GACETA MÉDICA DE MÉXICO TOMO XCIV Nº 8 Agosto de 1964

DISTRIBUCION DE LOS VIRUS ARBOR EN LAS AMERICAS*

Dr. José Sosa-Martínez** Dr. Lázaro Benavides** Q.F.B. Margarita Durán Vidaurri**

Las infecciones por virus Arbor (virus transmitidos por artrópodos), y en especial las que en ciertas ocasiones tienen un componente meningo-encefálico y que llamaremos encefálitis por virus Arbor en este trabajo, dependen en su distribución de vectores y reservorios. Se sabe que los culícidos como *Culex tarsalis, Culex pipiens, Culiseta melanura* y algunos *Aedes* juegan un papel muy importante como vectores; que las aves actúan como reservorios y que, algunos mamíferos roedores, probablemente lleguen a constituir un eslabón en la cadena epidemiológica del ciclo básico de transmisión de la enfermedad.

Aparentemente existe una cierta tendencia de los agentes etiológicos a distribuirse por regiones geográficas, y aunque puede haber múltiples en una sola área, se ha observado el predominio local de uno o varios virus en una región [revisión de la literatura por Sosa-Martínez (1963)].

Extensos estudios han indicado el predominio de los virus de la encefalitis equina del este (EEE), de la encefalitis equina del oeste (EEO) y de la encefalitis de St. Louis (ESL) en los Estados Unidos, en donde en ocasiones producen brotes epidémicos de consideración; ejemplo de ellos es el ocurrido en California en 1952 en donde se observaron más de 800 casos clínicos atribuibles en su mayoría a la EEO (Longshore et al., 1956). Sin embargo, además de los 3 virus mencionados se han descrito otros con diseminación limitada. Así se ha encontrado el Turlock, el Valle Cache, el Río Bravo, el Powassan (en Canadá), etc. A diferencia de esto, en Centro y Sudamérica los virus más comun-

^{*} Trabajo de Sección (Microbiología y Parasitología), presentado en la sesión ordinaria del 28 de agosto de 1963, Esta investigación fue sostenida por la Fundación Rockefeller, ** Del Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Hospital Infantil de México.

mente encontrados son el Ilhéus, el de la encefalitis equina venezolana, y algunos otros (vide infra).

De estos resultados se obtiene la impresión de que la distribución de estos virus en las Américas es variable.

El cuadro general señala que se localizan por regiones. Sin embargo, este concepto está basado en las limitaciones con que estos estudios se han efectuado en algunos países, en donde no se conoce la dispersión real de estas infecciones.

La situación geográfica de México corresponde a la faja terrestre que une a los anchos continentes norte y sudamericanos. Sin embargo, el hecho de que esté situado cerca del ecuador le confiere ciertas características biogeográficas más en común con los países tropicales de Centro y Sudamérica. A este respecto, México es un país que posee dos clases diferentes de regiones zoogeográficas de Wallace y que son la neártica y la neotropical. La primera cubre los estados del norte y centro del país, incluyendo las altiplanicies hasta el sur de la ciudad de México; y la segunda se extiende desde Sudamérica a los estados del sur del país y a los del Golfo de México hasta Veracruz y del Océano Pacífico hasta Sinaloa. Como se sabe, estas regiones zoogeográficas presentan diferencias en cuanto a clima (temperatura, humedad, luz) y en cuanto a flora y fauna. Así pues, si los datos anteriores señalan que los ciclos básicos de transmisión de los virus Arbor dependen de factores ecológicos diversos relacionados con vectores y reservorios, es posible que sus infecciones en México presenten diferencias en cuanto a su distribución.

Consecuentemente a lo anterior y sin dejar de hacer referencia a las investigaciones previamente efectuadas en México por Téllez Girón y Valdés Ornelas en 1941, al aislar de un caballo enfermo el virus de la encefalitis equina del este en el Estado de Tamaulipas; por Reeves y colaboradores (1962) que señalaron la presencia de anticuerpos para el virus de St. Louis, de la encefalitis equina del oeste y del este en sueros humanos y de animales en Sonora, estado de la costa del Pacífico: por Sosa-Martínez, Durán y Benavides (1963) que encontraron anticuerpos para el virus de la encefalitis de St. Louis en adultos residentes en la Península de Yucatán, y por de Mucha Macías (1963a; 1963b) que encontró anticuerpos para el virus de la encefalitis de St. Louis y para el virus Ilhéus en Tlacotalpan, Veracruz y para el de la encefalitis equina venezolana en un caso en Champotón, Campeche, por medio de la reacción de inhibición de la hemaglutinación, vamos a continuación a hacer un relato sobre la distribución de algunos de los virus en las Américas para luego, en su respectivo lugar, describir los resultados de nuestras investigaciones sobre algunos virus en particular.

Cabe enfatizar que la encuesta serológica del presente trabajo fue efectuada en su totalidad por medio de la prueba de neutralización en el ratón de 4 semanas, cuya técnica ha sido aplicada previamente (Sosa-Martínez, Durán y

Benavides, 1963) y que consta de la investigación cuantitativa del índice de neutralización de cada uno de los sueros estudiados, utilizando un total de 10 ratones por muestra. Esta prueba, al ser comparada con la de fijación del complemento y con la de inhibición de hemaglutinación, es la más específica ya que en menor grado revela reacciones cruzadas entre los virus Arbor de los diferentes grupos antigénicos (Casals y Reeves, 1959).

Virus de la encefalitis de St. Louis. Este virus fue descubierto en los Estados Unidos en un brote de casos humanos en el Estado de Missouri, en 1933. Se encuentra ampliamente diseminado por toda la Unión Americana; sus infecciones tienen carácter de endemias en algunos estados como en California, mientras que en otros, como en Texas y Florida, adquieren en ocasiones la característica de brotes epidémicos. El vector incriminado es el Culex pipiensquinquefasciatus que se ha encontrado infectado en la naturaleza. Los reservorios implicados en el ciclo básico de transmisión son las aves tanto silvestres como de corral. Aunque el virus puede infectar al caballo, no le produce enfermedad.

Es uno de los virus más diseminados en las Américas; se ha encontrado en Panamá (Galindo, Rodaniche y Johnson, 1959) en donde se le ha aislado de casos humanos y de mosquitos Sabethes, existiendo hasta 8.4% de la población adulta con anticuerpos para el virus (Rodaniche y Johnson, 1961). Tanto en Jamaica (Downs, 1959), como en Curação (Verlinde, Molron y Wyler, 1955), se sabe por métodos serológicos que infecta a la población humana. En Trinidad se le ha aislado de la sangre de un caso humano (Spence, Down y Boyd, 1959) y de mosquitos Culex coronator, C. caudelli y Psorophora ferox (Anderson, Aitken, Downs y Spence, 1957), de mosquitos Mansonia (Aitken, 1960), de aves (Downs, Anderson y Casals, 1956) y se han encontrado anticuerpos en humanos (Downs, Anderson y Theiler, 1956). En el continente sud-americano hay individuos con anticuerpos en la Guayana Holandesa (Collier, Collier y Hung, 1956), en Brasil (Causey y Theiler, 1958) y en Argentina (Mettler, Parodi y Casals, 1963).

Como se puede observar, el virus se encuentra ampliamente diseminado y por las investigaciones de los autores centro y sud-americanos se obtiene la impresión de ser tan activo en sus infecciones omo lo es en los Estados Unidos, pero con la gran diferencia de que, el número de casos de enfermos en este último país sobrepasaría en mucho a lo observado en América Latina en donde la infección es inaparente por lo general.

Nuestras investigaciones de anticuerpos en México demuetran su presencia en sueros de adultos, especialmente los residentes de ciertas regiones del país. Los estados que tienen mayor porcentaje de infectados, hasta donde hemos podido investigar, son Nayarit, Jalisco, Yucatán y Quintana Roo; los dos primeros de la costa del Océano Pacífico, el tercero del Golfo de México y el último del Mar Ca-

ribe, con porcientos de 62.6, 13.6, 10.6 y 40.0 (Cuadro 1). La altura de las zonas de donde se obtuvieron las muestras es baja, no mayor de 500 mts, sobre el nivel del mar. Es interesante el hecho de que Martínez Palacios (1952) y Vargas (1956) en el Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales de la Ciudad de México señalaron que el Culex pipiens-quinquefasciatus, vector importante del virus de la encefalitis de St. Louis, es uno de los mosquitos más comunes de México, habiéndose encontrado en todas las regiones del país, tanto en las costas y en la altiplanicie, así como en el norte y en el sur. Sin embargo, parece ser por nues-

CUADRO 1 RESULTADOS SOBRE LA INVESTIGACION DE ANTICUERPOS PARA EL VIRUS DE LA ENCEFALITIS DE ST. LOUIS EN SUEROS DE INDIVIDUOS ADULTOS DE DIVERSOS ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

Estado de la República	Total de Sueros	INDIC	% de Suer			
Mexicana	Estudiados	< 1.0	1.0-1.6	1.7-1.9	2.0 +	Positivos*
Nuevo León	40	40				
Tamaulipas	40 43 25 20 20	40 41 22 20 20 27 6 18 53 6	2			
San Luis Potosi	25	22	2 3			
Michoacán	20	20				
Querétaro	20	20				()
Jalisco	38	27	6 3 3 23	3	2 14	13.1
Nayarit	24	6	3	1	14	62.5
Chiapas	21	18	3	. 1		99,097,793
Yucatán	85	53	23	5	4	10.6
Quintono Roo	10	6	-		4	40.0

^{*} Logaritmo del número de LD50 neutralizadas. Prueba efectuada en ratón de 4 semanas, i c ** Se consideran como positivos los sueros con índices de neutralización de 1.7 y mayores.

tros resultados que en estados del norte del país como Nuevo León, Tamaulipas, y San Luis Potosí, así como del centro, Michoacán y Querétaro, y Chiapas al sur en la zona montañosa, sus índices de infección no son tan marcados como para los mencionados anteriormente.

Virus Ilhéus. El virus fue originalmente aislado en Brasil, población de Ilhéus, de una mezcla de Aedes y Psorophora (Laemmert y Hughes, 1947) y se ha demostrado que en algunas regiones de este país existe hasta 36.2% de individuos con anticuerpos (Causev v Theiler, 1958).

Este es uno de los virus más activos en Centro y Sudamérica y sin embargo extremadamente raro en los Estados Unidos, si es que existe. Se han comunicado investigaciones sobre su presencia en Guatemala, habiéndosele aislado de mosquitos Sabethes chloropterus (Rodaniche y Galindo, 1957a), y de mosquitos Psorophora en Honduras (Rodaniche, 1956). En Panamá se le ha aislado de mosquitos Haemagogus y Trichoprosopon (Rodaniche y Galindo, 1961a), de aves silvestres (Galindo y Rodaniche, 1961), y se han encontrado anticuerpos en 43.7% de humanos (Rodaniche y Johnson, 1961) y de aves (Galindo y Rodaniche, 1961). En la isla de Trinidad el virus Ilhéus se ha aislado de una mezcla de diversos mosquitos (Anderson, Aitken y Downs, 1956), especialmente de Mansonia (Aitken, 1960), de humanos y de Psorophora ferox (Downs, Anderson, Aitken y Delpeche, 1956). En un caso existieron signos neurológicos como la diplopía, cefalea intensa, irritabilidad y fotofobia; en otro no hubo manifestaciones clínicas, la sangre de donde se aisló el virus fue tomada en forma rutinaria, y del tercero se relataron la fiebre, calosfríos y malestar general por una semana (Spence, Anderson y Downs, 1962). En Colombia fue aislado también de Psorophora ferox (Groot, Morales y Vidales, 1961) y tanto en la Guayana Inglesa (Downs, 1959), como en Venezuela (Downs, Spence y Núñez-Montiel, 1961), se han encontrado anticuerpos para el virus en sueros humanos. También se le ha obtenido de mosquitos y animales centinelas como monos (Causey, Causey, Maroja, Macedo, 1961).

En México hemos encontrado que los sueros estudiados revelan los más altos títulos de anticuerpos neutralizantes y mayores porcentajes de positividad. Así Jalisco, Nayarit, y Chiapas resultaron con 14.3%, 73.8% y 28.5%, respectivamente, (Cuadro 2).

CUADRO 2

RESULTADOS SOBRE LA INVESTIGACION DE ANTIGUERPOS PARA EL VIRUS ILHEUS EN SUEROS DE INDIVIDUOS DE DIVERSOS ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

Estado de la República Mexicanu Total de Sueros Estudiados		INDIC	% de Sue-			
	Estudiados	< 1.0	1.0-1.6	1.7-1.9	2.0 +	vos**
Jalisco	42	22	14	4	2	14.3 73.7
Nayarit Chiapas	19 14	8	2	2	2	28.6

^{*} Logaritmo del número de $\rm LD_{50}$ neutralizadas. Prueba efectuada en ratón de 4 semanas, ic.

nas, i c. ** Se consideran como positivos los sueros con índices de neutralización de 1.7 y mayores.

De todos los virus Arbor parece que el Ilhéus es uno de los menos virulentos pues aún no se tiene noticia de brotes epidémicos o epizoóticos como los que pueden dar otros del mismo grupo.

Encefalitis equina venezolana. El virus es de los más infecciosos que existen, de tal manera que es bastante frecuente que los laboratoristas se infecten al trabajar con él (Lennette y Koprowski, 1943). Fue aislado en Venezuela (Kubes y Ríos, 1939) a partir del cerebro de caballos infectados. En Estados Unidos no

parece encontrarse activo pero en México sí (de Mucha Macías, 1963a), aunque aún no se tiene suficiente evidencia para decir si existe en forma diseminada como se sabe que se encuentra en otros países. Según Tigertt y Downs (1962) se le ha encontrado en Panamá; en Colombia se ha aislado de humanos en un brote epidémico de aproximadamente 70 casos (Sanmartín-Barberi, Groot y Osorno-Mesa, 1954), de mosquitos Culex y Psorophora (Groot, Morales y Vidales, 1961) y se han encontrado anticuerpos para el virus en sueros humanos (Sanmartín-Barberi, Grott y Osono-Mesa, 1954; Grott, Kerr, Sanmartín y Vidales, 1959). En Ecuador también existe cierta evidencia de su actividad (Sotomayor, 1946). Se ha mencionado que existen infecciones en la Guayana Inglesa (Tigertt y Downs, 1962); en Trinidad se la ha aislado de individuos infectados (Randall y Mills, 1944), de mosquitos y de animales centinelas (Downs, Spence y Aitken, 1962) y los adultos de ciertas áreas de la isla presentan anticuerpos para el virus (Tigertt, Berge y Downs, 1962). En Brasil, se le ha obtenido de mosquitos y animales centinelas (Causey, Causey, Maroja y Macedo, 1961), en ciertas regiones hasta un 16.7% de individuos muestran serológicamente que han sido previamente infectados en la naturaleza (Causey y Theiler, 1958), y en Argentina se han comunicado brotes en caballos (Epstein, comunicación personal).

Encefalitis equina del oeste. Fue aislado de un caballo enfermo por Meyer y colaboradores (1931) en California. Se le ha encontrado produciendo brotes de mayor o menor magnitud, ejemplo de los primeros es el ocurrido en el Valle Central de California con más de 800 casos durante el verano de 1952. Es interesante el hecho de que a pesar de su amplia distribución en los Estados Unidos no parece tener gran actividad en los países latinoamericanos con excepción de brotes aislados como el que ocurrió recientemente en la Guayana Inglesa (Spence, Belle, McWatt, Downs y Aitken, 1961; Spence, Downs y Aitken, 1961). En México, Reeves, Ortiz Mariotte, Johnson y Scrivani (1962) encontraron humanos y equinos de Sonora con anticuerpos para el virus. Según Work (1961) también existe cierta actividad en Trinidad, y en Argentina se ha aislado de equinos (Mettler, 1962).

En Curação (Verlinde, Molron y Wyler, 1955) se encontraron anticuerpos en un reducido número de sueros estudiados.

En nuestro laboratorio se han apreciado anticuerpos a bajos títulos (índices de neutralización entre 1.0 y 1.6) en individuos residentes en los estados de Tamaulipas, Jalisco, Nayarit y Yucatán, aunque en una proporción baja (Cuadro 3). En términos generales, es un tipo de infección que produce brotes extensos en humanos y equinos en los Estados Unidos y que en el resto de las Américas se encuentra poco difundido a pesar de que existe Culex tarsalis que es el vector más incriminado en la Unión Americana.

Encefalitis equina del este. Por lo general sus infecciones se localizan principalmente en los estados de la costa del Atlántico de los Estados Unidos. Su ac-

CHADRO 3

RESULTADOS SOBRE LA INVESTIGACION DE ANTICUERPOS PARA EL VIRUS DE LA ENCEFALITIS EQUINA DEL OESTE EN SUEROS DE INDIVIDUOS ADULTOS DE DIVERSOS ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

Estado de la República	Total de Sueros	INDICES DE NEUTRALIZACION*				
Mexicana	Estudiados	< 1.0	1.0-1.6	1.7-1.9	2.0 +	
Tamaulipas	48	40	8			
San Luis Potosí	40	40				
Michoacán	20	20 24 24 30	1000			
Jalisco Nayarit	28	24	4			
Nayarit	26	24	2	1		
Yucatán	32	30	2			

^{*} Logaritmo del número de LD_{50} neutralizadas. Prueba efectuada en ratón de 4 semanas, ic

tividad en los países latinoamericanos está relativamente limitada, habiéndose observado un brote importante en equinos en la República Dominicana (Eklund, Brennan y Bell, 1950) y encontrado anticuerpos en humanos. En la isla de Trinidad el virus fue aislado de *Culex nigripalpus* (Downs, Aitken y Spence, 1959) y en México de caballos enfermos (Téllez Girón y Valdés Ornelas, 1941). En la Guayana Inglesa hubo recientemente un brote en caballos producido principalmente por este virus (Spence, Belle, McWatt, Downs y Aitken, 1961). Según Work (1961), ha habido actividad en Panamá y en Colombia. En Brasil se aisló el virus de monos centinelas y se encontraron anticuerpos en humanos (Causey y Theiler, 1958). Collier, Collier y Hung, (1956), refieren haber encontrado anticuerpos en humanos y en equinos en la Guayana Holandesa, y Villa y col. 1960), y Mettler, (1962) aislaron el virus de caballos infectados en forma epizoótica en la Argentina.

En México hemos encontrado anticuerpos neutralizantes a bajos títulos en Coahuila, Nuevo León y Tamaulipas (Cuadro 4).

Virus Mayaro. El virus fue aislado por Anderson, Downs, Wattley, Ahin y Reese (1957), de casos humanos en Trinidad. Causey y Maroja, (1957) lo aislaron también de humanos en Brasil, en el Estado de Pará, y después Causey y Theiler (1958), en Brasil, y Downs y Anderson (1958), encontraron evidencia serológica de la infección en humanos de Trinidad y de la Guayana Inglesa. Posteriormente, Aitken, Downs, Anderson y Spence (1960), lo aislaron de Mansonia venezuelensis en Trinidad. En Colombia, Groot, Morales y Vidales (1961), lo aislaron de Psorophora. Hay datos serológicos de que la infección existe también en Venezuela (Downs, Spence y Núñez Montiel, 1961). Presenta reacciones serológicas cruzadas con el virus de la Selva Semliki del Africa.

Virus del Valle Cache. Este virus fue descubierto por Holden y Hess, (1959)

CUADRO 4

RESULTADOS SOBRE LA INVESTIGACION DE ANTICUERPOS PARA EL VIRUS DE LA ENCEFALITIS EQUINA DEL ESTE EN SUEROS DE INDIVIDUOS ADULTOS DE DIVERSOS ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

Estado de la República	Total de Sueros	INDICES DE NEUTRALIZACION*				
Mexicana	Estudiados	< 1.0	1.0-1.6	1.7-1.9	2.0 +	
Coahuila Nuevo León	50 50	29 44 55	21			
Tamaulipas	62	55	6	1		
Nayarit Yucatán	18 32	18 32				

^{*} Logaritmo del número de ${
m LD}_{50}$ neutralizadas. Prueba efectuada en ratón de 4 semanas, i c.

a partir de mosquitos de la especie *Culiseta inornata* infectados en la naturaleza en el Valle Cache del Estado de Utah, Estados Unidos. Sin embargo, se le ha encontrado en Brasil (Causey, Causey, Maroja y Macedo, 1961) en mosquitos, animales silvestres y monos y ratones centinelas y en Trinidad se le aisló de *Aedes scapularis* por Downs, Spence, Aitken y Whitman (1961), quienes también encontraron anticuerpos en sueros de humanos y equinos en la Guayana Inglesa. Estos 2 últimos virus no se han investigado en México.

Virus diversos. Otros virus han sido islados en diferentes regiones y su localización es limitada, Causey, Causey, Maroja y Macedo, 1961) los han aislado tanto de casos humanos como de mosquitos y animales centinelas, principalmente monos y ratones que han dejado al ataque de culícidos. Entre estos virus se encuentran los denominados Oriboca, Apeu, Marituba, Caraparu, Murutucu, Itaqui, Guama y Catu provenientes del Valle del Amazonas. El Bussuguara (Gómes y Causey, 1959) del mono Alocuatta. El Bimiti fue aislado en Trinidad de mosquitos Culex (Spence, Anderson, Aitken y Downs, 1962), en donde también se ha aislado el Melao de la misma fuente (Spence, Anderson, Aitken y Downs, 1962); el Manzanilla de monos (Anderson, Spence, Downs y Aitken, 1960); el Kairi (Anderson, Aitken, Spence y Downs, 1960) de mezcla de mosquitos habiendo encontrado anticuerpos en sueros humanos; el Oropouche (Anderson, Spence, Downs y Aitken, 1961) de casos humanos hallando además signos serológicos de infección en humanos y en monos. En Bolivia se encontró un virus nuevo, el Uruma (Schaeffer, Gajdusek, Brown Lema y Eichenwald, 1959; Schmidt, Gaidusek, Schaeffer y Gorrie, 1959) produciendo una epidemia de encefalitis grave con altos índices de morbilidad y letalidad en una colonia de inmigrantes japoneses, al grado que hubo necesidad de evacuar por completo la población. En Colombia se encontró uno, al que se denominó Guaroa (Groot, Ova, Bernal y Barreto-Reyes, 1959), afectando a la población humana de una villa rural, y produciendo anticuerpos. En otras ocasiones se han encontrado virus en mosquitos pero sin que exista evidencia de que infecten también al hombre como ha ocurrido con los denominados Anopheles A, Anopheles B y Wycomyia (Roca-García, 1945).

En Estados Unidos se han descrito otros virus de existencia un tanto regional, o cuando menos no teniendo la dispersión de los de la encefalitis equina del este, del oeste y de St. Louis. Se trata principalmente entre otros del Turlock (Lennette, Ota, Fujimoto, Wiener y Loomis, 1957) y del California (Hammon, Reeves y Sather, 1952). En Canadá se aisló el Powassan (McLean y Donohue, 1959), anticuerpos contra el cual se han encontrado en algunos sueros de residentes en Sonora, México, aunque la prueba utilizada ha sido la de inhibición de la hemaglutinación que, como se sabe, puede reflejar reacciones cruzadas con otros virus.

Las encefalitis como problema. Una vez que se han dado las características epidemiológicas de este tipo de encefalitis resta aún valorarlas como un problema en relación con la salud pública, y en ésto nos referimos fundamentalmente a aquellas regiones en donde existe la infección marcadamente diseminada pero no se encuentran casos en su forma clínica. Sí se sabe que los virus se encuentran ampliamente distribuidos en Latinoamérica, y en México en particular, y además existen los vectores y situaciones geográficas que potencialmente en conjunto pueden llegar a producir epidemias, es importante que conozcamos la infección y sus métodos de prevención. Es pues que, siguiendo la filosofía de Reeves, (1951) debemos valorar el problema y conocer a fondo su naturaleza, ya sea actual, pero de manera más especial, su potencialidad, a base de conocer la epidemiología y consecuentemente, las bases de su control. El que actualmente no presente un problema de salud pública no justifica su desconocimiento, particularmente en este tipo de fenómeno infecioso en donde entran en juego una multitud de factores que alteran el equilibrio biológico. El movimiento migratorio de la población, la acumulación de susceptibles, el desarrollo de áreas nuevas y de métodos de irrigación, los cambios variantes en la población de mosquitos, cambios en la población de mosquitos, cambios en la población de aves que actúen como reservorios, etc., pueden afectar este equilibrio que ha mantenido silenciosas a estas infecciones. Ya Vargas (1960), en la Repúblia Mexicana, ha señalado la dispersión de 21 especies de mosquitos incriminados como vectores potenciales o activos de las encefalitis enfatizando así que el terreno para la diseminación de estas infecciones existe, delineando al mismo tiempo las bases para un programa de investigación entomológica pertinente (Vargas, 1961). El presente trabajo es una contribución a la investigación de estas infecciones y representa la integración de los primeros resultados obtenidos en nuestro laboratorio. Actualmente estamos procediendo a aumentar el número de sueros, a ampliar las encuestas a otras zonas geográficas, a determinar los coeficientes específicos de infección

por edades, a investigar reservorios; pero con mayor interés, a precisar las manifestaciones clínicas que presenten aquellos individuos que durante un estudio serológico longitudinal adquieran anticuerpos para los virus mencionados. Estas investigaciones nos conducirán, en forma conjugada con trabajos que otros investigadores están efectuando, a conocer la importancia médica y sanitaria de las infecciones producidas por virus Arbor en México.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean hacer público su agradecimiento a las siguientes personas, sin cuyo interés en estos estudios no hubiese sido posible llevar a cabo estas investigaciones:

- Dr. Francisco Biagi F., de México, D. F.
- Dr. Roberto Yáñez Pérez, de Santiago Ixcuintla, Navarit.
- Dr. Raúl Montalvo Escamilla y Dr. Raúl Sobrino, de Mérida, Yuc.
- Dr. Francisco Ruiz Sánchez, de Guadalajara, Jalisco.
- Dr. Enrique Pérez Verduzco, de Torreón, Coahuila.
- Dr. Carlos Garrocho, de San Luis Potosí, S.L.P.
- Dr. José de la Garza García y Dr. Febronio Peña, de Monterrey, N. L.
- Dr. M.H. Valerdi y Dr. José Alcocer Pozo, de Querétaro, Querétaro.
- Dr. Rosendo Vargas Machuca, de Ciudad Victoria, Tamps.
- Dr. Carlos Aranda Villamayor, de Tuxtla Gutiérrez, Chis.
- Dr. Adalberto Bernal, de Agua Prieta, Sonora.
- Dr. José Luis Herrera, de Tampico, Tamps.
- Dr. Pedro Becerril Reza, de Campeche, Campeche.

BIBLIOGRAFIA

- Aitken, T. H. G.: A survey of Trinidadian arthropods for natural virus infections. Mosquito News 20: 1-10, 1960.
- Aitken, T. H. G., Downs, W. G., Anderson, C. R. y Spence, L.: Mayaro virus isolated from a Trinidadian mosquito, Mansonia venezuelensis Science 131: 986, 1960.
- Anderson, C. R., Aitken, T. H. G., Spence, L. P. y Downs, W. G.: Kairi virus, a new virus from Trinidadian forest mosquitoes. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 9: 70-72, 1960.
- Anderson, C. R., Aitken, T. H. y Downs, W. G.: The isolation of Ilhéus virus from wild caught forest mosquitoes in Trinidad. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 5: 621-625,
- Anderson, C. R., Aitken, T. H. G., Downs, W. G. y Spence, L.: The isolation of St. Louis virus from Trinidad mosquitoes, Am. J. Trop. Med. and Hyg. 6: 688-692, 1957.
- Anderson, C. R., Downs, W. G., Wattley, G. H., Ahin, N. W. y Reese, A. A.: Mayaro virus: a new human disease agent. II. Isolation from blood of patitents in Trinidad, B.W.I. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 6: 1012-1016, 1957.

 Anderson, C. R., Spence, L. P., Downs, W. G., y Aitken, T. H. G.: Manzanilla virus: a new virus isolated from the blood of a howler monkey in Trinidad, B.W.I. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 9: 78-80, 1960.

Anderson, C. R., Spence, L., Downs, W. G. y Aitken, T. H. G.: Oropouche virus: a new human disease agent from Trinidad, West Indies. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10: 574-578, 1961.

Casals, J. y Reeves, W. C.: Arthropod-borne animal viruse. En Viral and Rickettsial Infections of Man, por T. M. Rivers y F. L. Horsfall, Jr. Filadelfia y Montreal: Lip-

pincott, 1959.

Gausey, O. T. y Maroja, O. M.: Mayaro virus: a new human disease agent III. Investigation of an epidemic of acute febrile illness on the River Guama in Pard. Brazil, and isolation of Mayaro virus as causative agent. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 6: 1017-1023, 1957.

Causey, O. R., Causey, C. E., Maroja, O. M. y Macedo, D. G.: The isolation of arthropod-borne viruses, including members of two hitherto undescribed serological groups, in the Amazon region of Brazil. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10: 227-249, 1961.

Causey, O. R. y Theiler, M.: Virus antibody survey on seria of residents of the Amazon Valley in Brazil. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 7: 36-41, 1958.
Collier, W. A., Collier, E. E. y Hung, T. T. T. A.: Serological research on encephalitis in Surinam. Docum. Med. geograph. et. trop. 8: 39-44, 1956.

Downs, W. G.: Immunity patterns produced by arthropod-borne viruses in the Caribbean

area. Proc. 6th Int. Congr. Trop. Med. and Malar. 5: 88-100, 1959. Downs, W. G., Anderson, C. R. y Theiler, M.: Neutralizing antibodies against certain viruses in the sera of residents of Trinidad, B.W.I. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 5:

626-641, 1956.
Downs, W. G., Anderson, C. R., Aitken, T. H. G. y Delpeche, K. A.: Notes on the epidemiology of Ilhéus virus infection in Trinidad, B.W.I. Carib. Med. J. 18: 74-79,

Downs, W. G., Spence, L. y Aitken, T. H. G.: Studies on the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis in Trinidad, W.I. III. Reisolation of virus. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 11: 841-843, 1962.

Hyg. II: 841-343, 1902.

Downs, W. G., Spence, L. y Núñez-Montiel, O.: Un estudio serológico sobre la frecuencia de virus de encefalitis transmitido por artrópodos (arbovirus) en Venezuela: Estudio preliminar, Rev. Venez. San. y Asist. Soc. 26: 145-147, 1961.

Downs, W. G., Anderson, C. R. y Casals, J.: The isolation of St. Louis virus from a nestling bird in Trinidad, British West Indies. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 6: 693-696, 1957.

Downs, W. G., Aitken, T. H. G. y Spence, L.: Eastern equine encephalitis virus isolated from Culex nigripalpus in Trinidad. Science 130: 1471, 1959. Downs, W. G. y Anderson, C. R.: Distribution of immunity to Mayaro virus infection in

the West Indies. W. I. Med. J. 7: 190-194, 1958.

Downs, W. G., Spence, L., Aitken, T. H. G. y Whitman, L.: Cache Valley virus, isolated from a Trinidadian mosquito Aedes scapularis. W.I. Med. J. 10: 13-15, 1961.

Eklund, C. M., Brennan, J. M. y Bell, J. F.: Final report to the Pan American Sanitary
Bureau regarding the 1948-49 outbreak of Eastern equine encephalitis in the Dominican Republic, Bol. Of. Sanit. Panam. 29: 493-503, 1950.
Galindo, P. y Rodaniche, E. de: Birds as hosts of Ilhéus encephalitis virus in Panama.
Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10: 395-396, 1961.

Galindo, P., Rodaniche, E. de, y Johnson, C. M.: St. Louis encephalitis in Panama, I. Isolation of the virus from forest mosquitoes and human blood, Am. J. Trop. Med. and Hyg. 8: 557-560, 1959.

Gomes, G. y Causey, O. R.: Bussuquara, a new arthropod-borne virus. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 101: 275-279, 1959.

Groot, H. Kerr, J. A., Sanmartín, C. y Vidales, H.: Antibodies to yellow fever and other arthropod-borne viruses in human residents of San Vicente de Chucuri, Santander, Co-

arthropod-borne viruses in human residents of San Vicente de Chucuri, Santanaer, Colombia, Am. J. Trop. Med. and Hyg. 8: 175-189, 1959.

Groot, H., Oya, A., Bernal, C. y Barreto-Reyes, P.: Guaroa virus, a new agent isolated in Colombia, South America. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 8: 604-609, 1959.

Groot, H., Morales, A. y Vidales, H.: Virus isolations from forest mosautioes in San Vicente de Chucuri, Colombia, Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10: 397-401, 1961.

Hammon, W. McD., Reeves, W. C. y Sather, G.: California encephalitis virus, a newly described agent, II. Isolations and attempst to identify and characterize the agent. J. Immunol, 69: 493-510, 1952.

Holden, P. v Hess, A. D.: Cache Valley virus, a previously undescribed mosquito-borne agent. Science 130: 1187, 1959.

Kubes, V. y Ríos, F. A.: The causative agent of infectious encephalomyelitis in Venezuela. Science 90: 20-21, 1939.

Laemmert, H. W., Jr. y Hughes, T. P.: The virus of Ilhéus encephalitis Isolation, sero-logical specificity and transmission, J. Immunol, 55: 61-67, 1947. Lennette, E. H., Ota, M. I., Fujimoto, F. Y., Wiener, A. y Loomis, E. C.: Turlock virus: a presumably new arthropod-borne virus. Isolation and identification. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 6: 1024-1035, 1957.

Lennette, E. H. y Koprowski, H.: Human infection with Venezuelan equine encephalomyelities virus. A report on 8 cases of infection acquired in the laboratory. A.M.A. 123:

1088-1095, 1943.

Longshore, W. A., Jr., Stevens, I. M., Hollister, A. C., Jr., Gittelsohn, A. y Lennette, E. H.: Epidemiologic observations on acute infectious encephalitis in California, with special reference to the 1952 outbreak, Am. J. Hyg. 63: 69-86, 1956. Martínez Palacios, A.: Nota sobre distribución de los mosquitos Culex en México (Diptera:

Culicidae). Rev. Soc. Mex. Hist. Nat. 13: 75-87, 1952.

McLean, D. and Donohue, W. L.: Powssan virus: isolation of virus from a fatal case of encephalitis, Canad. Med. Assn. J. 80: 708-711, 1959.

Mettler, N. E., Parodi, A. S. y Casals, J.: Survey for antibodies against arthropod-borne viruses in man in Argentina. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 12: 653-656, 1963.

Mettler, N. E.: Identificación de cepas de encefalitis equinas aisladas en la República Argentina, Rev. Soc. Argent. Biol. 48: 55-62, 1962.
 Meyer, K. F., Haring, C. M. y Howitt, B: The etiology of epizootic encephalomyelitis of

horses in the San Joaquin Valley, 1930. Science 74: 227-228, 1931.

Mucha Macías, J. de: Infecciones por virus Arbor. Estudios realizados en el Instituto Nacional de Virología de la Secretaria de Salubridad y Asistencia. Gac. Med. Méx. 93: 415-420, 1963a.

Mucha Macías, J. de: Estudios epidemiológicos sobre virus Arbor en el sureste de México. Salud Públ. Méx. 5: 523-527, 1963.

Randall, R. v Mills, J. W.: Fatal encephalitis in man due to the Venezuelan virus of equine encephalomyelitis in Trinidad. Science 99: 225-226, 1944.

Reeves, W. C.: The encephalitis problem in the United States. Am. J. Pub. Health 41: 678-686, 1951.

Reeves, W. C., Hammon, W. McD., Lazarus, A. S., Brookman, B., McClure, H. E. y Doetschman, W. H.: The changing picture on encephalitis in the Yakima Valley, Washington.

J. Infect. Dis. 90: 291-301, 1952.
Reeves, W. C., Ortiz Mariotte, C., Johnson, H. N. y Scrivani, R. E.: Encuesta serológica sobre los virus transmitidos por artrópodos en la zona de Hermosillo, México. Bol. Of. Sanit. Panam. 52: 228-230, 1962.

Roca-García, M.: Tres virus neutrópicos aislados de mosquitos selváticos en los Llanos Orientales de Colombia. An. Soc. Biol. Bogotá 2: 46-65, 1945.

Rodaniche, E. de, y Galindo, P.: Isolation of the virus of Ilhéus encephalitis from mos-

quitoes captured in Panama. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10: 393-394, 1961. Rodaniche, E. de: Isolation of the virus of Ilhéus encephalitis from mosquitoes of the genus Psorophora captured in Honduras, Am. J. Trop. Med. and Hyg. 5: 797-801, 1936. Rodaniche, E. de, y Galindo, P.: Isolation of Ilhéus virus from Sabethes chloropterus cap-

tured in Guatemala in 1956. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 6: 686-687, 1957.

Rodaniche, E., de, y Johnson, C. M.: St. Louis encephalitis in Panama. II. Survey of human blood for antibodies againts St. Louis, and two related group B viruses, Ilhéus and yellow fever. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 10: 387-389, 1961.

Sanmartín-Barberi, C., Groot, H. y Osorno-Mesa, E.: Human epidemic in Colombia caused by the Venezuelan equine encephalomyelitis virus. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 3: 283-293, 1954.

Schaeffer, M., Gajdusek, D. C., Brown Lema, A. y Eichenwald, H.: Epidemic jungle fevers among Okinawan colonists in the Bolivian rain forest, I. Epidemiology. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 8: 372-396, 1959.

Schmidt, J. R., Gajdusek, D. C., Schaeffer. M. y Gorrie, R. H.: Epidemic jungle fevers among Okinawan colonists in the Bolivian rain forest. II. Isolation and characteriza-

- tion of Uruma virus, a newly recognized human pathogen. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 8: 479-487, 1959.
- Sosa-Martínez, J., Durán, M. y Benavides, L.: St. Louis virus antibody survey on sera of residents of Yucatán, México. Bol. méd. Hosp. infant. (Méx.) Engl. ed. 4: 37-42,
- Sosa-Martínez, J.: Infecciones por virus Arbor, Epidemiología. Gac. Méd. Méx. 93: 389-406, 1963,
- Sotomayor, C. G.: A study of the virus of equine encephalomyelitis in Ecuador, J. Am.
- Vet. M. Assoc. 109: 478-480, 1946. Spence, L., Anderson, C. R., Aitken, T. H. G. y Downs, W. G.: Melao virus, a new agent isolated from Trinidadian mosquitoes. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 11: 687-
- Spence, L., Anderson, C. R., Aitken, T. H. G. y Downs, W. G.: Bimiti virus, a new agent isolated from Trinidadian mosquitoes, Am. J. Trop. Med. and Hyg. 11: 414-
- Spence, L., Belle, E. A., McWatt, E. M., Downs, W. G. y Aitken, T. H. G.: An outbreak of equine encephalitis in the Rupununi, British Guiana. Am. J. Hyg. 73: 173-181,
- Spence, L., Downs, W. G. y Aitken, T. H. G.: Eastern equine encephalitis virus in the West Indies and British Guiana. W.I. Med. J. 10: 227-229, 1961.

 Spence, L., Anderson, C. R. y Downs, W. G.: Isolation of Ilhéus virus from human beings in Trinidad, West Indies. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 56: 504-509, 1962.

 Spence, L., Downs, W. G. y Boyd, C.: Isolation of St. Louis encephalitis virus from the blood of a child in Trinidad, W.I. Med. J. 8: 195-198, 1959.

- Tellez Girón, A. y Valdés Ornelas, O.: La presencia del virus tipo Este de la encefalomielitis equina en la epizootia ocurrida en el Estado de Tamaulipas, México. durante
- el año de 1941. Rev. Soc. Mex. Hist. Nat. 2: 251-259, 1941.
 Tigertt, W. D., Berge, T. O. y Downs, W. G.: Studies on the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis in Trinidad, W.I. II. Serological status of human beings, 1954-1958.
- Am. J. Trop. Med. and Hyg. 11: 835-840, 1962.
 Tigertt, W. D. y Downs, W. G.: Studies on the virus of Venezuelan equine encephalomyelitis in Trinidad, W. I. I. The 1943-1944 epizootic. Am. J. Trop. Med. and Hyg. 11: 822-834, 1962.
- Vargas, L.: Especies y distribución de mosquitos mexicanos no anofelinos. (Insecta Diptera). Rev. Inst. Salubr. Enferm. trop. (Méx.) 16: 19-36, 1956.
- Vargas, L.: Los mosquitos de Sonora en relación con el problema de encefalitis. Medicina
- Řev. Mex. 40: 338-345, 1960.
 Vargas, L.: Base para un programa de investigación entomológica sobre encefalitis transmitidas por mosquitos. Rev. Inst. Salubr. Enferm. trop. (Méx.) 21: 93-98, 1961.
- Verlinde, J. D., Molron, J. H., y Wyler, R.: Antibodies that neutralize neurotropic arthropod-borne viruses in residents of Curação and Indonesia. Doc. Med. geograph. et trop. 7: 94-96, 1955.
- Villa, L. J., Blind de Pérez Arrieta, C., Hoffman, A. P., Alvarez, E. y Valotta, R.: Aislamiento y tipificación de un virus tipo Este de encefalomielitis infecciosa equina. Rev. Invest. Ganad. (Buenos Aires) No. 10: 311-316, 1960.
- Work, T. H.: The expanding role of arthropod-borne viruses in tropical medicine. Industry and Tropical Health: IV. Industrial Council for Tropical Health, Harvard School of Public Health, 1961.

Gaceta Médica de México Tomo XCIV Nº 8 Agosto de 1964

COMENTARIO AL TRABAJO "DISTRIBUCION DE LOS VIRUS ARBOR EN LAS AMERICAS"*

DR LIUS VARGAS

Los virus que se en cuentran en los artrópodos o que son transmitidos por éstos (virus Arbor), se encuentran diseminados por todo el mundo, pero su mayor variedad y abundancia se encuentra en los trópicos, regla biológica general que se aplica por igual a plantas y animales. Los virus que se encuentran en México deben proceder en su mayor parte de América del Sur, pero un cierto número debe tener su origen en el extremo neártico; estos últimos es probable que predominan en la Meseta Alta Central y que los tropicales se encuentren a lo largo de las vertientes del Pacífico, del Golfo y en el Caribe.

En general lo probable es que el hombre sea un intruso en un ciclo de zoonosis. Los tres grandes complejos que intervienen en la epidemiología de las enfermedades por virus Arbor son: 1º los artrópodos transmisores, generalmente dípteros, pero en donde debe recordarse el papel posible de ácaros. 2º vertebrados, ya sean mamíferos o aves. 3º el virus específico y 4º el medio ambiente.

El estudio de la concurrencia de transmisores y de vertebrados, así como de las condiciones de clima, nos permiten señalar las áreas sospechosas de transmisión o de ocurrencia de casos. Los datos que sobre todo usamos con los transmisores se basan en su mayor parte por deducciones de lo que ocurre en las áreas limítrofes con los Estados Unidos, pero esto es muy poco satisfactorio. Un número indeterminado de virus, pero mucho mayor del que ahora registramos, debe encontrarse en el país. El análisis de los datos de los Estados Unidos nos hace incluir como muy probables existentes en México a los virus Arbor California, Tenaw, Turlock, Cache Valley o virus parecidos de un grupo Bunyanwera, el de la fiebre de garrapatas de Colorado, Modoc, Trivittatus, Anopheles A. y una mayor distribución del de la Encefalitis de Venezuela. Por ahora no podemos calcular la importancia que tengan para el hombre o para los animales.

Todas las especies de mosquitos que se alimentan en el hombre se alimentan también en otros animales. En algunos lugares la llamada regresión espontánea de la malaria se ha atribuido al aumento de ganado en relación con el hombre y a la desviación que los anofeles transmisores siguen para alimentarse. La desviación, sin embargo, no siempre puede ser ventajosa, pues es capaz de impedir la erradicación de una especie de mosquito, pues la especie puede alimentarse o no en el hombre. También se ha señalado que donde hay virus enzoóticos, si los mosquitos ya no pueden picar al hombre, entonces hay la posibilidad de que aumenten la transmisión de las enzootias al picar más frecuentemente al ganado. Parece que esto ha sucedido con la fiebre O'nyon-nyong de Africa Oriental y con virus Chikungunya, al reemplazar al Anopheles funestus por otro mosquito más zoófilo.

En la epidemiología las llamadas encefalitis equinas quizá el caballo no es el elemento más importante en la distribución geográfica de la enfermedad, pues si lo fuera muy probablemente la distribución seía casi universal. Esto nos lleva a considerar que en los virus arbor que atacan a los vertebrados las áreas

ESPECIES DE ARTROPODOS COMUNES A MEXICO Y A OTROS PAISES, QUE SE HAN SEÑALADO COMO TRANSMISORES DE VIRUS ARBOR

Especie	Virus Arbor	Localidad
Anopheles (Anopheles) crucians Wiede-	Tellinetis	
mann, 1828	ESL	Florida
	Tensaw	Tensaw River, Ala- bama
pseudopunctipennis Theobald, 1901 Culex (Culex) coronator Dyar & Knab.	California	Texas
1906	ESL	Isla de Trinidad
nigripalpus Theobald 1901	ESL	Florida
nigripuspus Theodula 1001	Parecido al Cache	Florida
	Valley	Isla de Jamaica
pipiens quinquefasciatus Say, 1823	ESL	Texas
tarsalis Coquillett, 1896	ESL	Texas
turous Codemon, 1949	EEO	Texas
	EEE	Texas
	Turlock	Texas
	Anopheles A	U.S.A.
	•	Colombia
restuans Theobald, 1901	EEE	New Jersey
	EEO	New Jersey
Culiseta (Culiseta) inornata (Williston,		
1893)	EEO	Arizona, Nuevo Méxi- co, Nakima Valley, Washington y Colo- rado
	Cache Valley	Utah
	EEE	Florida, Maryland, Virginia y Georgia
	ESL	Texas
(Climacura) melanura (Coquillett,		
1902)	EEO	Massachusetts, New Jersey
	EEE	New Jersey, Massa- chutts

Especie	Virus Arbor	Localidad
Aedes (Ochlerotatus) canadensis cana-		Massachusetts
densis Theobald, 1901	EEO	
nigromaculis (Ludlow, 1907)	EEO	California
5	ESL	California
scapularis Rondani, 1948	Kairi	Isla de Trinidad, Be- lem, Brasil
	Lukuni	Isla de Trinidad
	Cache Valley	Isla de Trinidad
trivittatus (Coquillett, 1902) Psorophora (Grabhamia) confinnis	Trivittatus	North Dakota
(Lynch Arribalzaga, 1891)	Cache Valley o un virus cer-	
	cano	Indiana
	EEE	Florida
	ESL	Florida
	California	Texas
(Janthinosoma) ferox (Humboldt,		
1820)	ESL	Isla de Trinidad
or manager of	Ilhéus	Isla de Trinidad
Sabethes (Sabethoides) chloropterus		
(Humboldt, 1820)	Ilhéus	Guatemala
Culicoides varripennis Coquillett, 1901	Lengua azul del	17.00(0.)
	carnero	Texas
Dermacentor andersoni	Colorado Tick Fer- ver	California, Colorado, I d a h o , Montana, Nevada, Oregon, Utah, Washignton, Wyoming

de distribución de los virus de aves, especialmente de las migratoria, debe ser muy grande aunque quizá los niveles de incidencia sean bajos. En el caso de virus de mamíferos, exceptuando los que viven con el hombre o sinantrópicos y a los murciélagos, la distribución debe ser mucho más limitada, pero quizá los niveles endémicos o epidémicos sean más altos.

Cuando el hombre adquiere una infección por virus Arbor se debe tratar de conocer si por el desbordamiento de las infecciones en animales se alcanzó al hombre, o si es el exceso de infecciones humanas el que va a llegar a los animales, o si los valores están equilibrados.

La evidencia de las reacciones inmunidad muestran en el mejor de los casos que el hombre se infectó, pero dónde y cuándo y por qué, sólo se sabe en relativamente pocos casos. El hombre con frecuencia es un archivo de infecciones. El trabajo del Dr. José Sosa Martínez es muy intersante porque nos da elementos más sólidos de juicio, sienta principios de búsqueda, amplía nuestro conocimiento de distribución y frecuencia de las reacciones de inmunidad y es un estimable estímulo para proseguir en el camino que señala.