales vacunas de intestino de piojo humano (Da Rocha-Lima, 1918; Weigl 1930), de pulmón de roedor (Castañeda, 1939; Durand y Giroud, 1940), de cultivo de tejidos (Zinsser y Cols., 1938 de membrana del saco vitelino en embrión de pollo (Coz 1919, 1941, 1948; Craigie, 1945; Topping y Cols., 1945). La última conocida como vacuna tipo Cox, fue producida en gran escala durante la segunda guerra mundial y fue administrada a millones de soldados mandados a diferentes áreas en donde estarían expuestos al tifo. A la población civil también fue aplicada la vacuna. La vacuna tipo Cox reduce la frecuencia de enfermedad en un grupo de personas expuestas pero no hay resultados con control satisfactorio sobre la materia. Sin embargo, ha sido establecido definitivamente que reduce la mortalidad por tifo prácticamente a cero. El curso de enfermedad en personas inmunizadas con esta vacuna es más leve y corto que en personas no vacunadas. Además, la frecuencia de complicaciones sería menor (Ding, 1943; Ecko y Cols., 1945; Gilliam, 1946).

En tropas americanas inmunizadas en la segunda guerra mundial sólo hubo 64 pacientes con tifo epidémico leve, de los cuales todos recuperaron (Sadusk, 1947). La recomendación oficial respecto a la vacuna tipo Cox es de dos subcutáneas de un mililitro cada una, separadas por un intervalo de 10 a 14 días, seguidas por dosis de refuerzo.

mililitro al empezar y a la mitad de la temporada de tifo -- (Sadusk, 1947). Antes de aplicar vacuna derivada de embrión de pollo, es conveniente preguntar si la persona no es sensible a proteínas de huevo. De ser así, la vacuna debe usarse con cautela, ya que pueden ocurrir reacciones graves. Anticuerpos fijadores de complemento, pueden existir varios años después de aplicada la vacuna tipo Cox: además una dosis de refuerzo de un mililitro produce respuesta serológica rápida en personas inmunizadas varios años antes, aunque no tengan anticuerpos determinables al serle administrada la dosis de refuerzo (Murray, Ofstrock y Snyder, 1952).

EFFECTOS DE LA VACUNA TIPO COX SOBRE TIFUS EPIDEMICO
(EL CAIRO, EGIPTO) 1943-1944

	NUM. PACIENTES	PROMEDIO EDAD	PROMEDIO DURACION DIAS	NUM. DE MUERTES
No vacunados	47	26	18	9
Vacunados	20	32	11.16	0

Referido a pacientes masculinos de Egipto (edad 18-48) estudiados en Estados Unidos. Comisión del tifus de El Cairo, Ferver Hospital.

2. El segundo tipo de vacuna preparada de "cepa E", variante de tifo epidémico. Esto fué descubierto durante la segunda guerra mundial (Clavero y Gallardo, 1943b), y ha sido estudiado extensamente en la última década (Fox y Cols., 1957). Varios miles de personas han sido inoculadas con cepa E. En pequeños grupos de éstos se ha demostrado que la cepa E puede producir inmunidad en hombre, útil contra infección por otras cepas. Las rickettsias en la vacuna están vivas, pero han perdido propiedad de causar enfermedad grave en hombre. Ha habido reacciones después de inoculación con

dosis mínima; sin embargo, el hecho de que la inmunidad dure largo tiempo (cuando menos cinco años) con dosis simple es de mucha importancia en ciertos casos. En Perú se hacen estudios para determinar la eficacia de la vacuna con cepa E para proteger contra tifo epidémico (Fox y Cols., 1955).

Una dosis o más de vacuna Cox 1 ml cada una, más de 20 días antes de iniciarse la enfermedad. Promedio de vacuna - 2.5 ml. Promedio intervalo entre la última dosis y la segunda serie, dos meses y medio.

3. El tercer tipo de vacuna está compuesto de rickettsias murinas vivas atenuada con ciertos agentes (Leigret y Durand, 1939; Blanc y Baltazard, 1941). Estas vacunas con organismos vivos han sido usados en gran escala con nativos del norte francés de Africa, pero su uso no está exento de riesgo, ya que producen ataques de tifo murino; han ocurrido incluso algunas muertes (Palacios y Cols., 1935; Sadusk y Kuhlenbeck, 1964).

La eficacia de eliminar piojos en control de epidemias fué demostrada en Africa del norte en 1912 (Otto y Munter, 1930) y en Serbia en 1915 (Strong y Cols, 1920). En aquel entonces y hasta hace poco, para eliminar piojos era necesario que la persona infestada se quitara la ropa, que era sometida a calor mientras aquella se bañaba. Cuando los grupos por desinfectar eran grandes, el proceso era aburrido, caro y largo.

Las desventajas de eliminar piojos por calentamiento desaparecieron en 1943 al descubrirse varios polvos antipiojos y métodos por los que se podían tratar grandes números de gente sin que se quitara la ropa. Los polvos eran eficaces si se distribuían al cabello, dentro de mangas, abajo de cuello y alrededor de cintura hacia los pantalones. El insecti-

cida ahora famoso DDT, diclorodifeniltriclorooctano (Mooser, 1942; Bishopp, 1945, Knipling, 1948) demostró ser casi ---- ideal.

La cualidad más satisfactoria del DDT es persistencia - de efecto letal en piojo por más de dos semanas después de - aplicado en vestidos, o más de cuatro semanas después de im- pregnarse con emulsión. La reinfestación de personas a quie- nes se había aplicado DDT se redujo a grado mínimo por eso - efecto persistente del DDT. La mejoría última en la técnica de impregnación con polvo DDT fué invento del impregnador de motor, un instrumento que consiste en un compresor de aire - que opera con diez chorros impregnadores simultáneamente; la técnica ha sido descrita por Greeley (1948).

Informes recientes indican que el piojo de cuerpo huma- no en varios lugares del mundo se ha hecho parcialmente o to- talmente resistente a DDT (Horlbut y colaboradores, 1945; -- Eddy y colaboradores, 1955, y Wright y Brown, 1957). En ta- les casos deben usarse insecticidas con efecto residual (Co- le y Vurden, 1956).

TIFO ENDEMICO

I N T R O D U C C I O N

Tifus murino es una enfermedad febril, aguda relativamente benigna de nueve a quince días de duración, caracterizada por cefaleas y erupción macular. Es infección natural de ratas y ratones, transmitida en forma esporádica al hombre por la pulga de la rata; *Xenopsylla cheopis*. El agente etiológico es *rickettsia mooseri* (Monteiro, 1931). La mortalidad para todas las edades es aproximadamente 2 por 100.

Sinónimos: Tifus endémico, urbano o de tiendas malayas, tifus de la pulga, tifus de rata, murino o americano o del altiplano, tifus de las bodegas, tifo tabardillo.

HISTORIA

Probablemente ya había tifo murino desde épocas antiguas, pero apenas hace algunos años se ha logrado diferenciar del tifus epidémico del piojo. Aunque se registraron algunos casos en Europa como esporádicos (McCrae, 1907), se prestó poca importancia a estos informes. En Estados Unidos, Brill (1910) y Paullin (1913), encontraron casos esporádicos de tifus. Hone (1922) describió varios casos aislados en Australia, y Wheatland (1926) llamó la atención sobre la incidencia de una fiebre no contagiosa de tipo tifoso entre los campesinos de Queensland, durante una plaga de ratones en esa región. Sinclair y Maxcy (1925) y más tarde Maxcy (1926-1929) investigaron casos de tifus "endémico" en el sudeste de Estados Unidos. En el campo epidemiológico Maxcy (1929) sostuvo que existe otro reservorio de la enfermedad distinto al hombre y dijo que ratas y ratones podían servir

como tales. También mencionó que pulgas mites o garrapatas podían ser los vectores. Las pruebas epidemiológicas para sostener una variedad de tifus distinta aparecieron al encontrarse diferencias anatomopatológicas (Wolbach y Todd, 1920) y en las propiedades de las cepas aisladas a partir de casos esporádicos de tifo en México. Neil (1917) observó que machos de cobayos inoculados son cepas de tifus obtenidas en México muestran crecimientos de bolsas escrotales y adherencias de los testículos. Mooser (1928) informó que ciertas cepas de rickettsias de tifo aisladas en México no sólo causan la reacción vaginal en cobayos machos, sino que se multiplican en forma profusa en las células serosas sobre los testículos. La reacción de vainas testiculares en cobayos machos se ha llamado "reacción de Neil Mooser" y las células invadidas por rickettsias, "células de Mooser". Los últimos pasos que prueban la existencia de una segunda variedad de tifus los dieron Dyer, Rumereicht y Badger (1931) quienes aislaron rickettsias en pulgas de rata de Baltimore, y Mooser, Castañeda y Zinsser (1931) que encontraron al agente etiológico de tifus en cerebros de ratas cazadas en una cárcel de la ciudad de México.

Entonces se llamó tifus murino a esta enfermedad para señalar su presencia como infección natural de ratas (Mooser, 1932). Pronto se buscó y se encontró en casi todas partes del mundo (Biraud y Deutschman, 1936). (Zinsser, 1940, Mooser, 1954). Las dos variedades de tifus se aclararon más con las nuevas técnicas serológicas (Smadel, 1948) y por experimentos de vacunación cruzada (Topping y colaboradores, 1945, Craigie y colaboradores, 1945, Murray y Snyder, 1951).

CUADRO CLINICO

El tifus murino del hombre es similar al epidémico del piojo. Si no hay datos epidemiológicos o de laboratorio es imposible (en base sólo a los hallazgos clínicos) determinar

si un paciente tiene tifus murino o epidémico. Sin embargo, el tifus murino es relativamente benigno con mortalidad escasa excepto en pacientes mayores de 50 años. La instalación es más gradual que la del tifus epidémico, los síntomas menos severos, el rash de menor duración, y las lesiones cutáneas menos numerosas. Están menos lesionados el sistema nervioso central, miocardio y riñones. Son raras las complicaciones como, parotiditis, necrosis cutánea, gangrena de extremidades, otitis media, furunculosis, azotemia y bronconeumonía. La curva de temperatura generalmente muestra mayores oscilaciones que la de tifus epidémico.

El período febril se termina con descenso brusco después de nueve a 14 días. La recuperación es rápida sin secuelas. Los datos de laboratorio son similares a los descritos en tifus exantemático, excepto que los hallazgos anormales tienden a ser más ligeros o nulos en tifus murino. Macey (1926), Miller y Beeson (1946), y Woodward (1948) describieron en detalle los datos clínicos.

ANATOMIA PATOLOGICA

La patología de tifus murino en hombres probablemente es similar a la de tifus epidémico. Sin embargo, hay pocos datos al respecto, puesto que se han hecho muy pocas autopsias en casos de tifus murino comprobado.

MODELOS EXPERIMENTALES

El tifus murino aparece como infección natural de ratas y ratones. Se transmite de rata a rata ya sea por el piojo de la rata, *polyplax spinulosus* (Mooser, Castañeda y Zinsser, 1931). O la pulga de la rata, *xenopsylla cheopis* (Dyer, Rumreich y Badger, 1931). La infección en el hombre es accidental sin relación con el mantenimiento de la infección en la naturaleza. Algunos observadores (Zinsser, 1937) consideran las pruebas actuales suficientes para establecer

que tifus murino puede transmitirse de hombre a hombre en -- forma endémica por el piojo humano (Mooser, 1945). Muchas -- más especies de las mencionadas son susceptibles al tifus mu -- rino: monos, burros, gatos, ardillas, ratones de venados, ra -- tones silvestres, rata algodонера, cobayo, embriones de po -- llo, pulgas de gato, mites de ratas tropicales, etc.

La pulga de rata, *X. cheopis* se contamina picando a una rata en fase aguda de infección. Las rickettsias se multi -- plican en las células de la pulga sin producirle daño. Una vez infectada la pulga continúa descargando rickettsias por sus heces durante toda su vida. Otras especies de pulgas, -- especialmente *Pulex irritans* son susceptibles, pero todavía no se han estudiado con cuidado su reacción a la infección. Cuando se infectan experimentalmente piojos humanos con ti -- fus murino, la enfermedad resultante es similar en todos as -- pectos a la infección causada por cepas epidémicas (Mooser, 1945). Si el piojo se infecta o no con tifus murino bajo -- oondiciones naturales está en discusión; varios pases experi -- mentales seriados de dos cepas de tifus murino en piojos hu -- manos no produjeron cambios en las cepas epidémicas (Murray y Snyder, 1951).

Puede producirse tifo murino en cobayo por inoculación intraabdominal de sangre de enfermos por el método descrito para tifus exantemático. Una vez establecida la infección en estos animales por pases seriados, tiene un tiempo de in -- cubación de tres a siete días. La curva de temperatura --- muestra fluctuaciones pero tiende a permanecer en 40° por -- encima, durante varios días. Generalmente la fiebre se a -- compañía de crecimiento del saco escrotal del cobayo, enroja -- cimiento de la piel del escroto y adherencias entre los teg -- tículos y la túnica vaginal. Esta "reacción vaginal" es -- bastante diferente a la "reacción escrotal" más severa pro -- vocada por fiebre manchada. En esta última a menudo hay ng

erosis de la piel escrotal. Cuando se sacrifica un animal en el primero o segundo día de reacción vaginal, en la autopsia se observan dos fenómenos: el bazo está cubierto por una delgada capa de fibrina que puede producir adherencias a la pared abdominal, y los testículos pueden mostrar adherencias y escasas hemorragias subserosas pequeñas. Preparaciones de exudado de superficie testicular, peritoneo, o bazo, contienen numerosas rickettsias, intracelulares y extracelulares. Para infectar a otros cobayos se extrae el bazo, se muele en un mortero con arena estéril o alúndum hasta conseguir una suspensión al 10 por 100 en un diluyente adecuado; después se extraen las partículas grandes por centrifugación lenta, y se inocula la suspensión sobrenadante en cantidad de uno a dos ml por vía intraabdominal a cobayos machos frescos normales. Otro método de transmisión es el uso de suspensiones obtenidas agitando los testículos en un frasco con bolitas de vidrio en 20 a 30 ml de diluyente adecuado. El material preparado en esta forma en el primero o segundo día de reacción vaginal contiene por lo menos 10^{11} rickettsias viables por ml. Es una observación común que durante los meses calientes de verano el tifus murino tiende a perder sus características en cobayos, pero en los meses fríos reaparece la fiebre y reacción vaginal. Se prestó gran atención a la reacción vaginal de los cobayos como medio de diferenciación entre variedades epidémica y murina. Experiencias más extensas demostraron que ocasionalmente cepas epidémicas pueden producir reacción vaginal y que a la inversa, una cepa murina puede no producirlo. Pruebas serológicas específicas y experimentos de vacunación cruzada proporcionan ahora diferenciación tan rápida y evidente entre cepas murinas y epidémicas que la reacción vaginal del cobayo ya no tiene importancia para distinguir una variedad de otra. Tifus murino puede mantenerse indefinidamente por pasajes en ratas blancas mientras que las cepas epidémicas mueren después de pocos pasajes. La rickettsia murina generalmen-

te se multiplica profusamente en células peritoneales y puede producir fiebre e inflamación escrotal; pero como regla, los animales se recuperan. Un hecho importante de infección murina en ratas es la persistencia de rickettsias viables en cerebro por varios meses (Philip, 1948). Grandes dosis de *R. mooseri* pueden matar a ratones blancos en pocas horas como consecuencia de sus propiedades tóxicas (Gildemeister y Haagen, 1940). Dosis un poco menores producen peritonitis extensa con muerte del animal en tres a ocho días. Se encuentran cantidades enormes de rickettsias en exudado peritoneal de ratones moribundos. Inóculos que contienen relativamente pocas *R. mooseri* dejan inmune al ratón frente a dosis tóxicas o infecciosas por tres semanas. Ratas y ratones, igual que ovejas, perros y conejos, pueden infectarse por vía intranasal y morir en pocos días con neumonitis extensa. Este procedimiento se ha usado para fabricar vacuna. La radiación de ratas blancas y algodóneras con radioterapia profunda aumentan mucho el campo de rickettsia murina en estos animales.

ETIOLOGIA

El agente causal de tifus murino se ha llamado *Rickettsia Mooseri* (Monteiro, 1931) en honor a Mooser y es igual a *R. prowazeki* con respecto a tamaño, forma, aptencia tintoriales y resistencia a agentes químicos o físicos, pero tiene menos pleomorfismo. Su composición antigénica se describió en la sección de etiología de tifus epidémico. Se ha cultivado *R. mooseri* en saco vitelino de embrión de pollo con bastante éxito (Cox, 1938).

DIAGNOSTICO

En casos aislados no se puede distinguir tifus epidémico de murino sólo con bases clínicas. Puesto que tifus murino puede existir en las mismas regiones que la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (Estados Unidos, México, América

del sur, probablemente India), debe subrayarse que el rash - tífico aparece primero en el cuerpo y luego se disemina a -- las extremidades mientras que en fiebre manchada sucede lo -- contrario. El rash de esta última tiene gran tendencia a -- ser papular y con petequias y hemorragias. Puede aislarse - R. mooseri inoculando ratas blancas o cobayos con sangre de pacientes. También pueden aplicarse a tifus murino los co-- mentarios sobre el uso de sangre coagulada realizados en la sección de tifus epidémico. No se ha informado de aislamiento directo de cepas murinas por inoculación de sangre humana en embriones de pollo a pesar de ser una experiencia realiza ble. La reacción de Weil-Felix aparece igual en tifus muri no que en epidémico.

TIFUS MURINO EN ESTADOS UNIDOS

AÑO	CASOS*	MUERTES-
1931	332	22
1936	1 732	112
1941	2 780	135
1946	3 365	128
1951	378	16
1956	98	Se ignora

*Se registraron casos de más de las tres cuartas partes de estados. En todo Estados Unidos, desde 1931 hasta 1946 - se reportaron aproximadamente 42 000 casos.

-Datos tomados de suplementos to Public Health Reports U.S. Pub. Health Service.

Las pruebas de fijación de complemento, aglutinación de

rickettsias y neutralización de rickettsias se analizaron en la sección de tifus epidémico. No hay diferencias importantes entre los dos tipos de tifus respecto al tiempo de aparición, máxima incidencia, o persistencia de los distintos anticuerpos. Suero de animales y humanos convalecientes de ataques causados por cepas de tifus murino generalmente tiene títulos más elevados frente a antígenos homólogos. Suero de pacientes con tifus murino después de recibir vacuna muerta de tipo epidémico pueden ser iguales en título al probarlas frente a ambos antígenos (Plotz y Wertman, 1945; Zarafonitis y colaboradores, 1946).

TRATAMIENTO

No difiere en nada importante al descrito para tifus exantemático. Lo benigno del padecimiento y su instalación más lenta tienden a dilatar su diagnóstico clínico hasta que el período óptimo para la administración de antibióticos ha pasado. Sin embargo, puede utilizarse la tetraciclina, evitando la posible mayor toxicidad del cloranfenicol.

EPIDEMIOLOGIA

El tifus murino existe en todo el mundo. En Estados Unidos, los casos registrados desde 1931 a 1956 (cuadro que indica un aumento de prevalencia que parece ser mayor de lo que cabría esperar por mejores diagnósticos). Sin embargo entre 1948 y 1956 hubo un descenso brusco de casos registrados de tifus murino en Estados Unidos. La mayor incidencia fué en los meses de verano y otoño. Son susceptibles personas de todas las edades. Aunque parece que la incidencia es menor entre los negros que entre los blancos, esto puede deberse en parte a la dificultad para reconocer el rash en individuos de piel negra. Ambos sexos son igualmente susceptibles a la enfermedad. El factor que interviene más en incidencia de tifus murino en humanos es residencia o trabajo en áreas con abundantes ratos. Aunque la enfermedad a menudo "

ataca a un sólo miembro de una casa, puede aparecer en varios ocupantes de una morada. La transmisión usual en el hombre es la siguiente: Cuando una pulga infectada chupa sangre, deposita heces que pueden penetrar por rascado por el agujero que dejó el piquete. Hay otros medios de infección, por ejemplo, heces de moscas infectadas pueden llegar a conjuntiva o mucosa respiratoria; experimentos realizados con voluntarios demostraron que puede contraerse tifus murino por ingestión de *R. mooseri* viable (Pollard y colaboradores, 1946); es posible que estos casos sean provocados por ingestión de alimentos recién contaminados por orina de ratas infectadas. Un paciente con tifus murino no puede transmitir la infección a otra persona por contacto; *R. mooseri* no se encuentra en esputo, heces ni orina excepto que haya sangre macroscópica. Un ataque de esta enfermedad produce inmunidad por varios años.

A medida que se han acumulado conocimientos sobre diferencias entre tifus murino y exantemático, se comprobó que ambos tipos existen en México, y que las cepas epidémicas se aislan con frecuencia a partir de pacientes en este país (Varela y Zozaya, 1945). Además pruebas de fijación de complemento en suero de residentes en México indican la preponderancia de infección clásica en esta región (Silva Goytia, 1944). Por lo tanto el término "Tifus mexicano" es ambiguo y debe proscribirse. La relación entre tifus murino y epidémico ha sido tema de muchas discusiones. Una teoría sostiene que tifus murino es enfermedad más antigua como lo demuestra el que los dos huéspedes principales de *R. mooseri*, rata y pulga de rata, no sufren efectos dañinos por su contacto íntimo con ella. Al revés, *R. Prowazeki* causa enfermedad grave en hombre e infección fatal en piojos. Estos hechos se han tomado como prueba, de que desde el punto de vista evolucionista, la asociación de hombre y piojo humano con *rickettsia* tífosa es relativamente reciente,

PROFILAXIS

Las recomendaciones oficiales de la asociación americana de salud pública (1955, pp. 206-7) son:

- A. Medidas profilácticas.
 1. Aplicación de insecticidas poderosos con actividad residual (DDT al 10 por 100 u otros compuestos) en cuevas, madrigueras y puertos.
 2. Deben mantenerse las medidas antirroedores hasta que se haya reducido la población de pulgas mediante insecticidas, para evitar aumentos esporádicos de incidencia.
- B. Cuidado del individuo infectado, sus contactos y el medio que lo rodea:
 1. Informar a las autoridades sanitarias locales (en la mayor parte de estados y países es obligatorio hacerlo).
 2. No es necesario aislamiento.
 3. Ni desinfección durante la enfermedad.
 4. Tampoco al fin de ella.
 5. No se usa cuarentena.
 6. No es necesario inmunizar a contactos.
 7. Investigar contactos o fuentes de infección entre roedores de los alrededores o de la casa del paciente.
 8. Tratamiento específico, igual que en tifus epidémico.
- C. Medidas epidemiológicas, en áreas endémicas con numerosos casos, el amplio uso de DDT ha reducido bastante el índice de pulgas por rata y la incidencia de infección en ratas y hombres. Inoculación con vacuna de R. mooseri inactiva puede ser útil para grupos reducidos en ocupaciones peligrosas, pero la eficacia de la terapéutica específica elimina la necesidad de protección general a la población.
- D. No son necesarias medidas de tipo internacional.

Medidas para proteger al individuo contra tifus murino tales como usar ropas a prueba de pulgas son impracticables. Vacunas con *R. mooseri* muerto ofrecen protección en pruebas de laboratorio. Pero es discutible si la vacunación de hombres es útil como medida profiláctica, excepto para aquellas personas que están frecuentemente expuestas a infección. Se necesitan más datos para valorar la eficacia de vacuna murina para uso humano. Debe subrayarse que a pesar de un ataque de tifus epidémico protege contra tifus murino y viceversa, las vacunas hechas con rickettsias muertas protegen satisfactoriamente sólo frente a cepas homólogas. Para lograr protección contra tifus murino las vacunas deben hacerse con *R. mooseri*, no con *R. prowazeki*. Se han realizado considerables progresos en profilaxis de tifus murino en comunidades grandes en tres sentidos:

1. Edificios a prueba de ratas.
2. Reducción de población de pulgas por el uso de DDT en cuevas de ratas.
3. Envenenamiento de ratas en alfa-naftil-tiourca.

Warfarin (Hayes y Gaines, 1950) y otros raticidas. El uso de DDT debe preceder a la campaña de desratización para matar a las pulgas potencialmente infectadas antes de envenenar a sus huéspedes. De otro modo habría un incremento temporal de casos de tifus murino (Davis, 1947; Brandloy y Wiley, 1948).

PSITACOSIS

I N T R O D U C C I O N

Antonin Morange introdujo el nombre de psitacosis en su tesis De la psittacose on infection speciale déterminée par des perruches, en la que estudió una enfermedad humana clínicamente definida producida por loros y debido a su cuidadosa descripción, el término tuvo mucha aceptación. Una vez comprobado que gran variedad de pájaros enfermaban con este virus, se introdujo el término más amplio de "ornitosis". La palabra "psitacosis" se refiere a una virosis generalizada del hombre transportada de los pájaros entre los cuales loros, periquitos, patos, palomas y pavos son fuentes importantes; las infecciones naturales producidas por estos mismos agentes asientan sobre pájaros psittacinos. La palabra ornitosis, que se considero equivalente en la sexta revisión de la Lista internacional de enfermedades y causas de muerte y como sinónimos en la octava edición de Profilaxis de enfermedades contagiosas humanas (1955), hoy se reserva para infecciones de semejante etiología desarrollada en pájaros no psittacinos.

La enfermedad humana puede ser grave con mortalidad alta y puede ser benigna o subclínica. Afecta cualquier edad sin distinción de sexos. Su causa es un cuerpo elemental de virus desarrollado en las células reticuloendoteliales.

Sinónimos: Fiebre de los loros, ornitosis, psittacose, Papageienkrankheit.

HISTORIA

La psitacosis apareció como una enfermedad obscura poco conocida primero en Suiza, luego en Francia y Alemania, para -

más tarde hacerse un centro de interés universal entre los años 1929 y 1930 cuando estallaron brotes coincidentes en 12 países y alcanzó a 800 personas. Cuidadas investigaciones hechas por Roubakine (1930) y Barros (1940) indicaron que los enviados desde Sudamérica fueron los focos principales de infección (Meyer, 1942; Van Rooyen, 1955). El aislamiento eventual del agente a partir de los periquitos, palomos, tórtolos, pollos, patos, gaviotas, pavos y otros pájaros (Meyer y Eddie, 1952) demostró que hay muchos focos de infección independientemente de los pájaros exóticos importados. Levinthal, Coles y Lillie descubrieron simultáneamente (1930) pequeños cuerpos esféricos dentro de células reticuloendoteliales, y Bedson y Bland (1932) demostraron definitivamente que eran estos cuerpos elementales los factores etiológicos de la infección. La propagación del virus a huevos embrionados y cultivo de tejidos ha aportado antígenos esféricos para estudios serológicos y se han desarrollado métodos de aislamiento del agente viral a partir del esputo y sangre de pacientes psitacósicos. Los procedimientos para medir propiedades antiinfecciosas y neutralizantes de toxina han demostrado las relaciones antigénicas entre cepas aisladas a partir de pájaros y mamíferos. Las drogas antimicrobianas de amplio espectro se han utilizado experimentalmente y clínicamente para reducir los casos graves en el hombre y han logrado demostrar que la quimioterapia puede llegar un día a tomar no infectantes pájaros del grupo psitacínico (Cox, --- 1955).

CUADRO CLINICO

La forma clínica caracterizada por consolidaciones pulmonares y mortalidad de 20 por 100 fué la primera que se describió clásicamente por los clínicos franceses. Hoy sabemos que la gravedad varía mucho según las circunstancias. Estudios serológicos indican que hay infecciones subclínicas y a causa de su semejanza con la enfermedad respiratoria común -

con frecuencia se presentan infecciones deambulatorias atípicas y benignas difíciles de identificar. Las infecciones -- más severas y las graves son menos frecuentes y más fáciles de diagnosticar, puesto que la causa es más perseguida. La duración de la enfermedad puede ser corta, determinando bruscamente o persistiendo con un curso apagado por encima de -- tres meses.

Tras una incubación de una o dos semanas (ocasionalmente tres o cuatro) se inicia bruscamente con sensación de escalofrío, fiebre, anorexia, dolor de garganta, malestar, fotofobia y dolor de cabeza intenso, o puede iniciar de forma gradual e incidiosa. La temperatura inicial es por lo común de 39° o 39.5°C y se eleva progresivamente. Durante la segunda semana permanece alta en los casos graves, con ligeras remisiones por la mañana; en los casos leves desciende a su valor normal del séptimo al octavo día. La pirexia termina por lisis.

Al exámen físico del tórax se encuentran estertores húmedos sin consolidación del pulmón; esto es muy oaracterístico. No es raro encontrar casos con consolidación. La extensión de la neumonitis no es evidente hasta el exámen a rayos X, el cual muestra una infiltración. Puede manifestarse sobre uno o ambos pulmones, siendo por lo regular broncopulmonar. Los signos físicos empiezan a declinar a la tercera semana, aunque radiográficamente se comprueba una resolución -- más lenta. La reacción pleural es ligera o ausente. Durante los primeros días puede persistir e incrementarse una ligera irritación del cuello, pero a pesar de extensas ocupaciones pulmonares, aquélla puede ser insignificante o inexistente durante todo el curso de la enfermedad. Por lo regular hay poca expectoración; en algunos casos se inicia mucosa y termina mucopurulenta. Excepto en los casos graves, no se incrementa ni el número de respiraciones ni su profundi--

dad; en los casos graves pueden observarse hasta 60 respiraciones por minuto.

Es característica de la enfermedad la relativa lentitud del pulso, aunque en los casos graves puede hacerse rápido y débil. Cianosis y descenso de presión arterial pueden ser intensos; algunas veces se produce el colapso durante la enfermedad. En muchos casos se altera el aparato cardiovascular. Trastornos miocárdicos pueden durar toda la convalecencia, observados más frecuentemente desde la generalización del electrocardiograma (Lyon, 1956; Kemmerer y colaboradores, 1956). Epistaxis y manchas hemorrágicas son signos de trastorno vascular general. Pueden presentarse tromboflebitis y provocar la muerte por embolia pulmonar (Jorgensen y Eteffensen, 1956).

La psitacosis grave presenta la mayor variabilidad en su cuadro clínico. Son frecuentes náuseas y vómitos y puede haber igual constipación que diarrea. No es rara albuminuria. En algunos pacientes pueden afectarse otros órganos además de los pulmones. Se han publicado casos de hepatoesplenomegalia y de tiroiditis aguda (Seibert y colaboradores, 1956). Se han descrito casos de oliguria y de ictericia (Yow y colaboradores, 1957). El bazo puede agrandarse temporalmente, pero en la mayor parte de casos no es palpable (Meyer, 1954). El recuento de leucocitos es normal o subnormal con eosinopenia; la leucopenia sólo se encuentra en el 25 por 100 de los casos. La leucocitosis comparece al final de la enfermedad o al comienzo de la convalecencia. Si la psitacosis se trata desde un comienzo (por lo menos durante diez días), tiene un curso leve y las complicaciones circulatorias son excepcionales. Un tratamiento inadecuado lo mismo en duración que en dosificación favorece las recaídas y alarga la convalecencia. Puede presentarse meningitis, síntomas de encefalitis, insomnio, desorientación, apatía, de--

presión mental e incluso delirio en todos los casos menos en las infecciones benignas. La terminación por muerte se produce por insuficiencia pulmonar y toxemia generalizada.

Hasta hace poco tiempo se consideró que no se producía la infección en los niños. Recientemente se ha visto que en focos familiares, los niños en íntimo contacto con material infectivo, tales como plumas y residuos (mientras se asean - los periquitos o asean sus jaulas) contraen enfermedad o desarrollan anticuerpos sin síntomas aparentes (Ströbel, 1954; Lippelt y Brand, 1955; Babudiere y Cerri, 1956; Prouty y Jordan, 1956). En niños de Israel desde un mes a dos años y medio contrajeron enfermedad. En seis de ellos se aisló un virus ornitosis a partir de niños con síntomas respiratorios - (Ephrati-Elizur y Berkopf, 1956); dos casos fueron mortales, dos sufrieron trastornos respiratorios graves y los otros -- dos presentaron una infección respiratoria benigna (Berman y colaboradores, 1955).

ANATOMIA PATOLOGICA

Los cambios observados en autopsia son los de la viremia con inflamación destructiva en pulmón (Lillie, 1933; Binford y Hauser, 1944). Las regiones condensadas son palpables y claramente limitadas del tejido pulmonar normal. Son grises, rojizas o color ciruelo. La pleura puede ser lisa o con petequias y depósitos de fibrina fresca. Puede haber un poco de líquido seromucoso en tráquea y bronquios, pero la mayor parte de veces están vacíos y la mucosa no está hinchada. Si la psitacosis se complica de invasión bacteriana secundaria, la mucosa se hincha y los bronquios se llenan de exudado purulento. El examen microscópico descubre que las porciones completamente condensadas han sufrido cambios lobulares distribuidos irregularmente. Los alvéolos conteniendo aire o suero se hallan dispersos a través de la porción condensada. En las lesiones plenamente desarrolladas los espa-

cios alveolares contienen abundante fibrina, muchos linfocitos, macrófagos y células epitelioalveolares descamadas. Muchas células en el exudado alveolar y senos linfáticos de los nódulos biliares demuestran fagocitosis activa y cuerpos elementales intracitoplasmáticos. La escasez de leucocitos polimorfonucleares en el exudado y los pocos cambios en los bronquios y bronquiolos grandes dan un aspecto característico a la neumonía de la psitacosis, aunque no patognomónico ni específico. En algunos casos las lesiones son similares a las de la neumonía intersticial debida a otros virus. Binford y Häuser (1944), distinguieron entre las lesiones microscópicas pulmonares de la psitacosis y las de la fiebre Q y otras neumonías por virus. En el hígado congestivo y ligeramente aumentado las lesiones microscópicas encontradas se deben a necrosis focal.

Las células de Kupffer contienen cuerpos elementales. El bazo puede estar aumentado o no contener pequeños folículos y muchos senos llenos con células fagocíticas. Se han descrito infiltración turbia, hipertrofia del músculo cardíaco, edema intersticial, infiltración de células plasmáticas, hemorragias subendocárdicas y linfocitos en la región de la mitral, aorta y válvulas bicúspides. El parénquima renal puede estar degenerado. Se han observado hemorragias y trombos capilares en adrenales de enfermos con virus Luisiana altamente tóxico y en los trayectos capilares glomerulares del lóbulo frontal del cerebro. No son raros congestión y edema del cerebro y médula espinal. La cromatólisis de las células del asta anterior, proliferación de glía y ocasionales cambios en ganglios, y cambios degenerativos proliferativos en el endotelio capilar se atribuyen a factores tóxicos primarios o secundarios de la neumonía. En los casos raros de meningitis se han encontrado inclusiones intracitoplasmáticas en el exudado gelatinoso sobre la pia aracnoidea (Walton, 1954). Dos observaciones hechas en la infección experimen-

tal pueden explicar la patogenicidad de los cuerpos elementales. En la neumonitis murina del ratón consecuente a la exposición de aerosoles se desarrollan cuerpos elementales sin reacción inflamatoria visibles a los alvéolos. Si las vesículas se rompen probablemente liberan toxina o componentes celulares, polinucleares acumulados en los alvéolos, macrófagos pulmonares se movilizan y los fagocitos pasan de los capilares a los alvéolos. Intensa infiltración celular interferida con ulterior formación de vesículas y proliferación de virus no se encontró más activa en el centro de los focos inflamatorios. Si la infección conduce a una condensación completa de los pulmones se produce la muerte por sofocación. La lesión producida por virus de neumonitis murina es relativamente directa y produce una reacción no específica en el huésped (Gogolak, 1953).

MODELO EXPERIMENTAL

Los miembros de este grupo varían considerablemente por lo que se refiere a sus afinidades para células tisulares y huéspedes. La psitacosis más virulenta y las cepas ornitosis del pavo, tienen la más amplia extensión de huéspedes y patogenicidad tisular. Le siguen en orden decreciente las cepas ornitosis aisladas de palomos y patos, las neumonitis de rata y felinos y otras cepas de mamíferos.

El ratón, el más útil de los animales indicadores, puede infectarse por vía intranasal, intraperitoneal, intracerebral, intravenosa, subcutánea o por alimentación según sea el virus que se utiliza. Tiene poca importancia el aislamiento del virus a partir de vacunos y cápridos. La duración de la enfermedad depende de la cantidad de virus, de su virulencia y su capacidad para producir toxinas. Titulaciones intravenosas e intraperitoneales en el ratón de aislados de pájaros han sido información útil acerca de su virulen-

cia. Titulaciones repetidas muestran diferencias entre el logaritmo ID_{50} y LD_{50} ; éstas pueden utilizarse para calcular el índice de patogenicidad. Como que el líquido letal se acerca al título de infectividad, el índice se acerca a cero. Un índice bajo quiere decir patogenicidad alta y un índice alto (es decir cuatro) indica una infectividad 10 000 veces mayor que su letalidad. En general, los aislados de infecciones humanas graves, loros, periquitos y pavos han mostrado un índice bajo. Cepas procedentes de palomos y patos y de infecciones esporádicas en pavos han mostrado índices altos.

La muerte se produce entre dos a seis días para altas virulencias y entre ocho y quince días para las cepas de baja virulencia; algunos ratones se recuperan. Los animales infectados por vía oral o subcutánea tienen un curso prolongado. Las infecciones latentes duran de diez a doce meses. Se ha aislado virus del ratón tratado con drogas antimicrobianas 277 días después de inoculado (Hurst y colaboradores, 1953). La autopsia, dos o cuatro días después de inoculación intraperitoneal, muestra hígado y bazo normales, pero las vísceras abdominales se hallan cubiertas por una delgada capa de exudado formado de células endoteliales y leucocitos mezclados con cuerpos virales. No hay lesión en los pulmones. La autopsia a los cinco o diez días después de la inoculación intraperitoneal muestra la cavidad abdominal llena de un exudado febrinoso turbio y rico en cuerpos virales; hígado y bazo aumentados y recubiertos de una gruesa capa de fibrina que se levanta fácilmente. A lo largo de los márgenes del hígado se encuentran regiones necróticas que varían en número y tamaño.

Si administramos por vía intranasal al ratón virus de la psitacosis, ornitosis, neumonitis humana, meningoneumonitis, opósum B, y de la neumonitis del oriceto y suspensión -

de tejidos desde el huésped infectado por vía natural, le -- provocaremos una amplia consolidación pulmonar. Focos dis--cretos de neumonía se destacan limitando las zonas de infec--ción viral; las áreas son grises, casi translúcidas entre -- uno y tres milímetros de diámetro. Después de haberlas adap--tado para sobrevivir en ratón, otros grupos de psitacosis -- provocan la neumonitis fatal. A excepción de la neumonitis murina, aborto énzootico de ovejas, encefalomiелitis y virus entérico bovino que son asintomáticas, la inyección intrace--rebral de otros miembros del grupo produce irritabilidad, -- ataxia, ataques convulsivos y muerte entre tres y seis días. Las meninges están humedecidas y muy inyectadas. Microscópi--camente la meningoencefalitis se caracteriza por un exudado de células mononucleares y polinucleares rica en cuerpos ele--mentales, extendiéndose a lo largo de bazos sanguíneos intra--cerebrales. Esta ruta de infección artificial se utiliza pa--ra aumentar la cantidad de virus y para demostrar rápidamen--te elementos virales específicos con tal que el material de--rivado de fuente aviar esté libre de otros agentes contami--nantes y sea relativamente rico en virus.

En cobayo muchas cepas producen únicamente una enferme--dad febril prolongada si se inyecta por vía intraperitoneal. Pero la neumonitis Luisiana de alta toxicidad produce viro--sis muy virulenta a la garceta, pavo y mamíferos (enteritis bovina y encefalomiелitis y neumonitis de cabritos y ove--jas). Los animales sucumben a cantidades grandes de virus - entre seis a diez días después de un curso febril de tres a cuatro días con temperaturas de 41.4°C ., enfermedad notoria, debilidad y emaciación progresiva. A la autopsia se encuen--tra esplenomegalia y un exudado mucoso y viscoso recubre -- los órganos y en algunos animales hay consolidación pulmonar de uno o varios lóbulos.

Algunas cepas producen meningoencefalitis fatal en cong

jos infectados por vía intracerebral; raramente se producen consolidaciones neumónicas extensas por inyección intratraqueal. La infección del ojo del conejo produce una infección violenta. Las tuzas son susceptibles a la infección subcutánea. Las ratas alodoneras son muy susceptibles al virus luisiana por vía intraperitoneal, intranasal o intracerebral. Las ratas de laboratorio blancas y grises y los ratones son poco susceptibles. Los cricetos de Siria y ardillas (*Citellus beecheyi*) pueden infectarse fatalmente por vía intranasal. Los monos macacus rhesus pueden infectarse por vía intratraqueal o intracerebral; las cepas ornitosis del pavo muy tóxicas y la psitacosis producen lesiones pulmonares típicas de meningoencefalitis.

Los periquitos (*melopsittacus undulatus*), o pupuís, libres de psitacosis aviar, son susceptibles a la infección intracerebral, intranasal o intramuscular. Los pájaros inmaduros contraen rápidamente infección al contacto con pájaros enfermos, transportándose el virus en gotitas. Si la muerte se produce durante la fase aguda, la anatomía patológica presenta una capa semipurulenta que reviste el saco aéreo y el revestimiento interno del esternón, exudado en el saco pericárdico, hepatomegalia ocasionalmente moteada con áreas de necrosis o infarto rodeado de zonas hemorrágicas, esplenomegalia algunas veces punteada con áreas necróticas y riñones blancos y grandes excepcionalmente se pueden ver lesiones en pulmones.

A excepción del virus de la meningoneumonitis, ninguno de los virus mamíferos es patogénico para el chambergo, periquito o palomo por cualquier ruta de inoculación, incluso a grandes dosis.

Unas 57 especies de la familia del loro actúan como huéspedes espontáneos para la psitacosis (Meyer, 1952).

Entre 14 especies diferentes de la familia del pinzón; chambergos java (*munia oryzivora*), canarios (*serinus canaria*), pinzones de *Poephila* y *Cyanospiza* de Java (*Padda oryzivora*) contraen la psitacosis cuando contactan con loros y periquitos infectados.

La gallina doméstica (*Gallus, gallus*) es susceptible a la inyección y al contacto; muchos contraen infecciones latentes y por lo regular mueren muy pocas. Los palomos (*Columba livia*) se infectan universalmente; tórtolas (*Streptopelia risoria*), tórtolas petirrojas (*Callicolumba lusonica* y *cruenta*) y palomos *Goura* (*Goura crisa sata* Pallas). (Andriagne, 1953), infectados eventualmente actúan de huéspedes reservorios (Davis, 1955). Palomos de cualquier raza comprobados libres de infección por sucesivas pruebas serológicas se infectan por vía intracerebral o intramuscular. Las inyecciones intramusculares por lo regular son graves, mortales para las tórtolas; para conseguir esta gravedad en los palomos debemos hacer inyección intracerebral. La inoculación intracraneal del virus psitacosis del loro o periquito, raramente produce meningoencefalitis a los palomos, mientras que sí la produce el virus ornitosis de la gallina, incluso inyectada a pájaros con anticuerpos fijadores de complemento en sangre.

Los patos (*Anas platyrhynchos*) mueren por ornitosis durante las epizootias (Straus, 1956) y la infección puede ser clínicamente inaparente y persistir endémicamente (Korns, 1955). Patos inmaduros se infectan rápidamente por vía intramuscular con cualquier virus ornitosis. La enfermedad puede ser fatal o recuperarse el animal y persistir el virus en hígado y bazo durante semanas y hasta un mes y medio.

Se ha demostrado indirectamente que la gente de las granjas de faisanes adquieren ornitosis comprobada por aisl

miento del virus del bazo de animales aparentemente sanos -- (Eddie y Francis, 1942; Ward y Birge, 1952). La patogenicidad de estas cepas es semejante a la del virus del palomo.

Se han descrito epizootias de cinco lugares de cría de pavo (1952) en Estados Unidos y Colombia británica. Focos infecciosos sin diagnosticar pueden constituir una amenaza seria para personas que intervienen físicamente con pavos enfermos. El agente viral aislado durante las epizootias se parece a las cepas de virus Luisiana y garceta en su patogenicidad y espectro endotoxínico (Meyer y Eddie, 1953). Las infecciones masivas clínicamente inaparentes producen agentes de baja patogenicidad. Las cepas muy virulentas inducen infecciones agudas y fatales cuando se exponen al contacto aerosólico o intratraqueal con pavos jóvenes (Pate y colaboradores, 1954). Los aislados de baja virulencia producen infecciones latentes. En investigaciones serológicas en Grecia se ha demostrado que probablemente hay infección en las manadas de pavos (Michail, 1956).

Pájaros marinos silvestres, particularmente fulmar, petrel, gaviotas americanas, gaviotas europeas, sinfemia y petrel australiano (Mykytowycz y colaboradores, 1955), se han encontrado infectadas, pudiéndoseles aislar el virus. Se han demostrado serológicamente que pueden infectarse otras especies (Pollard, 1955). Las cepas del fulmar y el petrel australiano han infectado al hombre. Se han demostrado la existencia de un reservorio de virus ornitosis en garcetas blancas jóvenes y en garcetas americanas en pájaros capturados en las áreas costeras de Luisiana. El virus es patógeno para el ratón cualquiera que sea la vía de administración -- utilizada (Rubin, 1954).

ETIOLOGIA

Estos virus tienen un ciclo evolutivo relativamente complicado. Los primeros estudios de Bedson y Bland (1932) trabajando con virus de psitacosis se extendieron luego al virus del linfogranuloma (Rake, 1947), neumonitis del ratón -- (Karr, 1943), neumonitis felina (Hamre y colaboradores, ---- 1947) y aborto enzootico de las ovejas (Stamp, 1957). La secuencia en el desarrollo es bastante uniforme. Tras la inoculación en ratón embrión de pato o cultivo de tejidos desaparecen los cuerpos elementales. Los cambios que aparecen en el virus y en células del huésped entre la desaparición de los cuerpos elementales y la aparición de los cuerpos iniciales no son totalmente conocidos. Este período latente -- puede traducir una fase de reposo semejante a la fase silente del crecimiento bacteriano en la cual las unidades infecciosas del virus han penetrado en las células huéspedes pero han agotado algún componente indispensable a su multiplicación (Bedson y Gostling, 1954; Weiss, 1955). Hay razones de peso contra la teoría de que estos virus se multiplican por un mecanismo semejante a los bacteriófagos. La primera demostración de su división por fisión binaria ha sido recientemente confirmada por muchas observaciones de Swain (1955) y Gaylord (1954).

A partir de las ocho y 30 horas (según la cepa de virus) la infección se caracteriza por la aparición de cuerpos redondos de unos 800 m μ de diámetro, llamados corpúsculos -- iniciales. Probablemente que éstos se dividen por fisión binaria y como sea que aumentan considerablemente en número se hacen cada vez más pequeños hasta alcanzar el tamaño de cuerpos elementales. El corpúsculo inicial puede producir un racimo de gránulo envuelto en una membrana y una matriz comontante cuya densidad depende de la cepa. Si la matriz es densa la estructura aparece homogénea en preparaciones teñidas

y se llama morula o placa. Si la matriz es ligera la estructura aparece granular y se denomina en vesículas. Ambos tipos se desarrollan en grandes vesículas que pueden contener las dos morfologías, placas y granulos. Los cultivos de tejidos no revelan cambios notorios hasta que las vesículas estén totalmente desarrolladas y la célula huésped se lisa rápidamente. Las placas citoplásmicas o cuerpos de inclusión son colonias de verdaderos virus hechas de cuerpos elementales. La naturaleza exacta de la matriz se desconoce. Aunque los estudios en cultivos de tejidos indican que puede ser un producto citoplásmico, una verdadera secreción a partir de los cuerpos elementales (Frudlay, 1938).

A las 30 o 50 horas después de iniciado el ciclo, vesículas, morulas y probablemente placas, se rompen y la lisis de la célula del huésped libera centenares y miles de cuerpos elementales. El título de virus es paralelo al número de cuerpos elementales. Cada cuerpo elemental puede iniciar nuevos ciclos sobre células susceptibles. Las modificaciones en este ciclo dependen de las cepas del virus y de la susceptibilidad de las células. Las colonias de virus compuestas de partículas contienen siempre antígeno dentro del citoplasma de las células infectadas (Buckley y colaboradores, 1955). Durante el crecimiento inicial del virus -neumonitis felino y del ratón en el pulmón de este animal - se puede observar crecimiento extracelular en alveólos. -- Las vesículas conteniendo granulos que se proyectan a los alveólos y parecen unidos a su propia pared (Losli y Ritter, 1948; Weis, 1949).

Las células del endodermo del saco vitelino susceptibles a todos los agentes del grupo y el vitelo es un medio favorable para su desarrollo (Weiss, 1955). Sucesivas propagaciones del virus en el embrión de pollo infectado por vía amniótica, alantoides y saco vitelino nos proporciona -

suspensiones altamente infectivas confirmadas en estudios inmunológicos y serológicos. Cuando crecen en células de la membrana corioanaltoidea de embrión de pollo estos virus varían considerablemente; los virus de la neumonitis murina y felina crecen muy poco. Las cepas ornitosis y psitacosis -- crecen rápidamente en células HeLa, riñón de mono o cultivo de tejidos, pero su rendimiento es bajo. No presentan afinidad especial para las células de embrión de pollo y se multiplican rápidamente en las células aptas. El líquido alantoido infectado, saco vitelino o pulmón de ratón son útiles para separar cuerpos elementales o componentes tisulares por procedimientos con enzimas proteolíticas, agentes de activación superficial, absorción de componentes celulares por antisuero específico, o por centrifugación a velocidades altas y bajas (Zahler y Moulder, 1953) o por simple centrifugación diferencial (Gogolak y Ross, 1955). Preparaciones purificadas de virus de meningoneumonitis se obtuvieron por diálisis contra agua destilada (Crocker, 1954). Preparados purificados se obtienen y se utilizan en diversos estudios, pero tales procedimientos producen considerable inactivación. Por medio de ingeniosos métodos de recuento se ha encontrado que se necesitan de 200 a 1 000 cuerpos elementales de meningoneumonitis (Crocker, 1954) o 20 a 100 partículas de neumonitis felina (Moulder y Weiss, 1951) para infectar embrión de pollo por vía saco vitelino. Una relación lineal entre concentración de neumonitis felina y número de células infectadas en cultivo de tejido indica que basta una partícula simple para indicar la infección (Weiss, 1955).

Con el microscopio electrónico se comprobó que los cuerpos elementales oscilaban entre 350 m μ (los más pequeños) virus de meningoneumonitis y enteritis bovina, y 500 m μ (los más grandes) virus de neumonitis felina; varios virus aviar y de neumonitis murina ocupan una posición intermedia (Kurotchkin y colaboradores, 1947). Filtración a través de mem

brana de colodión graduada, y sedimentación constante de medidas menos exactas porque los cuerpos elementales son demasiado grandes para obtener ultracentrifugaciones precisas. -- Las muestras desecadas presentan una morfología uniforme; -- una zona central de elevado poder de dispersión electrónica, con una superficie envolvente arrugada y una zona periférica menos densa. En las partículas hidratadas de la parte externa aparece como una membrana con propiedades osmóticas (Heinmetz y Golub, 1948).

Estos virus tienen afinidad para colorantes básicos, -- particularmente fucsina básica (método de Macchiavello) y -- azul de metileno (método de Castañeda). No retienen violeta de genciana, (tras la decoloración con alcohol al 95 por --- 100) como las rickettsias. Los corpúsculos elementales y -- formas mayores son Feulgen positivos.

De acuerdo a las determinaciones de fósforo al virus de neumonitis felina tiene la misma complicación química que -- rickettsias y bacterias. Se han identificado los dos ácidos nucleicos (pentosa y dioxipentosa) a la proporción aproximada de 2.5:1 (Zahler y Moulder, 1953; Moulder, 1954).

La susceptibilidad de los virus del grupo psitacosis -- linfogranuloma a la inactivación química y física es relativamente elevada. En las condiciones de laboratorio son de -- los menos estables. El agente ornitosis del pavo en el 20 -- por 100 de suspensión de tejidos de mamífero se destruye en menos de cinco minutos a 56°C y en menos de 48 horas a 37°C. Si una parte de la misma suspensión se mantiene a menos 20°C o en caja de hielo seco durante 400 días el virus se inactiva gradualmente hasta llegar a destruirse al 99.95 por 100. Pavos enfermos congelados retienen el agente de la ornitosis viable hasta después de un año de almacenaje a menos 20°C o más bajo. Conservado en glicourina al 50 por 100 en solución

salina amortiguada (pH 7.6) y mantenida a $0^{\circ} = 4^{\circ}\text{C}$ las suspensiones de tejido infectivo retienen su actividad entre 10 y 20 días. Los virus del esputo y tejido pulmonar humano pierden rápidamente su actividad en glicerina formol (0.1 por 100) o fenol (0.5 por 100) los inactivan en 24 ó 36 horas mientras que el éter o alcohol a temperatura ambiente los destruye en 30 minutos. La zona de estabilidad de pH es estrecha, y la velocidad de inactivación por irradiación ultravioleta es comparable a la de *Escherichia coli* (Moulder y Weiss, 1951).

Estudios realizados para conocer el aspecto bioquímico del crecimiento del virus sólo han proporcionado una respuesta parcial al siguiente problema: ¿Cómo participan huésped y virus parásito en la síntesis del virus? La composición química de estos virus, su contenido en ambas clases de ácido nucleico, lípidos y fosfoproteínas sugiere un complejo estructural compatible con una acción enzimática independiente. Esta conclusión se apoya en su susceptibilidad a los agentes quimioterapéuticos conocidos como sistemas inhibidores de las enzimas bacterianas (Moulder, 1954). En relación con esto los estudios sobre factores de crecimiento prometen revelar vías para el metabolismo proteínico (Hare y Morgan, 1954; Johnson y Morgan, 1956; Morgan, 1954, 1956). La multiplicación de virus ha sido detenida para trastornar el complejo substrato enzima y mecanismo de catálisis con el fin de intervenir el ciclo metabólico en el comienzo de la síntesis proteínica con ciertos aminoácidos tales como fenilalanina y triptógeno. Los resultados obtenidos sugieren que el virus psitacosis linfogranuloma venéreo es una unidad metabólica activa.

Los primeros estudios sobre estructura del complejo antigénico de estos virus mostró que había por lo menos dos virus asociados con los cuerpos elementales de la psitacosis

un antígeno termolábil que se destruye a 60°C otro que resiste la temperatura de ebullición y hasta la autoclave a 135°C (Bedrón, 1936). Los componentes antigénicos asociados a la partícula del virus se liberan a la solución. Reaccionan a las pruebas de hemaglutinación, fijación de complemento, sensibilidad dérmica y probablemente de neutralización (Weiss, 1955). El componente termoestable constituye la parte central del antígeno en el cuerpo elemental y actúa en la fijación de complementos y pruebas de hemaglutinación. Es el antígeno específico de grupo utilizado para reconocer a todos los miembros. La componente termolábil es la porción de antígeno que da especificidad de cepa y sólo la tienen algunos miembros; la actividad serológica de este antígeno es siempre más débil (Monsur y Barwel, 1951). Pueden obtenerse tratando antígenos crudos con periodato de potasio el cual destruye los componentes del grupo dejando libre la porción más fragil del antígeno de especificidad. La notable termoestabilidad del antígeno del grupo y su destrucción por el periodo indica que lleva una fracción hidrocarbonada incorporada ahora que tenemos mejores medios de purificación de virus se han identificado antígenos responsables de grupo y reacciones de especificidad de fijación de complemento neutralización de toxinas y sensibilidad dérmica. Se han aislado de los sacos vitelinos infectados de ornitosis (Volkerf y Moller Christensen) antígenos de fijación de complemento de tipo eterosoluble y de tipo eteroinsoluble. La extracción de cuerpos elementales con lanoxil sulfato ha liberado un fijador de grupo complemento hidrosoluble y un antígeno dernal - identificados como un complejo proteínico-hidrocarbonado-lípido. (Benediot y O'Brien, 1956). Por centrifugación sedimenta el antígeno fijador de complemento dejando el líquido sobrenadante el antígeno que provoca reacciones dérmicas específicas en pavos infectados (Benediot y MacFarland, 1956). Otros progresos se hicieron al aislar antígenos fijadores de complemento eterosolubles y alcoholsolubles por fraccionamiento

to químico de suspensiones de cuerpos elementales de neumonitis felina y psitacosis tratados con ultrasonidos (Ross y Gogolak, 1957).

DIAGNOSTICO

Cuadro clínico, exámen físico y rayos X proporcionan in formas útiles pero no un diagnóstico patognomónico. Los síntomas y la historia de contactos con pájaros, silvestres o domésticos, vivos o muertos predisponen al diagnóstico. Desgraciadamente estos pocos antecedentes son los que deben guiar al médico en sus orientaciones terapéuticas porque los resultados de algunas pruebas con frecuencia no se pueden utilizar, hasta después de haber pasado la fase aguda de la enfermedad, familiarizados con la enfermedad en todas sus formas (desde la más leve, atípica, ambulatoria forma influenza... hasta la neumonitis tóxica fulminante), el médico encaminará su interrogatorio para descubrir los lazos posibles entre pacientes y foco de infección. En casos individuales el éxito de la terapéutica antimicrobiana compensa de un diagnóstico preciso al carácter epidémico es una orientación diagnóstica y la dispersión de persona a persona no es rara ni la mortalidad despreciable. El foco de una infección puede ser el foco para otras muchas. Pruebas de que la enfermedad no es necesariamente respiratoria es que la psitacosis se apoya en las siguientes bases:

- 1). el agente viral puede aislarse durante la fase aguda, crónica o autopsia.
- 2). pueden encontrarse anticuerpos neutralizantes fijación de complemento, o aglutinación durante la convalecencia o con más certeza de estos anticuerpos.
- 3). los exámenes experimentales, anatómicos y patológicos de los pájaros enfermos o muertos de los alrededores del paciente deben revelar el agente.

La probabilidad de que se encuentren estos cuerpos apartados no es mucha. Para un aislamiento primario se inyecta - intraperitonealmente (o intranasal) en el ratón, sangre, --- esputos, gargarismos, vómitos o embriones de órganos, o si - estuvieran incontaminados de bacterias se puede inocular en huevos embrionados (véase Meyer y Eddie, 1955). Estas muestras pueden captarse antes de iniciar el tratamiento. Algunos virus del periquito, loros y pavos producen infecciones fatales en ratón inyectado intraperitonealmente. Para exámenes microscópico los procedentes de palomos, patos y pollos deben enriquecerse por pases sucesivos primero por vía intra peritoneal luego intranasal o intracerebral.

Entre 1931 y 1944 se aisló el virus de 55 muestras (24" por 100), captadas entre 277 casos diagnosticados de psitacosis clínicamente y epidémicamente. Entre 1945 y 1953 la proporción de casos aislados bajó a 25 (47 por 100) entre 481 - muestras (Meyer, 1955). Es probable que sea debido al tratamiento con antibióticos antes de hacer la captación de muestras. Esto es de lamentar porque el estudio de cepas aisladas proporcionan conocimientos muy útiles al epidemiólogo y a los empleados en salud pública.

Las pruebas de fijación de complemento han sido realizadas cada vez con precisión mayor para establecer que una enfermedad aguda (animal o humana) se debe a un miembro de este grupo. Los antígenos preparados a partir de saco vitelino, líquido alantoide, bazo de ratón, exudado peritoneal o - pulmonar (Brand y Lippelt, 1954), son antígenos de grupo --- inhabilitados en su antigenicidad por ebullición tratamiento con fenol, éter o urea. Una característica importante de -- las relaciones serológicas entre los miembros del grupo, es su extensa irradiación de antígenos responsables de reacciones cruzadas. Tygranum (un antígeno comercial de linfogranuloma venéreo), se emplea rutinariamente para el diagnóstico

aunque es incierto que pueda indicar la presencia de anticuerpos contra los virus de psitacosis o de la ornitosis (Whitney y Guesh, 1945; Meyer y Eddie, 1956). Antígenos de especificidad, de cepa de acuerdo a los métodos de Ross y Gogolak, (1957). Anticuerpos fijadores de complemento contra tales virus sólo aparecen por excepción antes del duodécimo día de iniciarse. Títulos promedios máximos de 1:64 a 1:256 (y excepcionalmente 1:512), pueden alcanzarse entre el vigésimo o trigésimo día. La reacción está sujeta a fuertes variaciones individuales. El título puede bajar los cuatro primeros meses o puede mantenerse o declinar lentamente durante un período de años. El tratamiento puede bloquear parcialmente o diferir la formación de anticuerpos. Títulos anamnésicos elevados en otras infecciones, por ejemplo en la brucelosis o fiebre Q si se sospecha que persiste a pesar de no encontrarse en las muestras de convalecencia, deberían examinarse por tercera o cuarta vez. Cuando el tratamiento ha sido intenso las pruebas hechas repetidamente no mostraron anticuerpos ni a los tres meses después (Meyer y Eddie, 1956). Las reacciones anamnésicas por lo regular desaparecen a los 30 o 40 días, mientras que en la psitacosis verdadera el título sigue aumentando, durante la recuperación. Los anticuerpos debidos a una infección inaparente o latente con virus linfogranuloma venéreo, pueden ser una causa seria de confusión. Así por ejemplo, si los trabajadores blancos en una planta de actividad aviarias, no tienen anticuerpos a la psitacosis, los títulos encontrados en trabajadores negros, probablemente son debidos al linfogranuloma venéreo sin duda la incidencia de infecciones abiertas y latentes es más alta en los negros (Mandel y Jordan, 1952). Las personas expuestas a virus ornitosis o psitacosis propietarios de aves, empleados de expendiduría, trabajadores de granjas), pueden presentar en sus respectivos SUEROS títulos por encima de 1:32 de anticuerpos fijadores de complemento que al punto de vista clínico son insignificantes.

A pesar de la constante insistencia para que se haga -- una meticulosa historia del medio en más del 25 por 100 de -- casos registrados oficialmente no se ha podido establecer el foco de infección. El aislamiento del virus es el método -- más contundente en pájaros individuales, pero este método -- muy largo no precisa ser utilizado en infecciones masivas. -- La prueba de fijación de complemento es relativamente simple y rápida (Kissling y colaboradores, 1956). Suero de pollos, patos y pavos raramente son positivos a esta prueba, porque bloquean la reacción corriente. La prueba indirecta o la -- inhibición de fijación de complemento ha dado informaciones útiles para conocer la extensión de la ornitosis en consen-- traciones (Karrer y colaboradores, 1950; Meyer, 1952), para los periquitos es mejor utilizar ambas pruebas (Kissling y -- colaboradores, 1956). Utilizando antígenos extractados con detergente se ha utilizado la prueba directa por el diagnós-- tico de ornitosis en pavos (Benedict y Mc Farland, 1956).

Se trabaja para la adquisición de otras pruebas que pue-- den utilizarse químicamente, la prueba de aglutinación rápi-- da, semejante a la prueba de placa para la brusela (Mason -- 1951), técnica de tubo capilar semejante a la empleada para *Rickettsia burneti* (Mason, 1957) y una prueba dérmica (Bene-- dit y colaboradores 1955; 1956).

Las pruebas de inhibición hemaglutinina, y las de absor-- ción de complemento conglutinante (Hilleman y colaboradores, 1951), son principalmente técnicas de investigación. Las -- técnicas utilizadas para identificación y clasificación son:

- 1).- prueba de toxicidad y patogenicidad en diferentes es-- pecies de animales,
- 2).- pruebas de inmunidad cruzada,
- 3).- pruebas de fijación de complemento con antígenos de -- cepas específicas y suero.

4).- pruebas de neutralización de infectividad de virus y toxinas para demostrar serotipos específicos. (Meyer, ---- 1956).

TRATAMIENTO

La terapéutica con drogas no ha reportado ningún éxito. Los primeros estudios son interesantes con respecto a la dinámica de la infección viral, particularmente retardando o bloqueando su multiplicación sin llegar a la erradicación y pudiendo por lo tanto transformarse en un portador, desde -- 1950 se ha centrado el interés sobre los compuestos de tetraciclina por su mayor efectividad terapéutica creando un estado que conduce a la curación. En el embrión de pollo la tetraciclina es cinco veces más efectiva que el cloranfenicol, molécula a molécula, y tres veces más efectivo referido al peso. Tetraciclina y oxitetraciclina son superiores a la -- clorotetraciclina para suprimir la neumonitis felina (Kats, - 1956). La oxamicina es inferior a la clorotetraciclina pero prolonga el tiempo de vida del embrión infectado con virus de neumonitis felina (Cukler y colaboradores, 1955). Eritromicina, Xerosina y nitroacridina, 3 582 son también activas. La clorotetraciclina es la droga preferida para la psitacosis humana producida por cepas psitacina, ornitina y mamíferos (Fitz y colaboradores, 1955). Alivio sintomático inmediato se obtiene casi siempre si se administra dosis suficiente y bastante tiempo. Una terapéutica inadecuada puede ir seguida de recaída. Drogas antimicrobianas de espectro amplio no previenen que el virus ornitosis del palomo infecte a los niños (Bersson y colaboradores, 1955). En tales casos puede suceder que las drogas sean simplemente virustáticas produciendo poco o ningún estímulo inmunogenético recaiendo en niños desnutridos con gastroenteritis y deshidratación.

Los primeros estudios sobre tratamiento de psitacosis - aviar y ornitosis del palomo fueron desalentadores, pero últimamente con terapéutica diaria parenteral u oral con compuestos de tetraciclina a razón de 30 mg. por kg. se ha mejorado el estado de los periquitos, reducido su mortalidad y evitado epizootias reduciéndose también el riesgo de infección entre el personal de granja. No siempre elimina al portador pero si el tratamiento se repite a intervalos regulares acaba por erradiarse la infección (Meyer y colaboradores 1958). Intentos para erradicar la ornitosis de manadas de palomos no han triunfado. Son necesarios tratamientos prolongados con grandes dosis de compuestos de tetraciclina para eliminar los portadores en los loros. Durante epizootias de ornitosis en pavos tratados con dosis insuficientes de compuestos de tetraciclina (400 g. por tonelada de alimento) durante 15 a 30 días detiene la mortalidad y los pájaros mejoran visiblemente. Pero los virus siguen con sus lesiones anatómicas y las vísceras provocan la infección entre el personal que trabaja en las plantas donde se encuentran los pájaros tratados.

La acción de estos compuestos in vitro e in vivo es suprimir la multiplicación especialmente la división de los cuerpos iniciales (Weiss, 1955). Se supone que estos compuestos interfieren con alguna etapa metabólica esencial para la reproducción (Moulder, 1954). Una característica de estos virus (además de su susceptibilidad a los agentes quimioterápicos) es una capacidad, para desarrollar mutantes drogaresistentes, en huevo y pases en ratón a desarrollo de drogaresistencia en virus que tienden a la cronicidad puede trastornar seriamente los programas destinados a erradicar la psitacosis de los gallineros o en concentraciones de periquitos (Gordon y colaboradores, 1957).

EPIDEMIOLOGIA

El origen aviar de infecciones humanas ha cambiado a -- partir de los brotes 1929 y 1930. Tuvo mucha importancia el descubrir en Estados Unidos y Alemania que loros y periquitos aparentemente sanos podían diseminar ampliamente el virus de la psitacosis. A partir de 1932 casi todos los casos publicados en hombre, derivaban de pájaros del grupo psittacin. Enzootias y ocasionalmente psitacosis epizooticas fueron comprobadas en pajareros y tiendas de animales de Estados Unidos y Europa (Hausman y colaboradores, 1956) y a partir de estos reservorios se difundía a pinzones y canarios. Comprobaciones en Argentina y Australia demostraron que la infección es corriente entre loros silvestres, periquitos y conures actuando tal vez como reguladores de población. La mortalidad entre los pájaros importados y en jardines zoológicos ha sido muy alta a veces por no haber sido inmunizados por la infección de nidos o porque las recaídas estallaron por temperaturas bajas, alimentación impropia o por hacinamiento en las jaulas. Poco tiempo después de haber considerado a fulmares y petreles como focos de enfermedad humana y muerte en las Islas Faeroe, se encontró que otros pájaros de los Estados Unidos distintos a los psittacines podían difundir la infección. Entonces aprendimos que los palomos son focos potenciales y de acuerdo a las informaciones de casi todos los países en los que se estudió la ornitosis se aceptó que los palomos domésticos y silvestres estaban contaminados (Mohr, 1954). Squabs con lesiones extensas logró infectar las personas que los cuidaban. Literatura cada vez mayor procedente de Holanda, Inglaterra, Francia, Italia, Alemania, Israel, México y Australia demuestran la infección de ornitosis en palomos ampliamente dispersa ya sea sintomática o inaparente (Weyer y Lippelt, 1956; Kemmerer y colaboradores, 1956). Demostraciones serológicas de ornitosis del pato en Michigan fueron después comprobadas aislando el virus

de animales sanos y enfermos (Meyer y Eddie, 1952), y también de patos en las granjas de California e Islas Long. Historias de casos benignos de neumonía atípica se identificaron como psitacosis entre los tratantes de patos en las Islas Long y Virginia (Andrews, 1957), pérdidas económicas serias en las manadas de patos y más de 100 infecciones humanas entre las mujeres desplumadoras de patos se describieron en Checoslovaquia desde 1949 (Konrad y Astrauss, 1955). Pollos (Karrer y colaboradores, 1950) y faisanes (Ward y colaboradores, 1954) se ha comprobado que están infectados aunque en muy pocos casos se demostró su transmisión al hombre.

Publicaciones de brotes entre cuidadores de pavos en Texas (Irons y colaboradores, 1955; Irons y colaboradores, 1956), llamaron la atención para el episodio de comienzos de 1938. Desde 1948 se descubrieron siete brotes auténticos entre cuidadores de pájaros.

En el año 1954 se describió un brote en Nueva Jersey y otros, en 1956, en Oregón que comprendía dueños de granja, trabajadores y ayudantes eventuales en total 86 casos. Treinta y cuatro casos (una muerte) entre cuidadores de pavos en dos plantas en Texas; diez casos se describieron en Wisconsin, cuatro en Washington con un total de 134 casos en 1956 y 27 en la Columbia Británica en 1957. Aunque no oficialmente se estima que hubo 486 casos en 12 muertes en estos lugares donde el contagio se establecía por contacto con pavos. Investigaciones serológicas demostraron parvadas transportaban infecciones latentes en California, Michigan, Minnesota, Massachusetts, Ohio y Arizona. Muestras procedentes de bazos normales o moderadamente hipertrofiados procedentes de dos parvadas en California y Michigan mostraron aislados de virulencia baja, moderada y alta. No han producido infecciones humanas conocidas. En cambio las cepas muy virulentas aisladas de parvadas de pavos durante epizootias

provocaron ataques humanos en el 48.2 por 100 de los traficantes. Los focos de infección y su dispersión en el conjunto ecológico de la ornitosis del pavo no son conocidas.

Es evidente que los pájaros psitacino y extrapsitacino sirven de reservorio y transmiten el virus al hombre. En 1954 el 60 por 100 de los 563 casos reportados oficialmente, se atribuyeron a focos de pájaros no psitacinos. En efecto, de 1 610 casos registrados entre 1952 y 1956 (nueve meses -- primeros), el foco de infección se supo de 808:448 (56 por 100) de origen psitacino y 360 (45 por 100) de origen extrapsitacino especialmente pavos. Las infecciones humanas producidas directamente por mamíferos son inadvertidas o se presentan rara vez. Solamente dos infecciones de laboratorio -- se comprobaron una a través del aislamiento del virus enzootico a partir del esputo (Barwel, 1955) y el otro al aislar el virus encefalomiелitis bovino de la sangre (Meyer y Eddie 1956b) demostraron que los virus de mamífero pueden infectar al hombre. Se ha demostrado presencia de anticuerpos en el personal veterinario que presta servicio en rediles (Gerloff y Lackman, 1954) y concentraciones de ganado (Enright y Sadler, 1954), en los Estados Unidos. Giroud y Jadin (1954) -- atribuyeron a la neorickettsia una infección acaecida entre nativos del Congo Belga sugiriendo que tales brotes podían proceder de las ovejas, cabras y vacunos. El epidemiólogo -- debe investigar cuidadosamente cada foco conocido y desconocido, aviar y mamífero y no limitarse a estudiar los posibles dispersores humanos del virus.

Suprimiendo las restricciones sobre el traslado de pájaros psitacinos en 1951 (especialmente en los Estados Unidos para la exploración de este mercado nacional afectando la -- oría doméstica y la importación ilegal de periquitos) aumentó el número de casos anuales de 135 en 1952 a 563 en 1964 y 508 en 1956. Referidos a la población (por millones) tene--

mos 2.3 para 1932; 4.3 para 1934, mientras que el número de pájaros de los Estados Unidos se elevó de tres millones en 1940 a 15 millones en 1953. En otras palabras la población de psitacina aumentó mucho más que el número de casos publicados.

En otros tiempos los casos simples no eran estudiados, las comunicaciones trataban principalmente con focos epidémicos que establecían la conducta también conocida ahora de la psitacosis epidémica. Aquellas epidemias otrora se presentaban durante el invierno probablemente por la exposición más prolongada con animales infectados en habitaciones cerradas de una residencia invernal. Graves infecciones en las Islas Faeroe entre criadores de palomos eran frecuentes en verano y comienzos de otoño. Actualmente parece existir durante todo el año. Es más frecuente entre gente de mediana edad o más viejos sometidos a sobre esfuerzo, aunque la demostración no se ha hecho evidente. Esto puede ser debido a la mayor facilidad de adquirir pájaros o al mayor contacto con los mismos. Niños por debajo de cinco años de edad han contraído infecciones fatales (Berman y colaboradores, 1955), y enfermedades graves se han producido en edades entre 10 y 20 años (Strobel, 1954). La enfermedad es más frecuente entre las mujeres. La proporción de 2:1 puede atribuirse a que ellas tienen más contacto en la cría de pajaritos. Es probable que hombres y mujeres sean igualmente susceptibles. En las plantas dedicadas a esta cría comercial bajo condiciones idénticas de contacto el número de afectados es el mismo. La más elevada proporción en gente de color refleja más la naturaleza del trabajo (matanza de animales, evisceración, etc.) que su mayor o menor susceptibilidad. La psitacosis es una infección profesional que afecta por igual a las personas ocupadas en la cría y manejo de periquitos o palomos o en transportes de los primeros (Seibert y colaboradores, 1956).

Las vías de infección pueden numerarse en orden de importancia por inhalación, posiblemente por el tracto gastrointestinal y a través de las heridas por mordedura. La facilidad con que la inhalación del virus produce lesiones neumónicas en mamíferos susceptibles demuestra que el aparato respiratorio es la puerta de entrada principal para el virus. Traficantes de pájaros muertos o enfermos o el contacto con plumas sucias con excrementos o descargas infectivas o con parvadas infectadas latentemente producen aerosoles conductores de virus cuya capacidad de infección está bien demostrada. La naturaleza clínica de la enfermedad depende de la dosis del virus, de su virulencia (Gordon, 1957) y de su puerta de entrada. Se sabe muy poco de la infección humana por vía gastrointestinal. El virus de la enteritis bovina se excreta por las heces del ganado y cuando éste alimenta a sus crías le transmite la enfermedad, aunque la relación con los virus ornitosis y psitacosis (que también se excretan) y la enfermedad humana no se ha estudiado. Parece ser el virus de la psitacosis es deglutido por transmisión mano-boca a partir del medio donde hay un pájaro infectado. Por lo que hoy sabemos el hombre no puede contraer la ornitosis comiendo aves infectadas. Cuando se dispersan suspensiones infecciosas altamente concentradas de agentes ornitosis del pavo y se administran al ratón contra infecciones generalizadas de neumonía. El peligro para el hombre es muy pequeño, ya que ordinariamente las aves son cocidas lo suficiente para destruir la mayor parte, si no todas las partículas de virus. Las infecciones en personal de laboratorio y propietarios de animales confirman la extrema contagiosidad de la enfermedad, lo que obliga a tomar todas las precauciones cuando se tratan muestras sospechosas de portadores de virus. La infección también puede difundirse de persona a persona (Berman y colaboradores, 1955; Babudieri y Cerri, 1956). Se conocen al menos 23 comunicaciones comprendiendo 30 enfermos. La epidemia de 1943 de neumonitis severa en la región

de Luisiana con una mortalidad de ocho en 19 infecciones --- (reconocidas entre enfermeras en acción) demuestra la importancia del contacto directo en la transmisión hombre a hombre. En un caso, un paciente conocido portador de la psitacosis durante ocho años no transmitió la infección (Meyer y Eddie, 1951).

La proporción de casos mortales en los brotes de 1929 y 1930 fué de casi 20 por 100, en algunos hasta de 40 por 100, pero con infecciones más benignas desciende al 10 por 100. Después de introducir las drogas antimicrobianas ha descendido al 5 por 100 en Estados Unidos, del 3 al 5 por 100 en Alemania (86 casos; Haussman y colaboradores, 1956). Podría todavía descender, haciéndose un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado. La mayor parte de pacientes que mueren -- tienen de 40 a 60 años de edad.

PROFILAXIS

La psitacosis es un problema sanitario menor. Se sabe bastante de los focos de psitacosis a través de la manipulación de aves o de periquitos altamente susceptibles durante el transporte de centros de grandes masas a los expendedores y finalmente a los consumidores para establecer la organización de programas preventivos. Con la ayuda de quimioterapia los periquitos jóvenes pueden liberarse de la infección y distribuirse con garantías a partir de tiendas. Al suprimir la cadena de infección se disminuye paralelamente -- el número de infecciones humanas adquiridas en casa. Una -- campaña cultural debe garantizar constantemente el que público y médicos tengan presente el peligro del contacto con pájaros aparentemente sanos. El haber prohibido transportar -- fulmares jóvenes de las Islas Faeroes ha terminado los brotes de neumonía severa que había anualmente. La información ecológica incompleta sobre la ornitosis en parvadas de pavos

ha dificultado extraordinariamente la planificación de un método profiláctico. La quimioterapia con tetraciclina no logró esterilizar las lesiones viscerales con virus ni prevenir la enfermedad profesional entre trabajadores de mercados y plantas destinadas a pavos enfermos (Meyer, 1955). En vista de los buenos resultados obtenidos en el aborto epizootico de las ovejas inmunizando con virus inactivado debería -- ser reexplorado con intentos profilácticos para la industria de los pollos hasta encontrar la manera de mantener los animales libres de infección. Se ha realizado la inmunización de voluntarios humanos contra la psitacosis con diluciones de virus activo por vía subcutánea. No se conoce todavía cómo deben emplearse procedimientos afectivos para mejorar o prevenir la enfermedad.

LINFOGRANULOMA VENEREO

DESCRIPCION

Enfermedad venérea infecciosa y generalizada que afecta los vasos y ganglios linfáticos con posibilidades de culminar en la formación de bubones, úlceras, elefantiasis de los órganos genitales y estenosis rectal. Puede comenzar con -- una pequeña erosión evanescente, indolora, una pápula o una lesión nodular herpetiforme, por lo común en el pene o en la vulva, el recto o la uretra, seguida en breve por adenitis -- aguda, subaguda o crónica, generalmente inguinal con adherencia a la piel así como a los tejidos subyacentes y por regla general con múltiples focos de supuración; un bubón, que suele ser indoloro, puede constituir la primera manifestación. Durante la invasión linfática con frecuencia se observan fiebre, escalofríos, cefalalgia, dolores abdominales indefinidos, artralgias y anorexia. La regresión espontánea de los bubones no indica curación. La evolución de la enfermedad -- suele ser prolongada y la incapacidad que produce es considerable; generalmente no es una infección mortal.

Aunque infrecuentemente, el mal se transmite a veces no mediante contacto sexual sino por vía bucal, nasal y ocular.

Sinonimos: Bubón olimático, bubón tropical, bubón venéreo, quinta enfermedad venérea, linfogranuloma inguinal, linfomatosis granulomatosa, poradenitis, linfopatía venérea, es tiemene, enfermedad de Nicolás y Fabre.

HISTORIA

John Hunter, describió el bubón inguinal en el macho y Wallace describió con mayor precisión los síntomas constitu-

cionales que le acompañan. Desruelles dio una excelente explicación de dos casos de hipertrofia vulvar consecutivos a nódulos linfáticos inguinales. Hugier dio el nombre de "estiomene" a la induración característica y respectiva de coloración de las partes lesionadas. Abscesos múltiples en la adenitis inguinal fueron descritos originalmente por Velpear y Nélaton y Dantón y Pigeon reconociendo su naturaleza no tuberculosa y sí manifestaciones de una enfermedad desconocida (Koteen). La adenitis inguinal supurada se describió como un bubón climático y se atribuyó a las plagas de malaria y fatiga, hasta que Rost, en 1912, demostró que era una infección venérea. Klotz fué el primero en describir la enfermedad en Estados Unidos llamándola bubones estrumosos y dando la primera descripción de lesiones en el pene. Durand, Nicolás y Favre (1913), encontraron estas manifestaciones en una enfermedad, la linfogranulomatosis inguinal subaguda, transmitida sexualmente y que de forma definitiva diferenciaron de la sífilis y tuberculosis. Debido a su gran parecido con la enfermedad de Hodgkin optaron por la designación de linfogranuloma inguinal. Un discípulo de Favre, Phylactos, la llamó cuarta enfermedad venérea, subrayando que sus características eran idénticas a las del bubón climático.

En un principio no se vislumbró correlación alguna entre el linfogranuloma venéreo y las enfermedades genitales, aquellos que durante casi cien años cirujanos y ginecólogos habían observado ulceraciones y elefantiasis de zonas genitales femeninas y las estrecheces inflamatorias del recto. Aunque el linfogranuloma venéreo se había asociado con frecuencia a las enfermedades venéreas solamente después de la prueba de Frei se identificó su origen y a los pocos años se logró una meningitis no bacteriana en el mono rhesus inoculando intracerebralmente el pus de un bubón (Hallerstrom y Wasson, 1930).

Al introducirse la rata como animal de laboratorio para estudiar esta enfermedad, se encontraron anticuerpos virucidas por Levaditi y colaboradores (1932), empezando la investigación del linfogranuloma venéreo como una enfermedad vírica. Gamma (1924) descubrió corpúsculos grandes en el citoplasma de células de nódulos linfáticos infectados, aunque no llegó a determinar su naturaleza. Los pequeños granulos descritos por Gay Prieto (1927, 1928) y los corpúsculos granulares de Miyagawa y colaboradores (1935) fueron reconocidos por Findlay (1938) y por Rake y Jones (1942) como cuerpos elementales derivados de cuerpos iniciales más grandes en un ciclo de desarrollo interesante. El virus del linfogranuloma venéreo fué de los primeros del grupo que demostraron una endotoxina termoestable y sensibilidad a las sulfamidas.

CUADRO CLINICO

Generalmente, a los pocos días del contacto venéreo aparece una lesión inicial sobre el glande y el prepucio, la parte posterior de los labios, paredes vaginales, cuello interior de la uretra o en la región anal. Esta vesícula, también llamada lesión herpetiforme de Cole (1933), revienta dejando una úlcera grisácea que forma el chancro linfogranulomatoso. Los bordes bien cortados, rodeados por una estrecha banda de piel rojiza, no están indurados. Excepcionalmente la lesión inicial puede presentarse en la lengua o la conjuntiva. La vesícula puede ser indolora y, por lo tanto, puede no estar aparente. La infección puede terminar aquí o puede pasar a una segunda etapa. Las infecciones de laboratorio demuestran que la enfermedad puede transcurrir con síntomas insignificantes; fiebre ligera, dolor muscular pasajero y malestar.

La segunda fase se caracteriza porque se invaden los --

nódulos linfáticos de la región inguinal, raramente del cuello, axila o región ocular. Dolor inguinal y dilatación de los ganglios pueden ser los únicos síntomas. La lesión primaria es intrauretral o anorrectal y se difunde a ganglios pélvicos. El drenaje linfático de la vagina favorece la invasión intrapélvica, perianal y ganglios pélvicos profundos. En el hombre se forma bubón en los ganglios inguinales, primero directamente doloroso. Más tarde se adhieren a los tejidos subyacentes formando una masa inflamatoria grande y dolorosa. En muchos pacientes de zonas templadas es unilateral; en los trópicos por lo general es bilateral, aunque puede resolverse espontáneamente; en la mitad de casos los nódulos supuran; la infección puede limitarse a ganglios linfáticos o generalizarse.

La adenitis puede acompañarse de escalofríos, sudores, fiebre, postración, pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos, dolores torácicos y musculares, rigidez del cuello, cefalalgia, espistaxis y bronquitis. Erupción escarlatiniforme parecida al eritema multiforme se ha descrito con frecuencia. Si se generaliza la infección por todos los ganglios linfáticos se producen esplenomegalia. El virus se disemina frecuentemente a través del organismo, habiéndose aislado de la circulación, líquido cerebroespinal y punción del hazo, mientras los bubones estén presentes. Son frecuentes leucopenia y anemia secundaria moderada. Si los ganglios supuran, es frecuente la leucocitosis con mononucleosis relativamente ligera. Velocidad de sedimentación por lo regular aumentada. Hiperglobulinemia con proteínas séricas elevadas e inversión de la relación albúmina-globulina. En casos graves puede progresar la enfermedad y producir neumonitis o meningoencefalitis. También se ha encontrado conjuntivitis con síndrome oculoglandular.

La etapa terciaria puede presentarse pronto o tardíamente

te en la infección en los síndromes bien definidos o en manifestaciones asociadas o aisladas en diferentes órganos o sistemas. Los mas conocidos son los síndromes uretrogenitoperineal, estiomene, elefantiasis de pene y escroto, estenosis rectal e induración plástica del pene. El estiomene, frecuentemente citado en la literatura es una elefantiasis no destructiva del prepucio, clítoris o labios menores. Algunas veces se extiende a labios mayores, partes blandas de la vulva y ano. Sus efectos sobre el embarazo son pequeños; generalmente aparece proctitis específica por dispersión de la infección desde los tejidos perirrectales y a través de la pared rectal.

Al iniciarse esta proctitis, apenas si hay dolor. Si no se trata, puede aparecer secuelas como estrechez rectal, fístula vaginorrectal o vaginovesical. No es frecuente la obstrucción total; pero el proceso crónico frecuentemente se complica con absceso y fístula perirrectal y perianal. La estenosis rectal, que en un principio se atribuyó a lesiones (sífilis y otras causas), hoy sabemos que es una consecuencia del linfogranuloma venéreo (Coutts, 1950).

El cuadro clínico fué muy bien descrito por Favre y Hellerström (1954).

"MANIFESTACIONES BUCALES"

La mucosa bucal puede estar alterada por este proceso, aunque por excepción el coito bucal es la manera de contagio frecuente en la forma primitiva, pero pueden también producirlo los besos eróticos. Hay además casos de autoinoculación de lesiones bucales (superinfección).

El chanoro es de tipo aftoide. Se presenta como ulceración de amígdalas o bien ulceraciones superficiales poco in-

filtradas y escasamente dolorosas de la lengua con bordes angulosos. Las lesiones bucales se acompañan de disfagia.

La adenopatía es notable, dolorosa, de color violáceo; se produce una supuración en múltiples sitios denominada "en colador o espumadera", elemento fundamental de diagnóstico. Generalmente es bilateral y a veces el único signo de la infección. Existe en la boca la posibilidad de que aparezcan lesiones tardías semejantes a las observadas en ano y vulva. Se han visto elefantiasis de lengua, esclerosas, ulcerosas o vegetantes.

En los casos de manifestaciones bucales del proceso, se ha observado la asociación con iridociclitis.

ANATOMIA PATOLOGICA

No hay cambios tisulares característicos en el chancro linfogranulomatoso. El área que rodea la úlcera está infiltrada principalmente de células plasmáticas o histiocitos -- conteniendo cuerpos de inclusión. La reacción en los ganglios linfáticos puede ser un proceso prolongado y crónico -- con necrosis y supuración. Microscópicamente, la respuesta tisular predominante en tejidos genitales y perineales es la misma de los ganglios pélvicos e inguinales. A veces las lesiones parecen tuberculosas o sífilíticas pero un patólogo -- experimentado fácilmente las distingue. El proceso inflamatorio consiste en una gran formación de elementos mononucleares (especialmente células plasmáticas), pocos neutrófilos y eosinófilos y proliferación de macrófagos con formación de -- células gigantes. La transformación epitelioides de los macrófagos produce nódulos tuberculosos especiales que se necrosan. Hay además marcada proliferación de tejido fibroso que, como las lesiones cicatriciales, se contraen produciendo estrecheces anales y rectales. La tendencia hacia la fog

mación queloide en el negro es la causa de que en esta raza haya estrecheces con mayor frecuencia e intensidad. Coutts y colaboradores (1942) demostraron que en las células de lesiones humanas había corpúsculos elementales, cuerpos gamabasófilos, como en forma de halterio y racimos o cadenas de corpúsculos elementales azulófilos más pequeños.

MODELOS EXPERIMENTALES

La primera transmisión experimental de la enfermedad la hizo Hellerström (1929), el cual infectó a un hombre por vía intrauretral. Utilizando material pasado por mono Wassen -- (1935) infectó pacientes Freinegativos afectados de parálisis general o demencia precoz; se obtuvieron lesiones típicas de linfogranuloma venéreo.

La extensión y la importancia del huésped no se conocen totalmente. La transmisión del virus a los monos (*Cercopithecus Callithrix*) y las ratas aceleró el conocimiento de la enfermedad, etiología y métodos de diagnóstico. Estos dos son los animales más susceptibles en menor escala lo son también: cobayo, conejo, ardilla, marmota, ratón, gato, perro y oveja. No se ha logrado la infección experimental de animales menos susceptibles. Las ratas jóvenes, cobayos y conejos se infectan más fácilmente que animales viejos. Palomas, gallinas, chambergo y periquitos no reaccionan a la inyección intracerebral de virus altamente infeccioso. La infección se produce inyectando ratones intracerebralmente con virus procedentes de mono o con material humano. De 26 cepas transmitidas al ratón solamente dos fueron muy virulentas; las otras perdieron su infecciosidad al transmitir las. Las dos cepas virulentas produjeron síntomas de meningitis a los dos o cuatro días. Muchas cepas infectadas intracerebralmente después de una incubación de 7 a 14 días producen incoordinación del 12 al 39 por 100. Los hallazgos histoló-

(a excepción de pequeñas diferencias) sirven para mostrar la especificidad de los antígenos.

La filtrabilidad no es constante. Usando membranas de gradacol (según el método de Elford), el diámetro del corpúsculo viral infectivo sería entre 120 y 180 m μ . La micrografía electrónica de los cuerpos elementales propagados en saco vitelino (embrión de pollo en desarrollo) da un diámetro medio de 438 ± 47 m μ (Kurotchkin y cols., 1947). A 37°C el virus permanece activo de dos a cuatro días y a 56° pierde su poder infectante en diez minutos. Para mantenerlo durante un año o más, lo mejor es conservarlo entre -30° y -70°C. Los rayos ultravioleta lo hacen no-infectivo en 30 minutos. En glicerina neutra al 50 por 100 se mantiene su actividad durante una semana o dos. Formalina al 0.1 por 100 o fenol al 0.5 por 100 lo inactivan en 24 ó 48 horas. Eter al 10 -- por 100 y a temperatura ambiente lo inactiva en 30 minutos -- en suspensiones de saco vitelino. El virus puede cultivarse en cultivo de tejidos y propagándolo en huevo embrionado libera suspensiones altamente infectivas (LD_{50} , 10^{-8}) útiles -- para estudios inmunológicos y biológicos.

Rake y Jones (1944) aislaron una sustancia tóxica en -- sacos vitelinos muy infectados de embriones moribundos. Estos matan rápidamente, el ratón si se inyecta intravenosamente; si la actividad es muy alta y se hace la dilución en líquido amniótico o alantoideo tras la inyección intraperitoneal, pueden morir. Es lábil y rápidamente se inactiva a -- temperatura ambiente o por agentes químicos. Produce hemorragia en los pulmones del ratón.

Las suspensiones de saco vitelino o los extractos contienen un antígeno termolabile común a todos los virus del grupo. Las reacciones de fijación de complemento son específicas en presencia de suero de enfermos de linfogranuloma --

venéreo. A diferencia de la ebullición, la reactividad de la suspensión de saco vitelino se intensifica grandemente -- añadiéndole fenol, lo que sugiere que el antígeno fijador de complemento sea probablemente un complejo lecitín-nucleoproteína. La destrucción de la actividad de grupo con periodo de potasio o lecitinasa produce un linfogranuloma venéreo con antígeno específico de las características del antígeno psitacosis del periquito (Ross y Gogolak, 1957). Esto no ha sido comprobado.

Un ataque de linfogranuloma venéreo es probable que produzca una inmunidad duradera (Koteen, 1945). Una persona infectada es totalmente refractaria a una reinfección intradérmica o cutánea hecha con material conteniendo virus. Una -- reacción local semejante a la producida por virus inactivo -- (reacción Frei) se desarrolla al lugar de la inoculación, pero ni piel ni ganglios linfáticos regionales muestran signos de infección. No se ha determinado todavía si al desaparecer el virus del huésped continúa la inmunidad o no. Es característica de este grupo de agentes la prolongada coexistencia de infección y de inmunidad. Recaídas clínicas han sido registradas y pueden ser previstas. Un gran porcentaje de animales de experiencia recuperados completamente se han mostrado inmunes a la reinfección intranasal o intracerebr--bral.

Se ha demostrado que la inyección de preparados inactivados desarrolla cuerpos inmunes y resistencia para una infección moderada. No se ha conseguido inmunización humana -- con la vacunación.

Hay contradicción en las publicaciones acerca de la producción de anticuerpos neutralizantes. Los resultados negativos son atribuidos al uso de técnicas defectuosas tales como incubación demasiado corta de mezclas virus suero o uso --

de diluciones de suero en presencia de suspensiones víricas concentradas. La hiperinmunización de pollos (Hilleman, --- 1945) con suspensiones en saco vitelino produce invariablemente antisuero neutralizante potente con propiedades protectoras inhibitoras de fijación de complemento aglutinantes y neutralizantes de toxina.

Tales sueros no detentan protección cruzada contra la infección de cualquier otro miembro del grupo. El suero de cobayo, conejos, ratón o ratas inmunizadas con estos sueros dan intensas reacciones de fijación de complemento con antígenos homólogos y con frecuencia una reacción igual intensa se presenta con antígenos heterólogos preparados con otros miembros del grupo. La prueba de fijación de complemento indica una semejanza antigénica amplia entre los miembros del grupo; se han registrado diferencias en el título inexplicables (Smadel y cols., 1943).

DIAGNOSTICO

El linfogranuloma venéreo debe diferenciarse de chan---oroide, bubón debido a lesiones piogénicas de las extremidades inferiores, tuberculosis de los ganglios linfáticos inguinales, gonorrea, sífilis, granuloma inguinal, balanitis, peste, tularemia, cáncer, tuberculosis del recto y colitis ulcerativa.

1. Se investiga en el pus de presencia de microorganismos en cultivos preparados aeróbica y anaerópicamente, sin omitir la técnica hemática en conejo para el bacilo Ducrey. Si no se encuentran los microorganismos, es aconsejable hacer exámenes especiales.

2. Se recoge material para biopsia y extensiones de pus del bubón o incluso secciones de tejidos teñidos con Gimsa o Noble para demostrar la presencia de cuerpos elementales. --

Desgraciadamente, no se realizan exámenes histológicos regularmente. Las modificaciones en chancros y ganglios linfáticos son bastantes características para distinguirlas con precisión de lesiones similares en otras enfermedades venéreas. El material procedente de lesiones genitales se someterá a examen de fondo obscuro.

3. La prueba intradérmica de Frei (1925) se utiliza extensamente como una prueba práctica. Consiste en una inyección intradérmica de 0.1 ml de antígeno y 0.1 ml de material control. La prueba se lee entre 48 y 96 horas después de la inyección. Una pápula levantada midiendo 6 X 6 mm (o más) indica la reacción positiva, si la pápula producida por el antígeno control es menor de 5 X 5 mm. Originalmente el antígeno de Frei se preparaba diluyendo pus fresco o pus desecado a partir de un bubón congelado (de una infección humana conocida) con cinco veces su volumen de solución salina estéril. Luego se esterilizaba por calentamiento durante dos horas el primer día y una hora el siguiente. En antígenos preparados a partir de monos infectados o cerebros de ratón aunque de acción específica medidos con precisión se encontró el contenido vírico bajo y reacciones dudosas. Un antígeno satisfactorio puede prepararse a partir de sacos vitelinos de embrión de pollo moribundo o muerto recientemente por infección (Rake y colaboradores, 1940). El material control se prepara del saco vitelino normal de embrión de pollo de diez días. El material para prueba cutánea se expende comercialmente con el nombre Lygranum. Las reacciones positivas a antígenos de saco vitelino permanecen visibles y palpables durante diez días y más; nuevos ensayos no intensifican la sensibilización cutánea.

La prueba de Frei generalmente se hace positiva de siete a cuarenta días después de iniciada la adenitis. La falsa reacción negativa de Frei, que se presenta raramente, se debe a factores tales como la fiebre, septicemia, tuberculo-

sis, sífilis primaria coexistente, menstruación o chancroide primaria. Si el cuadro clínico sugiere una infección primaria debe repetirse la prueba de Frei. En un estudio de 265 pacientes dieron reacción positiva persistente 243 y 17 de estos 243 dieron una historia típica de la infección con manifestaciones clínicas visibles (Connor y cols., 1937). La información experimental y clínica mas correcta sugiere que la reacción se hace positiva de una a seis semanas después de empezar la infección y probablemente permanece durante toda la vida (Palmer y cols., 1942). Se ha dudado de la especificidad de la prueba porque se ha encontrado positiva sin historia ni presencia clínica de linfogranuloma venéreo y en pacientes sífilíticos (Robinson, 1940). En los casos clínicos hoy se considera la especificidad muy elevada y los resultados muy paralelos a la prueba de fijación de complemento utilizando en ambos antígeno de saco vitelino. En neumonía viral causada por otros miembros del grupo psitacosis--- linfogranuloma venéreo la prueba intradermal con Lygranum o una preparación similar con un virus psitacosis puede ser positiva. Además, en algunos casos de linfogranuloma venéreo diagnosticado clinicamente la prueba intradermal ha sido --- fuertemente positiva y negativa de la fijación de complemento. El antígeno específico preparado por extracción ácida de cuerpos elementales sólo produce reacción en pacientes infectados con linfogranuloma venéreo. Tratamientos tempranos efectivos de la infección pueden invertir la sensibilidad cutánea (Kotzen, 1945). Con cortisona la reacción alérgica -- puede desaparecer temporalmente y permanecer positiva la fijación de complemento.

4. Propagando el virus en el saco vitelino o pulmones se liberan antígenos potentes para la prueba de fijación de complemento. Puesto que el antígeno de grupo termoestable es el componente activo, se ha sugerido que se utilice el virus enzootico del aborto, que es de tratamiento seguro y crece a títulos altos (Dane, 1955), en un estudio de Heyman (1945) --

de los 27 pacientes con linfogranuloma venéreo precoz (comprobado por aislamiento del agente) detentaban títulos de fijación de complemento de 1:40 o más y muchos tenían títulos de 1:60 y más altos. El título promedio en 45 personas sintomáticas y asintomáticas fué de 1:80 (Greabers y Taggart, - 1953). Más importante que la altura del título es la conducta serológica determinada en la fase aguda de convaleciente sobre suero recogido tras un período de semanas. Una simple reacción de fijación de complemento positiva no basta para un diagnóstico serológico. El suero de pacientes recuperados de psitacosis puede dar reacción positiva de fijación de complemento con antígenos de linfogranuloma venéreo. Pacientes con linfogranuloma venéreo o psitacosis dan reacciones de fijación de complemento a bajo título con un antígeno preparado con raspados conjuntivales de pacientes con tracoma bien desarrollado. Por otra parte, pruebas de fijación de complemento con suero de tracomatosis, en presencia de antígeno de psitacosis o linfogranuloma venéreo, son raras y de título bajo (Babudieri y cols., 1955). La capacidad de que el suero de pacientes con linfogranuloma venéreo reaccione con el antígeno de psitacosis puede anularse absorbiendo el anticuerpo de grupo con el virus linfogranuloma venéreo vaporizado (Bedson y cols., 1949). Este procedimiento, bastante laborioso, deja intacta la mayor parte de anticuerpos; el suero absorbido de reacción de fijación de complemento específico con virus de linfogranuloma venéreo no tratado, pero no con virus de psitacosis. La prueba de fijación de complemento sirve como instrumento para separar los grupos de población y para valorar la incidencia del linfogranuloma venéreo; tiene especial utilidad en estudios epidemiológicos por que puede realizarse concomitante con las pruebas serológicas para la sífilis. Es evidente que no hay relación entre título de fijación de complemento y prueba intradérmica en el linfogranuloma sintomático y asintomático. Se ha publicado que en el 54 o el 62 por 100 son positivas las dos rea---

cciones (Greaves y Taggart, 1953). De 1 119 pacientes con enfermedades venéreas clínicas, 206 (18.4 por 100) dieron pruebas cutáneas Lygranum positivas, mientras que sólo 24 (2 por 100) tenían anticuerpos fijación de complemento a título bastante elevado para justificar diagnóstico de infección activa (King y colaboradores, 1956). Raramente pueden encontrarse anticuerpos en suero de pacientes un mes después de la infección, algunas veces antes que la reacción de Frei fuese positiva. La reacción probablemente continúa positiva mientras el virus permanece en el huésped. La prueba de fijación de complemento no es suficiente como índice de actividad terapéutica de las drogas. Los pacientes con linfogranuloma venéreo terciario tienen en la circulación anticuerpos fijadores de complemento aún después de una terapéutica antimicrobiana clínicamente satisfactoria. Títulos disminuidos no sirven para establecer un diagnóstico retrospectivo ni después de un tratamiento clínico satisfactorio con drogas antimicrobianas de espectro amplio (Goldberg y Banov, 1956). Una prueba de Wassermann o de Kahn debería hacerse siempre; la incidencia de pruebas positivas falsas (para la sífilis) en casos de linfogranuloma ha sido sobreestimada (Simpson, 1954).

5. El uso de animales de experimentación para aislar e identificar agentes infecciosos es más bien un método de investigación que un procedimiento práctico. Material sospechoso puede inocularse en saco vitelino de un huevo embrionado, pero es preferible la inoculación intracerebral del ratón porque el diagnóstico puede hacerse de 5 a 15 días antes. Además, los roedores son muy resistentes a la infección bacteriana que ocasionalmente puede contagiar las muestras del material biopsico o del pus del bubón. La identificación de virus se funda en su aspecto y en que más probablemente produce enfermedad por vía intracerebral que por vía intraperitoneal y que es susceptible a las sulfamidas. El virus se halla regularmente en el pus del bubón y se aísla -

más frecuentemente de lesiones terciarias que primarias, aún pasados 21 años de la infección. Se ha encontrado en sangre, líquido cerebrospinal en infecciones meningeadas y en los excrementos de enfermos con proctitis.

TRATAMIENTO

El tratamiento con sulfamidas ha dado buenos resultados pero ciertas complicaciones severas han constituido un obstáculo para su uso prolongado. La penicilina activa contra el linfogranuloma experimental es inefectiva clínicamente. Las tetraciclinas son efectivas sobre la infección experimental y las primeras comunicaciones sobre su valor terapéutico en clínica humana fueron muy entusiastas, pero más tarde se moderó el optimismo. Se nota una mejoría subjetiva y los pacientes clínicamente curados siguen manteniendo el virus en su cuerpo. Para enfermedades de larga duración se recomiendan 50 mg cuatro veces al día. La dosis individual puede reducirse más tarde a 250 mg y continuar durante tres a seis semanas para las infecciones precoces y periodos más largos en infecciones más adelantadas. La clortetraciclina parece menos activa que la oxitetraciclina (Henley, 1958). A pesar de ser enfermedad de curso largo, pueden recuperarse notablemente estructuras y función al paso que el tratamiento puede ser no tan satisfactorio en el linfogranuloma primitivo.

EPIDEMIOLOGIA

Esta enfermedad es probablemente de las más universales (Favre y Hellerström, 1954); pero como sea que sólo se denuncia en pocos lugares, no hay manera de conocer su extensión. Este déficit no sólo es imputable a procedimientos administrativos; la enfermedad se declara en pequeña proporción por que el diagnóstico no se alcanza fácilmente. La preponderancia en países tropicales y mediterráneos, y en puertos del -

sur y del este se debe más a las condiciones sociales que al clima. Aunque la mayor parte de enfermos publicados son hombres, no hay razón alguna para pensar que la mujer no puede infectarse en la misma proporción, se ha encontrado en la edad correspondiente al período de actividad sexual, aunque también se presenta en los niños. Los cirujanos no se han infectado durante la extirpación quirúrgica de ganglios linfáticos infectados y los subalternos de hospital mientras bañaban a sus enfermos.

En los Estados Unidos no es raro encontrar casos en clínicas y hospitales. La enfermedad se declara únicamente en Alabama, California, Illinois y Washington. El número de casos registrados más grande es el de la área este de Mississippi (Koteen, 1945). La proporción en el Hospital de Nueva York durante el año 1940 fué del 8 por 10 000 ingresados. En San Francisco, de 34 766 ingresados en la clínica de enfermedades venéreas municipal el 1.9 por 100 dió reacciones serológicas intensamente positivas. El reservorio entre negros se demostró del 25 al 40 por 100 con pruebas de Frei positivas o reacción de fijación de complemento en ciertas áreas de Estados Unidos. Esto constituye un problema de salud pública (Luger, 1950). Esta enorme proporción no indica ninguna predisposición racial; probablemente influyen muchos factores del medio higiénico para explicar el mayor número de casos. En Londres, de 23 casos (en una clínica venérea con reacciones de fijación de complemento positivas) había 14 blancos y 9 negros. Dos por 100 de pacientes asintomáticos tenían infección latente (King y cols., 1956). La idea de que la infección es rara en los países nórdicos espera una amplia revisión y nuevas investigaciones epidemiológicas a la luz de estos hallazgos. Y la demostración de reacciones positivas con antígenos elaborados con miembros del grupo psittacosis linfogranuloma venéreo o en personas que no tuvieron contacto con reservorio aviar.

PROFILAXIS

Los modernos métodos para combatir sífilis y gonococia y la misma eficacia obtenida al ejercer la profilaxis de las personas infectadas puede aplicarse para el linfogranuloma venéreo. El primer paso es la declaración obligatoria. Diagnóstico exacto incluyendo prueba de fijación de complemento debería ordenarse desde los departamentos de salubridad. -- Puesto que los exámenes serológicos son menos costosos y más fáciles debería hacerse la prueba de fijación de complemento como examen de rutina entre personas de promiscuidad sexual. El departamento de sanidad debería facilitar gratuitamente las drogas para el tratamiento. Tratamiento intensivo primario en procesos clínicos y subclínicos debería encargarse a clínicas especiales y a médicos privados. Otras etapas importantes son la educación pública y la información médica para el diagnóstico y el tratamiento.

C O N C L U S I O N

Las enfermedades de origen rickettsial en los últimos 2 decenios se han convertido en un problema de escasa importancia en algunos países, sin embargo no han podido ser eliminados del todo, ya que pueden ser reactivados en épocas de invierno, guerras, hambre y catástrofes humanas de todas clases.

Esta enfermedad evoluciona ciclicamente en una población susceptible, extendiéndose por un período de 3 años.

Tomando todo esto en cuenta, sólo queda en conclusión - que como miembro de la profesión médica, la función del dentista no debe limitarse a la de simple operador de un Consultorio Dental. Es necesario promover las medidas preventivas de plagas, hasta donde sea posible.

El hecho de proporcionar una amplia información a los pacientes de lo beneficioso que resulta la aplicación oportuna de medidas preventivas,

Por tal razón no necesariamente el médico general es el primero en descubrir una enfermedad, sea cual sea su patogenicidad, siempre tendrá un diagnóstico bucal.

Una manera muy acertada de actuar sería informar de estos trastornos a todas las personas que se dedican al cuidado de la salud de nuestra comunidad con el fin de evitar con secuencias irreversibles.

B I B L I O G R A F I A

- Alejandro Divo. Microbiología Médica,
Editorial Interamericana,
Edición 3a. 1977.
- Cecil Loeb Beeson Mc Dermot. Tratado de Medicina Interna,
Editorial Interamericana,
Edición 9a. en español 1977.
- Drill. Farmacología Médica,
Editorial La Prensa Médica Mexicana,
Edición 1978.
- Ernest Carroll Faust. Farr-Rosell.
Parasitología Clínica,
Editorial Salvat,
Edición 1979.
- Ernest Jawetz. Manual de Microbiología Médica,
Editorial El Manual Moderno,
Edición 8a. 1979.
- Philip Carpenter. Microbiología,
Editorial Interamericana,
Edición 4a. 1977.
- Hernán San Martín. Salud y Enfermedad,
Editorial La Prensa Médica Mexicana,
Edición 3a. 1975.

Leigton E. Cluff y Joseph E. Johnson.

Enfermedades Infecciosas,
Editorial Interamericana,
Edición 1974.

Lord. Florey. Patología General,

Editorial Salvat, S. A.
Edición 1972.

Martin Frobishert y Robert Fuerst. Microbiología,

Editorial Interamericana,
Edición 13a. 1977.

Pasqualini. Medicina Interna,

Editorial Intermédica,
Edición 1968.

Rolando Armijo Rojas. Epidemiología Aplicada,

Editorial Intermédica,
Edición 1976.

Dr. Stanley L. Robbins. Patología Estructural y Funcional,
Profesor y Jefe del Departamento de Patolo-
gía, Boston University School of Medicine,
Traducido al español por Dr. Alberto Folch
y Pi,

Editorial Interamericana,
Edición 1974.

Saul Krugman y Robert Ward.

Enfermedades Infecciosas,
Editorial Interamericana,
Edición 1974.

William Burrows. Tratado de Microbiología,
Editorial Interamericana,
Edición 20a. 1974.

William G. Shafer, Maynard K. Hine, Barnet M. Levy.
Tratado de Patología Bucal
Editorial Interamericana,
Edición 3a. 1977

Zennett, Harrison. Medicina Interna,
Editorial La Prensa Mexicana,
Edición 8a. 1979.