

## INMUNOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA DE LAS VIROSIS

LUIS GUTIÉRREZ VILLEGAS  
Académico de número  
en colaboración con el Doctor  
JOSÉ SOSA MARTÍNEZ

Una discusión sobre los conocimientos generales de la inmunología y de la epidemiología de las virosis necesitaría, para ser completa, una exposición muy prolongada de datos; es nuestro propósito, en el presente trabajo, revisar en una forma sintética los conocimientos y enfocarlos hacia algunos puntos de interés práctico.

En los últimos años se ha desarrollado un interés creciente hacia la virología; interés que se manifiesta por la existencia, en casi todos los países, de laboratorios de virus en los que se producen vacunas contra enfermedades como la rabia, la fiebre amarilla o la fiebre aftosa, se vigila la aparición de enfermedades epidémicas como la influenza, se diagnostican enfermedades como la parotiditis epidémica, las encefalitis, el linfogranuloma venéreo o, por fin, en los que se investigan enfermedades desconocidas o se estudian las características físicas, químicas y biológicas de los virus y los modos de atacarlos.

A modo de introducción diremos que, a medida que los métodos y técnicas de investigación progresan, se comprende que las reacciones entre el virus y el huésped, en general, son de igual índole que aquellas que ocurren en el resto de las enfermedades infecciosas y parasitarias.

### INMUNIDAD.

El estudio de enfermedades como la viruela originó la idea de que una de las características de las virosis era la de conferir una inmunidad activa por toda la vida; sin embargo, el descubrimiento posterior de que los virus eran el agente etiológico de otras enfermedades cuya inmunidad es corta, hizo cambiar esta opinión, y desde este punto de vista, en el momento actual, podemos clasificar a las enfermedades producidas por virus en tres categorías: 1) enfermedades en las cuales se presenta una inmunidad tan fugaz que parece no existir; 2) las que originan una inmunidad transitoria; y 3) las que producen una inmunidad duradera.

Entre las primeras, o de inmunidad de muy corta duración, tenemos al catarro común, al herpes simple y a la influenza. En el caso del herpes, las recidivas son tan frecuentes y están determinadas por un número tan grande de factores, que es difícil pensar que exista resistencia alguna a consecuencia de la infección. Factores como la exposición extremada al sol, el contacto con aire seco, la menstruación, la ingestión de ciertos alimentos, la fiebre natural o artificial, indefectiblemente producen una recidiva en ciertos enfermos. Es curioso el que, a pesar de esta falta de resistencia, en el herpes simple se encuentran anticuerpos humorales tanto neutralizantes como fijadores del complemento. Cabe pensar que tal vez la inmunidad tisular es, en este caso, la de mayor importancia y que se limita únicamente a las células afectadas, sin que éstas pasen tal resistencia a las células hijas, las cuales serían susceptibles al virus.

Al menos en infecciones como el catarro común o la influenza, esta falta de inmunidad se podría explicar diciendo que estos virus no se adaptan o se establecen en el organismo afectado y son finalmente eliminados por el huésped. Ambas infecciones se caracterizan porque afectan la capa superficial del árbol respiratorio, y se encuentra, en el caso de la influenza, con que el virus produce una destrucción completa del epitelio. Mientras la regeneración de este tejido no se lleve a cabo, el organismo queda resistente a otra infección por el mismo virus a causa de una inmunidad tisular o humoral. Sin embargo, se hace notar que, cuando el epitelio está en este proceso de regeneración, se encuentra también resistente inespecíficamente a la acción de agentes físicos y químicos que normalmente le afectarían.

Es necesario señalar la posibilidad de que en el herpes, por ejemplo, las frecuentes recidivas pueden deberse a tipos o variantes que difieren del virus infectante (Buddingh *et al*, 1953) y que, por lo tanto, la inmunidad que se pudiese desarrollar para un virus no serviría para las variantes del mismo virus. Aunque esto no ha sido demostrado en el herpes, sí cabe mencionar que recientemente Womack y Hunt (1954) comunicaron claras diferencias antigénicas entre varias cepas de virus de herpes estudiadas. En poliomiелitis se ha señalado, al menos experimentalmente en monos, que es posible la reinfección por tipos diferentes de virus.

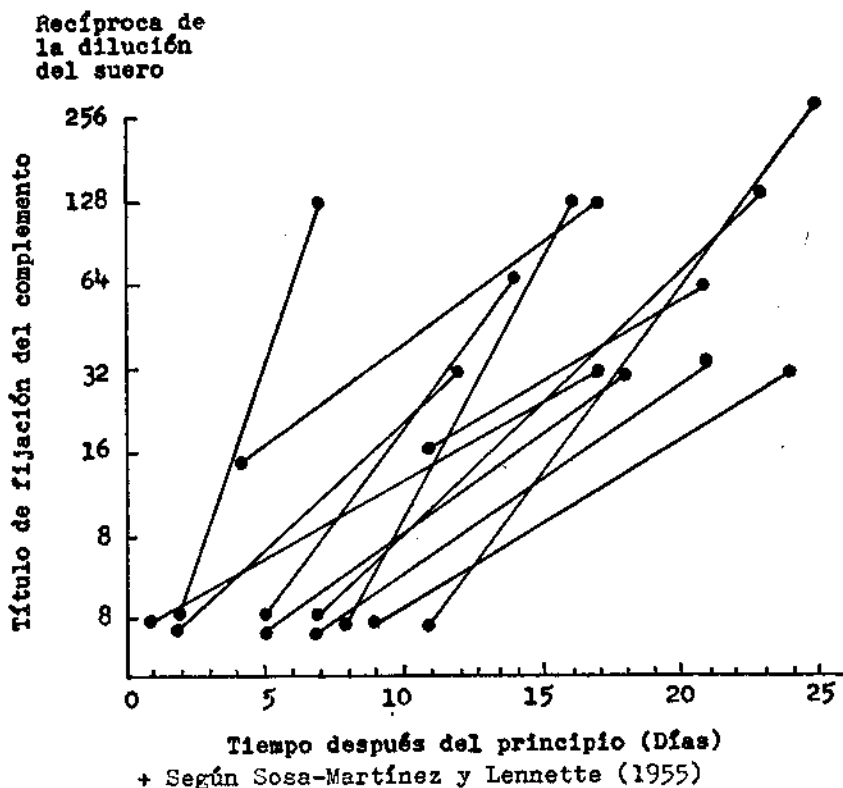
En el otro extremo, tenemos el grupo de virosis que confieren una inmunidad duradera y entre ellas se encuentran la fiebre amarilla, la viruela, la poliomiелitis, el sarampión, la parotiditis. . . Se han comunicado, sin embargo, segundos ataques de estas enfermedades, pero no se sabe si tales ataques fueron producidos por variantes antigénicas.

En estas enfermedades, o sean las de inmunidad duradera, la infección se caracteriza por una reacción inmunitaria que se acompaña por un aumen-

to de anticuerpos humorales. No se puede decir que exista una correlación perfecta entre la resistencia a la reinfección y la concentración de estas sustancias, pero en términos generales la resistencia se acompaña de una alta concentración de anticuerpos. Es difícil conocer con exactitud el nivel de anticuerpos que se acompaña de inmunidad para una infección determinada, así como que exista un título mínimo de anticuerpos en el suero

Fig. 1.

APARICIÓN DE ANTICUERPOS FIJADORES DEL COMPLEMENTO EN 12 ENFERMOS DE UNA INFECCIÓN HERPÉTICA PRIMARIA +



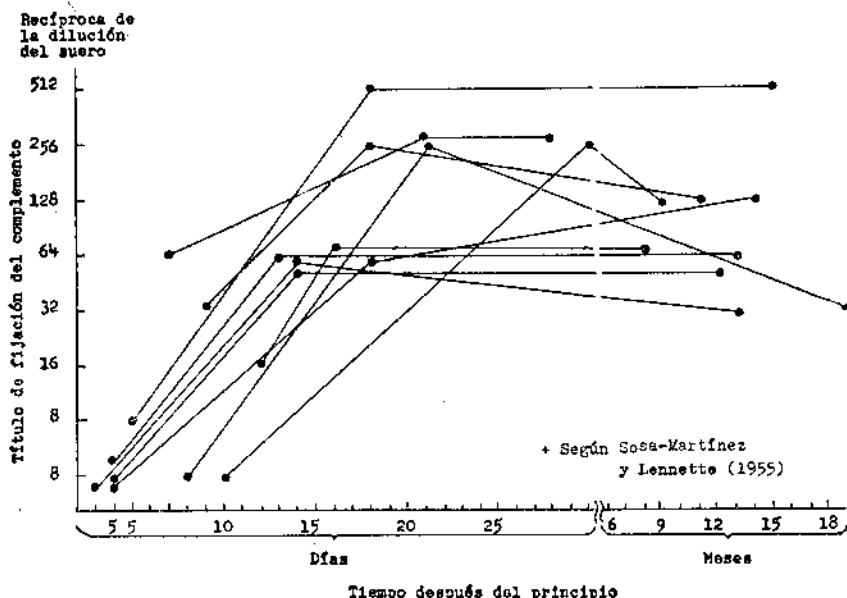
que realmente confiera protección. Si bien es cierto que en los animales se han efectuado experiencias que permitan conocer este nivel de anticuerpos que protege contra una infección experimental, no se puede inferir que estos datos sean válidos para el hombre, puesto que las susceptibilidades a

la infección pueden ser diferentes en el hombre y en el animal y porque, además, la dosis infecciosa con que el hombre se enfrenta en la naturaleza es obviamente incontrolable. Es muy probable, además, que la inmunidad tisular sea, en última instancia, la verdadera responsable de la resistencia adquirida después de una infección. Sin embargo, en el sarampión, la poliomielitis y otras virosis, se ha observado que una pequeña cantidad de globulina gamma inmune es suficiente para proteger contra estas enfermedades.

Una consecuencia de la infección por ciertas virus es la aparición de anticuerpos poco tiempo después de que el virus penetra al individuo susceptible. Estos anticuerpos pueden ser neutralizantes, protectores, fijadores del complemento e inhibidores de hemaglutininas.

Fig. 2.

APARICIÓN Y PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS FIJADORES DEL COMPLEMENTO EN 10 ENFERMOS DE UNA INFECCIÓN HERPÉTICA PRIMARIA. (ESTE GRUPO DE ENFERMOS ES DIFERENTE DEL QUE SE MOSTRÓ EN LA GRÁFICA ANTERIOR) +

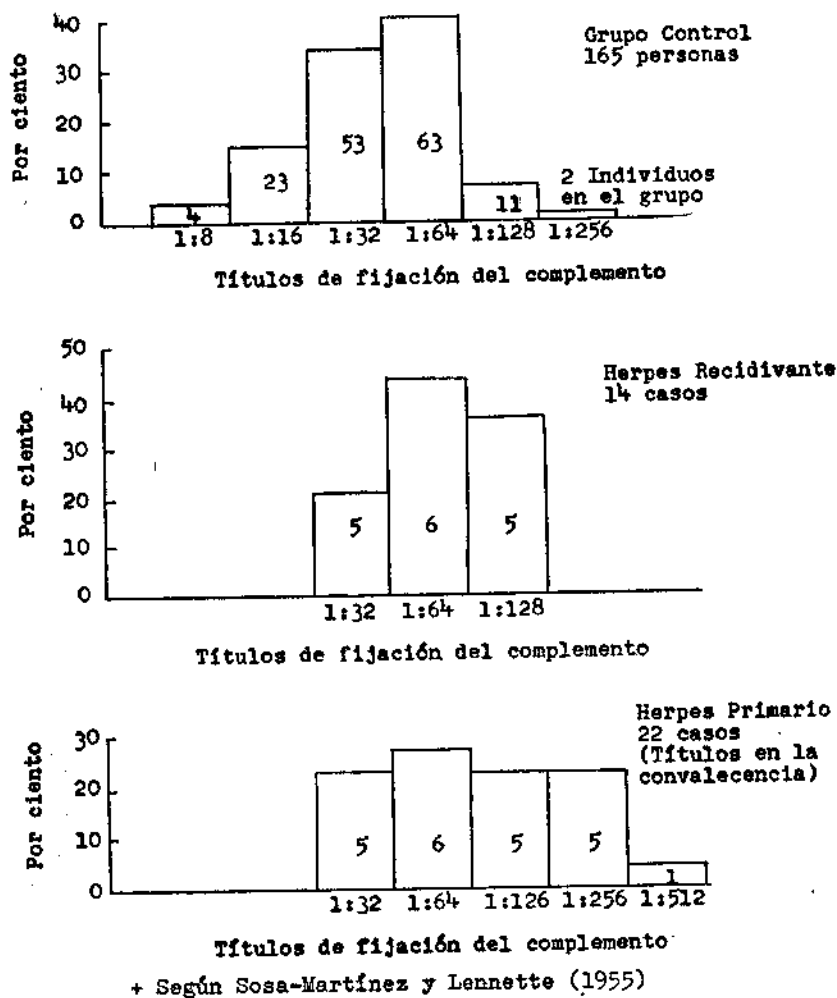


#### APARICIÓN DE LOS ANTICUERPOS.

Deseamos hacer notar que una parte de esta disertación se hará tomando como ejemplo las infecciones por virus de herpes simple, ya que uno de nosotros ha logrado obtener una amplia información experimental sobre

Fig. 3.

DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS FIJADORES DEL COMPLEMENTO EN UN GRUPO TESTIGO Y EN CASOS DE HERPES RECIDIVANTE Y PRIMARIO +



esta virosis. En general, estos datos son aplicables a la mayor parte de las virosis. Una ilustración sobre la aparición de los anticuerpos en las virosis nos la da la gráfica núm. 1, tomada del trabajo de Sosa-Martínez y Len-

nette (1954) sobre infecciones por el virus de herpes simple. Se puede observar el aumento de los títulos en relación al tiempo después del principio de la enfermedad, al grado que para el 12º día todos los enfermos tenían marcado aumento en los títulos. En otro grupo de enfermos se estudió, además, la persistencia de los anticuerpos (gráfica núm. 2). Se puede observar que los títulos persistieron por un período mínimo de un año.

Dato importante es el de que los anticuerpos neutralizantes aparecen más pronto que los fijadores del complemento a partir del principio de la enfermedad y alcanzan títulos que se semejan mucho a los de la convalecencia, mientras que los anticuerpos fijadores del complemento lo hacen más lentamente y se puede apreciar un claro incremento de los títulos entre la fase aguda y la de convalecencia. Si recordamos que el diagnóstico serológico estriba fundamentalmente en la comparación de los títulos, se puede indicar que, para fines de diagnóstico, la reacción de fijación del complemento es más conveniente, dado que con mucha frecuencia es difícil tomar la primera muestra de sangre en los primeros días de la enfermedad. Este fenómeno de la muy temprana aparición de los anticuerpos neutralizantes también había sido observado en la parotiditis (Henle *et al*, 1948) y en las encefalitis (Meiklejohn *et al*, 1949).

También se estudiaron los títulos comparativos de anticuerpos entre infecciones primarias e infecciones recurrentes de herpes simple en relación con un grupo de individuos normales (gráfica núm. 3). Como se puede ver, los tres grupos presentan títulos sensiblemente iguales. Se demuestra así que con una sola muestra de sangre, por ejemplo, del período de convalecencia, es muy difícil establecer el diagnóstico de una primoinfección o de una recidiva, ya que sólo un por ciento muy bajo de estos enfermos tiene anticuerpos a títulos más altos que los que tienen individuos normales. Lo mismo sucede en otras virosis como la poliomielitis, la influenza, la parotiditis epidémica y las encefalitis. Por lo tanto, es sólo el aumento de anticuerpos del período agudo al de convalecencia lo que permite establecer diagnósticos con mayor seguridad.

#### DIFUSIÓN DE LOS VIRUS.

La amplia difusión de los virus hecha objetiva por los numerosos individuos que presentan anticuerpos, se puede ilustrar en las figuras siguientes. En la figura 4 se muestran los resultados obtenidos en los sueros de 370 individuos normales de California, con respecto a la reacción de fijación de complemento para el virus de herpes simple. Los resultados se dan en por ciento de reacciones positivas por grupos de edades. Se advierte, al igual

que ocurre en la poliomielitis y en la influenza (Goldblum y Melnick, 1952); Paul *et al*, 1945; Francis y Magill, 1936) que en los niños menores de tres meses existe un alto por ciento con títulos positivos. En niños de tres a ocho meses el por ciento disminuye hasta llegar a cero. Empieza a aumentar con la edad para alcanzar prácticamente el máximo de un 80 por ciento al llegar a la vida adulta. En la figura 5 se ven los resultados del examen de 143 sueros de 94 niños pequeños. En los primeros dos meses de edad el por ciento de reacciones positivas es claramente alto y disminuye posteriormente. Hasta el cuarto mes de edad, aún se encontró un suero con una reacción positiva. Del quinto mes en adelante, ya no se encontraron reacciones positivas. Esto indica, aparentemente, el mecanismo de paso placentario de anticuerpos y la eliminación ulterior de estos. Para apoyar a este concepto está el hecho mostrado en la tabla núm. 1. En pruebas hechas simultáneamente en la sangre materna y en la sangre fetal, en 100 casos estudiados, los títulos de la madre y del niño fueron semejantes. Se ha demostrado la misma situación en la poliomielitis (Aycok y Kramer, 1930), en la parotiditis epidémica (Florman y Karelitz, 1953) y en la influenza (Rickard y Horsfall, 1941).

Con respecto a la difusión del virus de la poliomielitis en México presentamos a continuación la tabla núm. 2 en donde se exponen los resultados de titulaciones efectuadas por el Centro de Estudios Sobre Poliomielitis (Gutiérrez Villegas *et al*, 1953) en lotes de sangre obtenidos de diversas poblaciones del país. Los títulos de anticuerpos protectores contra el virus de la poliomielitis, tipo II, son elevados.

Muchos autores han demostrado que la edad, junto con el sexo, la ocupación y la situación socioeconómica, son factores que influyen directamente sobre la frecuencia de los anticuerpos en una población y que señalan en última instancia, el contacto del individuo con el virus. La edad como factor determinante es importante, porque las actividades del individuo y con ellas, las probabilidades de ponerse en contacto con el virus, son ciertamente diferentes en niños y en adultos. En los niños de edad preescolar usualmente los contactos son muy reducidos y se concretan a sus padres, parientes y compañeros de juegos. Ya al entrar a la escuela aumenta ciertamente el número de contactos, que se incrementa rápidamente hasta llegar a la máxima en la edad adulta. Sin embargo, por ser en esta edad en la que, como ya se dijo, la frecuencia de individuos con anticuerpos es muy baja, los virus encuentran un campo más propicio para su desarrollo y aquí vemos, por lo tanto, que el índice de morbilidad de las virosis presenta su máximo. Los niños de corta edad, digamos menores de seis meses, en general son inmunes a enfermedades como el sarampión, la viruela y aun

la poliomielitis y el herpes. En estas dos últimas enfermedades se han comunicado casos de niños recién nacidos o menores de seis meses (Florman y Mindlin, 1952; Zuelzer y Stulberg; 1952; Mouton *et al*, 1950; Abramson *et al*, 1953); pero esto se explica por el hecho de que no todas las madres poseen anticuerpos en su sangre contra los virus de estas enfermedades, y por ello sus niños no tienen anticuerpos maternos, y son por lo tanto susceptibles a estos virus. Al perderse los anticuerpos maternos, lo que ocurre entre los seis meses y el año de edad, aparece la susceptibilidad a las enfermedades, entre ellas las producidas por virus, y es sobre todo en las poblaciones urbanas en donde las posibilidades de contagio son mayores y en donde aparecen con muy alta frecuencia enfermedades como el sarampión, la viruela, la varicela, la poliomielitis, al grado de que al llegar a la madurez sería raro encontrar individuos que no estuviesen inmunes a estas enfermedades por previos contactos con los virus correspondientes. En las áreas rurales o en aquellas con altas normas higiénicas, las oportunidades de contagio son menores y no es raro encontrar individuos adultos que padecen estas enfermedades llamadas propias de la niñez. A este respecto son interesantes las observaciones verificadas en algunos países aislados y en los que se han introducido enfermedades en condiciones de alta susceptibilidad. Tenemos así la observación del danés Panum en las Islas Faroe, en las que sobrevino una epidemia de sarampión que afectó a la mayoría de los habitantes. Los únicos individuos respetados habían padecido la enfermedad en una epidemia de sarampión que se había presentado en las islas muchísimos años antes.

De la misma manera Paul y Riordan (1950) encontraron anticuerpos para el virus de la poliomielitis en algunas tribus de esquimales de Alaska, sólo en los individuos mayores de 20 años. Investigaciones posteriores revelaron que la última epidemia de poliomielitis ocurrió 20 años atrás.

La situación socioeconómica ha sido considerada por varios autores con respecto a las virosis. Burnet y Lush (1939), por ejemplo, indicaron que en el caso del herpes simple la frecuencia de individuos con anticuerpos era mayor en pacientes de hospital público que en estudiantes de medicina y, como consecuencia, concluyeron que la situación social era un factor importante en la distribución de la infección en una población. En el caso de la poliomielitis este factor socioeconómico ha sido causa de mayores estudios. Gear (1952) hizo un estudio sobre la distribución de anticuerpos poliomiélticos en europeos y aborígenes, todos ellos residentes de África del Sur. Los resultados demostraron que estos últimos presentaban anticuerpos en mayor frecuencia que los europeos, y se hizo la comparación por edades. Ames (1951) abordó esta cuestión de la situación socioeconómica

más directamente estudiando la frecuencia de la poliomiелitis parálitica en grupos de alta y baja entrada monetaria mensual en Buffalo, N. Y. Los coeficientes de morbilidad por edades fueron claramente mayores en aquellos de situación económica más privilegiada. Gutiérrez Villegas y sus colaboradores (1952) encontraron, en 191 niños de las clases pobres de la ciudad de México, de una edad comprendida entre los ocho y los 24 meses la presencia de anticuerpos contra la poliomiелitis en un 45 por ciento, cifra bastante alta para esa edad, en comparación con lo observado en otras ciudades, especialmente de los Estados Unidos de América.

Es muy probable que la muy temprana exposición del niño al virus con la consiguiente inmunización natural pueda ser el factor primordial en el bajo índice de morbilidad que realmente pudiese ocurrir y que esta temprana exposición sea más frecuente en las clases pobres en las cuales el hacinamiento y defectuosas normas higiénicas son más comunes.

#### PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS.

La persistencia de anticuerpos es una incógnita desde el punto de vista de nuestros conceptos patogénicos en las virosis. Si un individuo posee anticuerpos contra un virus por 20 ó 30 años, sin estar aparentemente en contacto con el virus en este lapso, parece lógico suponer que el virus ha permanecido latente en su organismo sin causarle trastorno alguno en su salud; pero que ha sido lo suficientemente activo como para inducir a su organismo a la constante formación de anticuerpos. Otra posibilidad lógica es que el individuo se sigue reinfectando con cepas que abundan en su medio ambiente. Sin embargo, las dos experiencias citadas anteriormente sobre el sarampión en las Islas Faroe y sobre los anticuerpos poliomiелíticos en los esquimales de Alaska, disminuyen el valor de esta última hipótesis. Melnick (1952) sugiere la posibilidad de que los anticuerpos se mantengan debido a reacciones anamnésicas ocasionadas por antígenos diferentes. Es posible que los virus se mantengan recluidos en cierto tipo de células a las cuales se adapten y reproduzcan sin alterar la fisiología de ellas. Los descubrimientos de Lwoff y colaboradores (1950) ciertamente forman una hipótesis muy atractiva para la explicación de esta latencia de los virus. Estos investigadores han descubierto el fenómeno de la lisogénesis, que consiste en que células invadidas por un bacteriófago lítico se siguen reproduciendo normalmente por varias generaciones sin mostrar evidencia de estar infectadas. Sin embargo, a consecuencia de una acción de factores ya físicos o químicos, las células se lisan y liberan una alta cantidad de bacteriófago. Lwoff sugiere que este virus, al cual denomina provirus, se

adapta tan bien a la célula parasitada que se sigue reproduciendo con ella sin alterar sus propiedades. Estos estudios, muy recientes por cierto, abren indudablemente nuevas perspectivas en la investigación del fenómeno de latencia en los virus, ya que existen numerosos ejemplos de esta latencia en la rabia, el herpes, la hepatitis, la psittacosis, y las encefalitis (Koprowski, 1952).

### INMUNIZACIÓN.

Como es conocido en todo proceso de inmunización, la inmunidad más duradera y efectiva es la inmunidad activa. Esta inmunidad se produce por la inoculación del agente patógeno vivo, virulento, o atenuado e inactivado por métodos físicos o químicos. El ejemplo clásico de la vacunación con virus virulento es el antiguo y peligroso método de vacunación para la viruela, en el cual se usaban las costras y material purulento de los enfermos variolosos. Más tarde, el uso de virus atenuado de manera natural, como en el caso del virus de la vacuna, o artificialmente como en el caso de la rabia, se generalizó, y estos métodos se utilizaron con excelentes resultados desde el punto de vista profiláctico. El descubrimiento de Theiler de que el virus de la fiebre amarilla, al ser pasado por cultivos de tejido, adquiría una atenuación marcada sin perder sus propiedades antigénicas, marcó una etapa importante en la investigación de cepas atenuadas o mutantes, capaces de inmunizar sin producir clínicamente la enfermedad. Y así vemos que actualmente en el terreno de la poliomielitis, Koprowski y sus colaboradores (1952; 1953) estudiaron una cepa de este virus que aparentemente ha disminuído en su virulencia y patogenicidad, aunque está aún capacitada para provocar la formación de anticuerpos en los seres humanos. De igual manera Sabin (1954) experimenta actualmente con una cepa atenuada de manera natural de virus de poliomielitis, y Schaeffer (1953) ha hecho estudios muy adelantados en el mismo terreno utilizando virus vivo también atenuado.

Si bien el uso en seres humanos de virus vivo como vacunas ha sido objetado con los argumentos de que un agente vivo posee, en potencia, la capacidad de mutar regresando a la forma virulenta, o sea que podría originar una epidemia al pasar en esta forma del individuo vacunado al contacto susceptible, es preciso recalcar que las vacunas de virus vivo atenuado son las que confieren mejor inmunidad y que la experiencia indica que hasta ahora, con estos métodos, nunca se ha originado una epidemia en el hombre.

En cuanto a las vacunas preparadas con virus inactivados se puede de-

cir que su valor profiláctico es muy discutible y si alguna inmunidad confieren, ésta es de corta duración. Como ejemplo de estos productos tenemos la vacuna contra la influenza cuyo valor profiláctico ha sido demostrado (Hennessy *et al*, 1953). Salk y sus colaboradores (1953) demostraron experimentalmente que dicha vacuna daba una protección mayor de dos años cuando se mezclaba con un adyuvante cuyo efecto sería el de retardar la absorción de la vacuna y prolongar así el contacto del virus con los elementos encargados de la producción de anticuerpos. Además, Salk y sus colaboradores (1954) recientemente comunicaron que individuos vacunados con virus de poliomiелitis formalinado eran capaces de producir y mantener títulos tan evidentes como los que presentan los enfermos de poliomiелitis. Es pertinente hacer notar que tanto el estudio de los adyuvantes, tipo aceites de parafina, como los agentes emulsificantes, aún no indica que alguno de ellos sea inocuo enteramente al género humano (Salk, 1953); así, en los estudios de inmunización en masa a cargo del doctor Salk llevados a cabo por la Fundación Nacional de Parálisis Infantil en los Estados Unidos, se conducen actualmente con vacuna en fase acuosa exenta de adyuvantes. Esta vacuna está preparada con los tres tipos de virus de poliomiелitis obtenidos separadamente por medio de la técnica de cultivo de tejidos. Los virus se inactivan por medio de formalina. La inyección al hombre de esta vacuna le produce un claro incremento de anticuerpos neutralizantes para los tres tipos de virus de la poliomiелitis (Salk, 1953). De paso diremos que en estos momentos el mundo está atento del resultado que se obtenga sobre la protección que contra la poliomiелitis parálitica confiera esta vacuna.

Respecto a la inmunización pasiva diremos que su efecto, aunque se establece rápidamente, es transitorio. La inmunización se hace de preferencia con la globulina gamma, pero es condición indispensable que la globulina empleada contenga cierta concentración de anticuerpos específicos de la enfermedad que se trata de prevenir. Por esta razón sólo en algunas enfermedades ha dado resultados satisfactorios, como en el sarampión, en la parotiditis, en la poliomiелitis y en la hepatitis infecciosa.

En México, la Secretaría de Salubridad y Asistencia ha obtenido resultados muy satisfactorios empleando suero humano de adultos para la profilaxis del sarampión, así como para obtener formas clínicas benignas que producen la inmunización activa del niño.

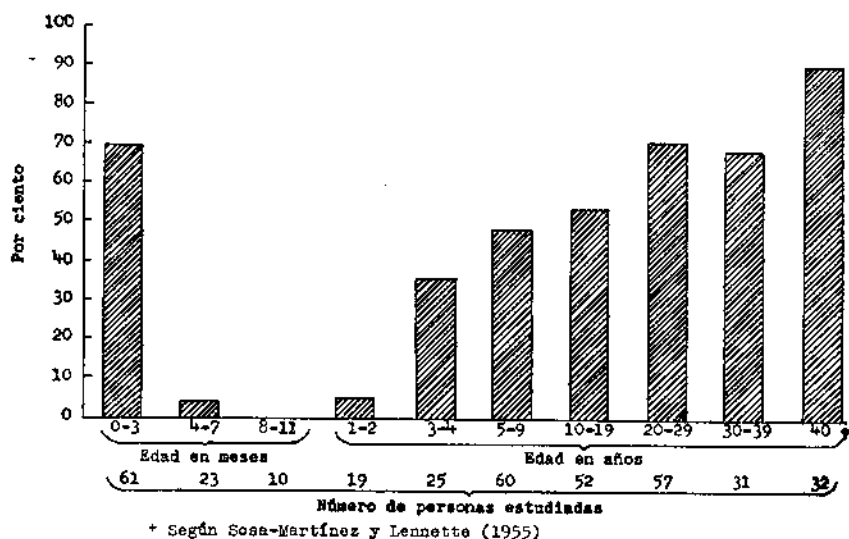
En la hepatitis infecciosa se han comunicado resultados halagadores (Stokes y Neefe, 1945; Havens y Paul, 1954); pero en la hepatitis por suero homólogo aparentemente no hay un efecto protector (Stokes *et al*, 1948;

Stokes, 1953). En todo caso la globulina gamma es una de las pocas sustancias efectivas en la profilaxis de ciertas enfermedades por virus.

En relación a la poliomielitis, la globulina gamma obtenida de la población adulta en general contiene anticuerpos poliomielíticos en altas concentraciones. El efecto neutralizador sobre el virus fue demostrado ampliamente en animales susceptibles como el mono y el ratón (Bodian, 1949; Bodian, 1951; Rhodes y Clark, 1951; Hamon *et al*, 1952; Klein y Adams, 1953). Además, Youngner (1953) demostró que la globulina gamma humana contenía anticuerpos a altas concentraciones para los tres tipos de virus de la poliomielitis. Una de las primeras comunicaciones sobre el efecto profiláctico de la globulina gamma en el género humano fue realizada por Bloxson (1949); pero el método claramente defectuoso usado en la encuesta dio por resultado conclusiones muy inciertas. Posteriormente, Hammon y sus colaboradores (1952 b), en los Estados Unidos, efectuaron estudios bien planeados en más de 100,000 niños, la mitad de los cuales fueron

Fig. 4.

PORCIENTO DE INDIVIDUOS EN EL GRUPO TESTIGO CON ANTICUERPOS PARA EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE (370 INDIVIDUOS) \*



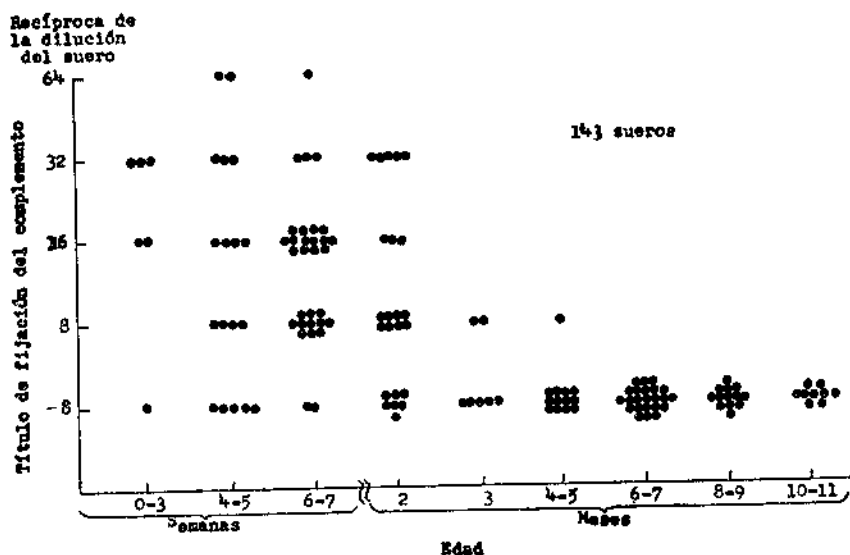
inyectados con globulina gamma y la otra mitad, los testigos, con una suspensión de gelatina. Mientras que en los inyectados con la globulina se presentaron 62 casos en las 14 semanas de observación después de la

inyección, en los testigos hubo 146 casos de poliomielitis paralítica. La valorización estadística de estos estudios no permite extraer conclusiones definitivas (Bell, 1953); pero existen argumentos sugestivos de una clara, aunque corta, protección obtenida con la globulina gamma. En coincidencia con estos estudios que dieron como resultado el de considerar un efecto protector de la globulina gamma en la poliomielitis, Gutiérrez Villegas y sus colaboradores (1952) iniciaron un estudio piloto en 1800 niños de las ciudades de México y de Colima, y posteriormente se emprendió una campaña en la cual colaboraron estrechamente la Secretaría de Salubridad y Asistencia, el Instituto Mexicano del Seguro Social y el Centro de Estudios Sobre Poliomielitis, cuyos resultados se resumen en las tablas números 3, 4 y 5.

Un hecho interesante sobre la globulina gamma es que la inmunidad pasiva que produce no interfiere con el desarrollo de una inmunidad activa

Fig. 5.

ANTICUERPOS FIJADORES DEL COMPLEMENTO PARA EL VIRUS DEL HERPES SIMPLE EN SUEROS DE 94 NIÑOS. (DISTRIBUCIÓN DE TÍTULOS POR EDADES) +



consecutiva a una infección con el virus de la poliomielitis. Esto fue demostrado primeramente en animales (Bodian, 1949; Bodian, 1951; Hammon *et al*, 1952a) y posteriormente en humanos por investigadores del

Centro de Estudios Sobre Poliomiélitis (Laguna *et al*, 1953) y de la Universidad de Michigan (Brown *et al*, 1954).

*Algunos datos sobre virosis en México.* Las virosis humanas han sido poco estudiadas en México desde el punto de vista experimental. Sin embargo, hay una serie de trabajos interesantes efectuados por investigadores mexicanos que señalan la importancia de estudiar más a fondo la epidemiología de estas infecciones para estar preparados a su reconocimiento y control en la eventualidad de que apareciesen en nuestro medio con un carácter epidémico. Deseamos por el momento limitarnos a señalar ciertas virosis que en nuestra opinión debemos conocer más profundamente por la existente potencialidad de difundirse en nuestro medio.

Las encefalitis causadas por virus son muy comunes en los Estados Unidos en donde con frecuencia causan epidemias de gran consideración. Así, por ejemplo, en los Valles de California en 1952 hubo una epidemia que afectó a 800 personas entre niños y adultos y que se debió al virus de la encefalitis equina del Oeste (Halverson *et al*, 1953). Este virus es transmitido al hombre por el mosquito *Culex tarsalis* principalmente y por otros mosquitos de los géneros *Aedes* y *Culiseta*. Respecto a esta enfermedad hay grandes posibilidades de que se extienda seriamente en México ya que los virus que causan encefalitis han sido aislados en México por Téllez Girón

TABLA 1

COMPARACIÓN DE TÍTULOS DE ANTICUERPOS FIJADORES DE COMPLEMENTO PARA EL VIRUS DE HERPES SIMPLEX EN SUEROS DE MADRES Y DE SUS NIÑOS RESPECTIVOS (SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL) \*

| Relación de los títulos                          | Madre | Recién nacido | Número y por ciento | Total |
|--------------------------------------------------|-------|---------------|---------------------|-------|
| Título de la madre igual al título del niño.     | <1:8  | <1:8          | 4                   | 73    |
|                                                  | 1:8   | 1:8           | 1                   |       |
|                                                  | 1:16  | 1:16          | 15                  |       |
|                                                  | 1:32  | 1:32          | 35                  |       |
|                                                  | 1:64  | 1:64          | 14                  |       |
|                                                  | 1:128 | 1:128         | 4                   |       |
| Título de la madre mayor que el título del niño. | 1:16  | 1:8           | 3                   | 23    |
|                                                  | 1:32  | 1:16          | 5                   |       |
|                                                  | 1:64  | 1:32          | 12                  |       |
|                                                  | 1:128 | 1:64          | 3                   |       |
| Título de la madre menor que el título del niño. | 1:8   | 1:16          | 1                   | 4     |
|                                                  | 1:16  | 1:32          | 2                   |       |
|                                                  | 1:32  | 1:64          | 1                   |       |
|                                                  |       | TOTAL         | 100                 |       |

\* Según Sosa- Martínez y Lennette (1955)

y Valdez Ornelas (1941). Vargas y Martínez Palacios (1953) recientemente nos han señalado que estos mosquitos vectores de las encefalitis en los Estados Unidos existen también en México y que, por lo tanto, existe el peligro potencial de que tales virosis se extiendan de los Estados Unidos a nuestro país. Ya Méndez Martínez y Beltrán Arreola (1950) comunicaron un brote de encefalitis en el Estado de Jalisco en donde en una población muy pequeña se presentaron 47 casos de encefalitis. Campillo (1954) estudió los sueros de estos enfermos y encontró anticuerpos para el virus de la encefalitis equina tipo Este. Un hecho interesante es de que al mismo tiempo, en tal localidad, se presentó una epizootia en el ganado bovino en donde se hizo un diagnóstico de encefalomielitis. Estos hechos nos señalan que tanto el virus como el vector y aun los casos clínicos se han descubierto ya en México y que, por lo tanto, es probable que la enfermedad sea más común de lo que sabemos actualmente.

La rabia es otra enfermedad que, si bien en México se conoce desde hace mucho tiempo, últimamente ha obtenido mayor interés epidemiológico desde que la transmisión del virus por el vampiro *Desmodus* a los animales, y principalmente al ganado bovino, se ha reconocido en México (Téllez Girón, 1944). La oportunidad de exposición de un gran número de población campesina mexicana a los vampiros, ha ocasionado casos de rabia tanto en niños como en adultos (Málaga-Alba, 1954). Sobre la inmunización contra esta enfermedad, Suárez Torres ha efectuado amplias in-

TABLA 2

TÍTULOS DE ANTICUERPOS PROTECTORES CONTRA EL VIRUS DE LA POLIOMIELITIS  
TIPO II EN LOTES DE SANGRE OBTENIDOS DE 4,947 INDIVIDUOS  
DE 15 A 55 AÑOS DE EDAD \*

| Población          | Individuos<br>por lote | Título de<br>neutralización |
|--------------------|------------------------|-----------------------------|
| Celaya, Gto.       | 6                      | 1:141                       |
| Cuernavaca, Mor.   | 228                    | 1:225                       |
| Chilpancingo, Gro. | 113                    | 1:125                       |
| Distrito Federal   | 909                    | 1:85                        |
| Guadalajara, Jal.  | 205                    | 1:130                       |
| Guanajuato, Gto.   | 35                     | 1:189                       |
| León, Gto.         | 46                     | 1:36                        |
| Monterrey, N. L.   | 421                    | 1:42                        |
| Pachuca, Hgo.      | 198                    | 1:96                        |
| Puebla, Pue.       | 825                    | 1:102                       |
| Toluca, Méx.       | 967                    | 1:64                        |
| Tula, Hgo.         | 15                     | 1:129                       |
| Zacatepec, Mor.    | 79                     | 1:256                       |

\* Según Gutiérrez Villegas *et al* (1953)

vestigaciones en el Instituto Antirrábico, y actualmente la Secretaría de Agricultura y Ganadería lleva a efecto una importante campaña de vacunación.

En los últimos años muy poca atención se ha prestado a la fiebre amarilla en México. Aparentemente el país no sufre de ella, pero es necesario señalar la necesidad de vigilar los estados del Sur de nuestra República, ya que, según Elton (1952), la onda de fiebre amarilla selvática se extien-

TABLA 3

## A. POLIOMIELITIS. CAMPAÑA PREVENTIVA CON GLOBULINA GAMMA 1953

|                                               |            |
|-----------------------------------------------|------------|
| Número de donadores                           | 25,737     |
| Cantidad de sangre colectada                  | Lts. 6,599 |
| Número de dosis de G. G. obtenidas            | 100,000    |
| Número de niños inyectados hasta 1º Dic. 1953 | 57,393     |

Según Gutiérrez Villegas *et al* (1952)

## B. POLIOMIELITIS. USO PREVENTIVO DE GLOBULINA GAMMA 1953

Según Gutiérrez Villegas *et al* (1952)

| Niños inyectados | Casos de Polio en inyectados | Niños no inyectados | Casos de Polio en no inyectados | Lugar            |
|------------------|------------------------------|---------------------|---------------------------------|------------------|
| 12,000           | —0—                          | 4,000               | — 6—                            | Distrito Federal |
| 10,693           | —3—                          | 2,507               | —22—                            | Puebla           |
| 7,700            | —4—                          | 5,300               | —41—                            | Torreón          |
| 3,000            | —0—                          | 7,000               | —20—                            | León             |
| 4,000            | —0—                          | 36,000              | —16—                            | Guadalajara      |
| 2,000            | —0—                          | 32,000              | —12—                            | Monterrey        |
| T. 39,393        | T. 7                         | T. 87,507           | T. 117                          |                  |

De 709 casos de polio paralítica se inyectaron 18,000 contactos entre los que hubo tres casos de polio.

Porcentaje en relación con los casos

0.4

Porcentaje de 3 años anteriores en que

$\frac{1}{6}$

No se usó globulina gamma

2.4

## C. POLIOMIELITIS. CUADRO COMPARATIVO DE RESULTADOS GLOBALES

Experiencia de Hammon

Inyectados con G.G. 50,000

Casos de polio 62  $12.4 \times 10,000$

Inyectados con gelatina 50,000

Casos de polio 146  $29.2 \times 10,000$

100,000

Experiencia en México (Según Gutiérrez *et al*, 1952)

Inyectados con G.G. 39,393

Casos de polio 7  $1.77 \times 10,000$

No inyectados 87,507

Casos de polio 117  $13.37 \times 10,000$

126,900

de por Panamá, Costa Rica, Nicaragua y Honduras y recientemente se presentaron casos en la Isla de Trinidad. La presencia de especies del género *Haemagogus*, género de mosquitos transmisores de la fiebre amarilla selvática, ha sido señalada por Vargas y Martínez Palacios (1953). De las investigaciones de Bustamante y sus colaboradores (1942) se puede deducir que la actual población, tanto humana como de primates, es altamente susceptible a esta enfermedad.

En cuanto a la poliomielitis paralítica, la enfermedad se ha venido presentando en México en mayor frecuencia en los últimos años. Los estados más afectados han sido Coahuila, Nuevo León, Tamaulipas, Sonora, Distrito Federal, Durango, Chihuahua y San Luis Potosí, en donde los coeficientes de morbilidad son mayores de 5 por 100,000 (Calderón Rodríguez y López de Nava, 1949). En 1951 y en 1953 hubo el mayor número de casos reportados a las autoridades sanitarias hasta dos o tres veces superiores a los de los otros años (Ornelas, 1954). Según las investigaciones del Centro de Estudios Sobre Poliomielitis (Gutiérrez Villegas *et al*, 1952) la población mexicana empieza a presentar anticuerpos desde muy temprana edad, signo inequívoco de lo ampliamente difundido que se encuentra el virus en nuestro medio.

La hepatitis producida por virus, reconocida desde hace tiempo en nuestro medio, ha tomado en estos últimos años caracteres epidémicos con formas clínicas graves. Hasta el momento no existe una prueba de laboratorio que permita diferenciar esta hepatitis por virus de la hepatitis por suero homólogo, por lo que la investigación epidemiológica sigue siendo el criterio fundamental para su distinción.

El dengue es otra de las virosis en nuestro país; en nuestro concepto esta enfermedad pasa inadvertida con frecuencia. Otras enfermedades, como por ejemplo, cierto tipo de neumonías, gastroenteritis, uretritis, conjuntivitis, meningitis, etc., son causadas por virus y su identificación se hace cada vez más necesaria en nuestro medio.

Todas estas observaciones señalan la necesidad de emprender en nuestro país estudios más amplios y profundos que permitan reconocer la magnitud del problema al cual nos enfrentamos, con respecto a las enfermedades por virus. Estamos seguros de que uno de los resultados prácticos de este *Symposium* será el de despertar la conciencia de nuestra realidad en dirigentes, funcionarios, patronos de la investigación y hombres de ciencia, para que cada quien en su terreno y dentro de sus capacidades, ayude a impulsar y fomentar la realización de esta obra en la cual nosotros, convencidos de su trascendencia, hemos vertido todo nuestro interés y entusiasmo.

## RESUMEN

Se revisan las virosis desde el punto de vista inmunológico y epidemiológico, con las siguientes conclusiones:

Las enfermedades por virus pueden conferir una inmunidad fugaz, transitoria o duradera.

En ciertas infecciones, como el catarro común y la influenza, los virus son expulsados tan rápidamente por el organismo, que no alcanzan a conferir inmunidad; en otros casos, como en el herpes, probablemente hay numerosas cepas de virus que no confieren inmunidad cruzada.

En las infecciones que proporcionan inmunidad duradera, como en la parotiditis y el sarampión, hay gran aumento de los anticuerpos humorales.

Los anticuerpos neutralizantes aparecen más pronto que los fijadores del complemento.

Las reacciones de fijación de complemento han demostrado la amplia difusión de los virus en los seres humanos, que aumenta, lógicamente, con la edad.

Esta inmunidad pasa de la madre al hijo y lo protege durante varios meses.

La persistencia de anticuerpos en un individuo durante muchos años es difícil de explicar, a menos que se invoquen reinfecciones o permanencia del virus, en estado latente, dentro del organismo.

En cuanto al problema de la inmunización desde el punto de vista profiláctico, la inmunización activa, ya sea con el virus original o con un virus atenuado, es la más activa. La vacuna con virus inactivado es, generalmente, poco efectiva; una excepción parece ser la vacuna Salk contra la poliomiélitis.

La inmunización pasiva es de efecto transitorio y este principio se aprovecha en la inmunización con gamma globulina. Un hecho interesante es el de que esta inmunidad pasiva no interfiere con la inmunización activa.

Se examina, en seguida, la epidemiología actual y posible de las virosis en México, y se señala la necesidad de emprender estudios más amplios sobre las virosis.

## SUMMARY

Virus diseases are reviewed from an immunologic and epidemiologic point of view, and the following conclusions are reached:

Viral diseases may provide a momentaneous, short-term or permanent immunity.

Viruses are too quickly expelled from the organism in certain infections, such as common cold and influenza, so that they have no sufficient time to establish long lasting immunity; in other instance, as is the case of herpes, probably a large number of virus strains do not develop crossed immunity.

A large increase in circulating antibodies exists in diseases which develop long lasting immunity, such as measles and epidemic parotiditis. Neutralizing antibodies appear sooner than the complement fixation ones.

Complement-fixation titers in the serum have proved the widespread diffusion of viral infection among human population, which increases with age.

Such immunity is transferred from the mother to the child and protects him for several months.

The persistence of antibodies in the same individual during a number of years, is difficult to explain, and reinfection or a latent virus infection must be invoked.

Active immunization, both with active or attenuated virus, is more effective. Vaccines with inactivated virus are generally ineffective. The Salk poliomyelitis vaccine is an exception of such rule.

Passive immunization is a short-lived one; it is the basis of the use of gamma globulin. An interesting fact is that such a passive immunization does not interfere with active immunization.

Actual and potential epidemiology of viral infections in Mexico are also examined, and wider studies on the subject are recommended.

### BIBLIOGRAFIA

- Abramson, H., Greenberg, M., y Magee, M. C.: Poliomyelitis in the newborn infant. *J. Pediat.* 43: 167-173. 1953.
- Ames, W. R.: Variations in the age selection of poliomyelitis associated with differences in economic status in Buffalo, N. Y. 1939, 1944 and 1949. *Am. J. Pub. Health* 41: 388-395. 1951.
- Aycock, W. L., and Kramer, S. D.: Immunity to poliomyelitis in mothers and the newborn as shown by the neutralization test. *J. Exp. Med.* 52: 457-464. 1930.
- Beil, J. A.: Epidemiological aspects of gamma globulin prophylaxis in poliomyelitis. *Am. J. Dis. Child.* 86: 311-318. 1953.
- Bloxson, A.: Use of immune serum globulin (human) as prophylaxis against poliomyelitis. *Texas State J. Med.* 45: 468-470. 1949.
- Bodian, D.: Neutralization of three immunological types of poliomyelitis virus by human gamma globulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 72: 259-261. 1949.
- Bodian, D.: Experimental studies on passive immunization against poliomyelitis. *Am. J. Hyg.* 54: 132-143. 1951.
- Brown, G. C., Rabson, A. S., y Schieble, J. H.: The effect of gamma globulin on subclinical infection in familial associates of poliomyelitis cases. *J. Immunol.* 73: 54-61. 1954.
- Buddingh, G. J., Schrum, D. I., Lanier, J. C., y Guidry, D. J.: Studies of the natural history of herpes simplex infections. *Pediatrics* 11: 595-610. 1953.
- Burnet, F. M., y Lush, D.: Herpes simplex. Studies on the antibody content of human sera. *Lancet* 1: 629-631. 1939.
- Bustamante, M. E., Kumm, H. W., y Herrera, J. R.: Ausencia de fiebre amarilla en el valle del Usumacinta. *Rev. Inst. Sal. Enf. Trop., México* 3: 255-271. 1942.
- Calderón Rodríguez, C., y López de Nava, G.: Poliomielitis en la República Mexicana durante 1948. *Boi. Epidem., México*, 13: 37-46. 1949.
- Campillo, C.: Comunicación personal a los autores. 1954.
- Elton, N. W.: Progress of sylvan yellow fever wave in Central America: Nicaragua and Honduras. *Am. J. Pub. Health* 42: 1527-1534. 1952.
- Florman, A. L., y Karelitz, S.: The fate of mumps antibodies following their passage through the placenta. *J. Immunol.* 71: 55-57. 1953.
- Florman, A. L., y Mindlin, R. L.: Generalized herpes simplex in an eleven-day-old premature infant. *Am. J. Dis. Child.* 83: 481-486. 1952.
- Francis, T., Jr., y Magill, T. P.: The incidence of neutralizing antibodies for human

- influenza virus in the serum of human individuals for different ages. *J. Exp. Med.* 63: 655-668. 1936.
- Gear, J.: Immunity to poliomyelitis. *Ann. Int. Med.* 37: 1-22. 1952.
- Goldblum, N., y Melnick, J. L.: Complement-fixing antibodies to type 2 (Lansing) poliomyelitis virus in a normal population of a subtropical area. *J. Exp. Med.* 96: 175-185. 1952.
- Gordon, F. B., Schabel, F. M., Casey, A. E., y Fishbein, W. L.: Laboratory study of the epidemiology of poliomyelitis. *J. Inf. Dis.* 82: 294-301. 1948.
- Gutiérrez Villegas, L., Laguna, J., Campillo, S. C., y Rizo, R.: Estudios sobre la inmunización pasiva contra la poliomyelitis con globulinas homólogas. *Gaceta Méd. México*, 82: 1-14. 1952.
- Gutiérrez Villegas, L., Rizo Ruiz, R., y Laguna, J.: Estudio de anticuerpos hacia el virus de la poliomyelitis Tipo II (Lansing) en mezclas de plasma humano de diversas ciudades de la República Mexicana. En "Simposio de Poliomyelitis", editado por el Comité de Lucha Contra la Poliomyelitis, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México, pp. 69-71. 1953.
- Halverson, W. L., Longshore, W. A., y Peters, R. F.: The 1952 encephalitis outbreak in California. *Public Health Rep.* 68: 369-377. 1953.
- Hammon, W. Mc. D., Cheever, F. S., y Sather, G. E.: Gamma globulin passive protection tests in mice injected intraperitoneally with MEF1 poliomyelitis virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 80: 150-153. 1952.
- Hammon, W. Mc. D., Coriell, L. L., Stokes, J., Jr., Wehrle, P. F., y Klimt, C. R.: Evaluation of Red Cross gamma globulin as a prophylactic agent for poliomyelitis. *J. Am. Med. Assn.* 150: 739-760. 1952.
- Havens, W. P., Jr., y Paul, J. R.: Prevention of infectious hepatitis with gamma globulin. *J. Am. Med. Assn.* 129: 270-272. 1945.
- Henle, G., Harris, S., y Henle, W.: The reactivity of various human sera with mumps complement fixation antigens. *J. Exp. Med.* 88: 133-147. 1948.
- Hennessy, A. V., Minuse, E., Davenport, F. M., y Francis, T., Jr.: An experience with vaccination against influenza B in 1952 by use of monovalent vaccine. *Am. J. Hyg.* 58: 165-173. 1953.
- Klein, S. J., y Adams, J. M.: Experimental poliomyelitis. Studies in mice with human gamma globulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 83: 308-311. 1953.
- Koprowski, H.: Latent or dormant viral infections. *Ann. New York Acad. Sci.* 54: 963-976. 1952.
- Koprowski, H., Jervis, G. A., y Norton, T. W.: Immune responses in human volunteers upon oral administration of a rodent-adapted strain of poliomyelitis virus. *Am. J. Hyg.* 55: 108-126. 1952.
- Koprowski, H., Jervis, G. A., Norton, T. W., y Nelsen, D. J.: Further studies on oral administration of living poliomyelitis virus to human subjects. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 82: 277-280. 1953.
- Laguna, J., Cifuentes, E., y Gutiérrez Villegas, L.: Aparición de anticuerpos hacia el virus de la poliomyelitis Tipo II (Lansing), en niños inyectados con globulina inmune. En "Simposio de Poliomyelitis", Editado por el Comité de Lucha Contra la Poliomyelitis, Secretaría de Salubridad y Asistencia. México, pp. 73-78. 1953.
- Lwoff, A., Siminovitch, L., y Kjeldgaard, N.: Induction de la production de bactériophage chez une bactérie lysogène. *Ann. Inst. Pasteur* 79: 815-819. 1950.

- Málaga-Alba, A.: Vampire bat as a carrier of rabies. *Am. J. Pub. Health* 44: 909-918. 1954.
- Meiklejohn, G., Rust, E., y Brunetti, O.: Comparison of diagnostic methods for Western equine and St. Louis encephalitis. *J. Immunol.* 62: 293-300. 1949.
- Melnick, J. L.: Latent survival of viruses and persistence of immunity. En "Polio-myelitis", J. B. Lippincott Company, Filadelfia, pp. 301-318. 1952.
- Méndez-Martínez, O., y Beltrán Arreola, S.: Estudio epidemiológico de un brote epidémico de encefalitis, registrado en el rancho "Las Piedras", del Mpio. de Tapalpa, Jal., durante los meses de Nov. y Dic. de 1949. *Bol. Epidem., México*, 14: 43-48. 1950.
- Mouton, C. M., Smillie, J. G., y Bower, A. G.: Report of ten cases of poliomyelitis in infants under six months of age. *J. Pediat.* 36: 482-492. 1950.
- Ornelas, A.: Comunicación personal a los autores. Datos próximos a publicarse. Dirección de Epidemiología y Campañas Sanitarias, Secretaría de Salubridad y Asistencia, México. 1954.
- Paul, J. R., Melnick, J. L., Barnett, V. H., y Goldblum, N.: A survey of neutralizing antibodies to poliomyelitis virus in Cairo, Egypt. *Am. J. Hyg.* 55: 402-413. 1952.
- Paul, J. R., y Riordan, J. R.: Observations on serological epidemiology. *Am. J. Hyg.* 52: 202-212. 1950.
- Pearson, H. E., Brown, G. C., Rendtorff, R. C., Ridenour, G. M., y Francis, T., Jr.: Studies of the distribution of poliomyelitis virus. III. In an urban area during an epidemic. *Am. J. Hyg.* 41: 188-210. 1945.
- Rhodes, A. J., y Clark, E. M.: Passive immunity in poliomyelitis: II. Lansing antibody content of human gamma globulins. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 76: 379-381. 1951.
- Rickard, E. R., y Horsfall, F. L.: The relationship between neutralizing antibodies against influenza A virus in the sera of mothers and infants. *J. Immunol.* 42: 267-272. 1941.
- Sabin, A. B. Comunicación personal a los autores. 1954.
- Salk, J. E.: Principles of immunization as applied to poliomyelitis and influenza. *Am. J. Pub. Health.* 43: 1384-1398. 1953.
- Salk, J. E., Bazeley, P. L., Bennette, B. L., Krech, U., Lewis, L. J., Ward, E. N., y Youngner, J. S.: Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. II. A practical means for inducing and maintaining antibody formation. *Am. J. Pub. Health* 44: 994-1009. 1954.
- Salk, J. E., Contakos, M., Laurent, A. M., Sorensen, M., Rapalski, A. J., Simmons, I. H., y Sandberg, H.: Use of adjuvants in studies on influenza immunization. 3. Degree of persistence of antibody in human subjects two years after vaccination. *J. Am. Med. Assn.* 151: 1169-1175. 1953.
- Schaeffer, M.: Comunicación personal a los autores. 1953.
- Sosa-Martínez, J., y Lennette, E. H.: Immunologic and epidemiologic studies on herpes simplex. En prensa. 1954.
- Stokes, J., Jr.: Viral hepatitis. *Am. J. Med. Sci.* 225: 349-357. 1953.
- Stokes, J., Jr., Blanchardi, M., Neefe, J. R., Gellis, S. S., y Wade, G. R.: Methods of protection against homologous serum hepatitis. I. Studies on the protective value of gamma globulin in homologous serum hepatitis SH virus. *J. Am. Med. Assn.* 138: 336-341. 1948.

- Stokes, J., Jr., y Neefe, J. R.: The prevention and attenuation of infectious hepatitis by gamma globulin: preliminary note. *J. Am. Med. Assn.* 127: 144-145. 1945.
- Téllez Girón, A.: El vampiro portador del virus del derriengue. *Rev. Soc. Méx. Hist. Nat.* 5: 35-42. 1944.
- Téllez Girón, A., y Valdez Ornelas, O.: La presencia del virus tipo Este de la encefalomiелitis equina en la epizootia ocurrida en el Estado de Tamaulipas, México, durante el año de 1941. *Rev. Soc. Méx. Hist. Nat.* 2: 251-259. 1941.
- Turner, T. B., Young, L. E., y Maxwell, E. S.: The mouse-adapted Lansing strain of poliomyelitis virus. IV. Neutralizing antibodies in the serum of healthy children. *Am. J. Hyg.* 42: 119-127. 1945.
- Vargas, L., y Martínez Palacios, A.: Notas sobre la distribución de *Haemagogus* en México. *Rev. Inst. Sal. Enf. Trop., México*, 13: 37-39. 1953.
- Vargas, L., y Martínez Palacios, A.: Mosquitos comunes a México y a los Estados Unidos. *Bol. Epidem., México*, 17: 129-134. 1954.
- Womack, C. R., y Hunt, B. P.: Serologic differences in strains of herpes simplex virus. *Science* 120: 227-228. 1954.
- Youngner, J. S.: Poliomyelitis virus antibody in different lots of human serum gamma globulin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 84: 697-699. 1953.
- Zuelzer, W. W., y Stulberg, C. S.: Herpes simplex virus as the cause of fulminating visceral disease and hepatitis in infancy. *Am. J. Dis. Child.* 83: 421-439. 1952.