

# Peste experimental en cobayos inoculados con cepas ecuatorianas<sup>1</sup>

Por ATILIO MACCHIAVELLO y DANIEL URIGÜEN

Director del Instituto Nacional de Higiene y ayudante del Laboratorio de Peste en dicha institución, respectivamente

LA EVOLUCIÓN clínica de la peste humana en la región del Ecuador interandino, la frecuente aparición de brotes graves de neumonía pestosa,<sup>2</sup> frente a la relativa benignidad de los casos bubónicos, y las características bacteriológicas de las cepas, según se describe en otro sitio,<sup>3</sup> etc., nos llevó a hacer un detenido análisis acerca del comportamiento experimental de las cepas de peste andina en el cobayo con objeto de establecer posibles diferencias con las aisladas en otros países.

## MATERIAL Y MÉTODOS DE ESTUDIO

Todas las cepas de peste que aquí se estudian, fueron aisladas en la Provincia andina del Chimborazo, Ecuador, y provienen de la zona rural, única donde se observa actualmente la enfermedad. El origen de las cepas se describe en la Tabla 1.

El cobayo fué utilizado como animal de experimentación y la patología post mortem—macro y microscópica—se compara con las descripciones clásicas sobre la materia.

Todos los animales fueron autopsiados íntegramente tan pronto como murieron o fueron sacrificados, anotando separadamente el tipo e intensidad de las lesiones de cada órgano, así como también la presencia de todo signo patológico de cualquier naturaleza.

Se practicaron frotos sobre portaobjetos de cada lesión, utilizando para su estudio la tinción de Gram y, cuando fué necesario, la de Giemsa. En cada caso se anotó la morfología de las *Pasteurella pestis* y su frecuencia relativa. Sistemáticamente se hicieron cultivos de sangre del corazón, bazo, hígado, ganglios diversos, médula ósea,

1. Recibido en redacción en junio 3 de 1943. Estudios realizados por orden del Director de "The Pan American Sanitary Bureau," de Washington, por convenio con las autoridades sanitarias del Ecuador. El Gobierno ecuatoriano proporcionó la suma de \$10,000, con los cuales se instaló un Laboratorio de Peste, en la ciudad de Ambato. Desempeñábamos en esa ocasión los puestos de Epidemiólogo (A.M.) y Ayudante de Laboratorio (D.U.).

2. J. R. Murdock, "Pneumonic Plague in Ecuador During 1939," *Pub. Health Rep.*, 55:2172-2178, 1940.

3. A. Macchiavello y D. Urigüen, "Bacteriología de las *Pasteurellas pestis* aisladas en el Ecuador interandino." (En prensa.)

pulmón, exudados, etc. Las técnicas para las inoculaciones, autopsias, cultivos, etc. son las mismas utilizadas por uno de nosotros (A.M.) para estudios similares realizados en el Brasil<sup>4</sup> y no difieren esencialmente de las aconsejadas por autores extranjeros.<sup>5</sup>

#### EXPERIMENTACIÓN

Las cepas de *Past. pestis* que aquí se estudian, al ser pasadas sucesivamente por series de cobayos, presentaron en cada pase las características patológicas que se resumen en la Tabla 2, donde, aparte de los datos necesarios de identificación, se establece: a) el tiempo que sobrevivieron los animales; b) la presencia o ausencia, e intensidad de las lesiones macroscópicas encontradas en la necropsia; c) la presencia y número relativo de *Past. pestis* sobre frotos de vísceras, exudados, etc., y d) su desarrollo relativo (número de colonias), en medios sembrados con el mismo material, utilizando con preferencia agar-triptosa o agar nutritivo, con 0.25 por mil de sulfito de sodio.

El análisis de la Tabla 2 permite de inmediato observar que junto a las lesiones propias de la peste del cobayo, según las descripciones clásicas, existen dos tipos de lesiones, las cuales, sin ser privativas de la peste experimental con cepas ecuatorianas, se repiten con una frecuencia no acostumbrada, a saber:

1. Reacción inflamatoria intensa y casi constante del ganglio pélvico correspondiente al sitio de la inoculación subcutánea, en la extremidad posterior del mismo lado;
2. Extraordinaria frecuencia de lesiones pulmonares de varios tipos.

Las lesiones del ganglio pélvico son, a menudo, tanto o más intensas que las lesiones de los ganglios inguinales mismos; presentan por lo general mayor número de microorganismos y, con frecuencia también, el primer ganglio comprometido suele pertenecer a la cadena ganglionar sacro-lumbo-dorso-aórtica que puede estar invadida en conjunto, si bien en menor grado que el ganglio pélvico. Constituyendo el ganglio inguinal bubón primario de 1<sup>o</sup> orden y el pélvico, bubón primario de 2<sup>o</sup> orden, etc., su invasión por vía lin-

4. A. Macchiavello, *Contribuciones al estudio de la peste bubónica en el nordeste del Brasil* (Washington, D. C.: Pan American Sanitary Bureau, Pub. 165, 1941).

5. C. L. Williams, "Diagnosis and Detection of Rodent Plague," *Am. J. Pub. Health*, 10:851-864, 1920.

Lien-Teh Wu, J. W. H. Chun, R. Pollitzer y C. Y. Wu, *Plague: A Manual for Medical and Public Workers* (Shanghai: Weishengshu National Quarantine Service, 1936).

fática contrasta con la de los ganglios que—como los mesentéricos—se infectan por vía sanguínea, cuyas características patológicas son diferentes.

Las lesiones pulmonares por su parte, varían desde la simple embolia, o la embolia seguida de necrosis, asentada o no sobre área congestiva, a la neumonía lobulillar o lobar, etc.

3. Tipo general de las lesiones. A causa del bajo poder tóxico y elevado poder invasor, las cepas de peste andina desencadenan un cuadro necrótico general, en que predominan las lesiones necróticas y son escasas las lesiones congestivas viscerales.

Tal vez esto se deba a que la baja potencia endotóxica de las cepas permite la formación lenta de necrosis al ser liberada la endotoxina *in situ* (por desintegración bacteriana), aún cuando el efecto a distancia de la misma esté casi suprimido. Hasta en los casos con septicemia puede observarse que el efecto tóxico sobre el sistema vascular sanguíneo es virtualmente nulo. La congestión de los vasos, las sufusiones sanguíneas y las hemorragias son constatables rara vez, y ocurren casi exclusivamente a nivel de los ganglios inguinales, menos aún en torno a los ganglios pélvicos y nunca son acentuadas y extensas. Sin embargo, esta característica no es privativa de la peste andina, sino también de cepas de otros orígenes, de escasa virulencia, y, por lo tanto, no hemos de hacer mayor hincapié sobre este punto.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS LESIONES PULMONARES Y DE LOS GANGLIOS PÉLVICO-AÓRTICOS

En un cierto número de cobayos inoculados con cepas de peste extranjera, prodúcense lesiones pulmonares; pero éstas, por lo general, son discretas, poco conspicuas y consisten en puntos necróticos aislados, rara vez nódulos necróticos o caseosos, más a menudo congestión circunscrita a pequeñas áreas o a un lóbulo, y, excepcionalmente, hepatización lobar, a menos que no sean específicas con relación a la peste.

Es necesario observar que, por ejemplo, entre más de 1,000 cobayos inoculados en el Brasil con unas 80 cepas diferentes de peste, las lesiones pulmonares fueron poco comunes. No más de 10 cepas, entre ellas algunas atenuadas o atípicas, determinaron lesiones pulmonares de carácter necrótico, y ello en uno que otro cobayo entre series extensas de animales inoculados. Las lesiones congestivas, generalmente discretas, específicas o no, también fueron raras. Una

sola cepa dió sistemáticamente lesiones pulmonares necróticas, a veces de consideración.

En cambio las cepas de peste ecuatoriana, aisladas en la zona andina, determinaron lesiones pulmonares típicas, constantes y bien definidas, que pueden clasificarse sistemáticamente como sigue:

### 1. Lesiones congestivas

a) Hepatización, neumonía lobar o lobular, con todas las características de la neumonía pestosa. Se presenta rara vez y puede distinguirse de procesos semejantes no específicos, por la enorme abundancia de *P. pestis* presente y por su histopatología;

b) Congestión y hepatización lobular. Cuando estas lesiones están situadas profundamente en el parénquima, los focos aparecen esféricos; cuando son superficiales tienen forma de conos de base pleural. En el último caso la superficie pulmonar presenta zonas congestivas circulares, que varían en diámetro, desde 2 mm. a 1 cm. o algo más;

c) Lesiones corticales, con la misma apariencia en la superficie pulmonar que la descrita anteriormente; pero con la diferencia de que, en contadas ocasiones, en el centro del área hay un punto hemorrágico oscuro y, mucho más frecuentemente, pequeñas zonas de necrosis de 1 a 2 mm. de diámetro. El color amarillo-grisáceo de la lesión necrótica contrasta notablemente con la base congestiva de color rojo intenso.

### 2. Lesiones necróticas

Estas lesiones son lo más a menudo puntiformes, variando en color desde el amarillo al gris. Rara vez la necrosis es irregular y, aún más raramente, forma placas extensas hasta de 1 cm. cuadrado. Cuando las necrosis ocupan el centro de áreas congestivas constituyen las lesiones descritas en el párrafo 1,c).

### 3. Lesiones proliferativas

En los cobayos inoculados con cepas frescas de peste, si éstas poseen cierta virulencia, las lesiones proliferativas no son frecuentes. Pero, como se verá más adelante, los animales que fueron inoculados con cepas depositadas un año en la refrigeradora, sin haber repicado las siembras, mostraron un gran número de lesiones nodulares del pulmón, consistentes en formaciones esféricas o poliédricas, hasta de 3 a 4 mm. de diámetro, duras, prominentes por debajo de la serosa, dando al órgano un aspecto especial que puede verse en los grabados 1 y 2. El centro de estos nódulos presenta a menudo procesos de necrosis y caseificación.

Estas diversas lesiones pueden resumirse en dos procesos: uno—fundamental—consiste en embolias microbianas, formadas por grumos de *P. pestis* que se detienen mecánicamente a nivel de los capilares. Si la cepa posee cierta virulencia, lo que se produce es un proceso necrótico. Si la virulencia no es muy grande, en torno a la necrosis se desarrolla un proceso perinecrotico defensivo, formándose un nódulo en que hay proliferación celular progresiva y a veces infiltración de polinucleados, en torno a una lesión, progresiva también, pero lenta, de necrosis. A menudo las *P. pestis* que se encuentran en estas lesiones noduladas, son capsuladas. La infiltración leucocitaria se traduce en fagocitosis del microorganismo por polinucleados neutrófilos, hecho que nunca sucede con cepas virulentas de peste.

El segundo proceso es la congestión que rodea el área necrótica, o la congestión focal pura. Ella generalmente revela una infección no específica asociada, las más de las veces de origen neumocócico. La neumonía lobar pestosa del cobayo es excepcional.

En cuanto a las lesiones de los ganglios pélvicos, o tal vez más propiamente, lumbares o lumboaórticos, debemos aclarar que no nos referimos aquí a la leve reacción inflamatoria ganglionar que suele encontrarse en cobayos inoculados con peste, tanto en ésta como en otras regiones del cuerpo. La reacción inflamatoria del ganglio pélvico correspondiente al punto de inoculación, es la excepción con las cepas brasileñas, p. ej.; porque, si bien es cierto que suele presentarse a veces una pequeña hipertrofia, su contextura permanece blanda y contiene rara vez abundantes *P. pestis*. Apenas un 2 por ciento entre más de 1,000 cobayos inoculados con cepas brasileñas, presentaron reacción apreciable de los ganglios pélvico-lumbares y esto cuando se trataba de cepas de poca virulencia. Tal vez no más de 3 cobayos presentaron invasión total de la cadena de ganglios lumbo-dorso-aórticos.

En los cobayos inoculados con cepas de peste ecuatoriana, en cambio, la inflamación de los ganglios pélvicos—generalmente uno del lado del punto en que se hace la inoculación, que cuando es subcutánea se presenta en una de las extremidades posteriores—es casi constante y fácilmente visible y demostrable. Se trata de verdaderos bubones primarios de 2º orden, a veces más hipertrofiados que los ganglios inguinales del mismo lado, presentando aumento de volumen considerable—por lo menos de 1 cm. de diámetro mayor—rodeados de tejidos hiperemiados o francamente hemorrágicos, muy a menudo con hemorragias o caseificación del parénquima. La hiper-

trofia de los ganglios pélvicos, o mejor dicho, del ganglio pélvico correspondiente al lado de la inoculación, se acompaña de inflamación algo menor de los ganglios lumbo-aórticos, los cuales suelen alcanzar hasta el tamaño de una arveja, o algo menos. Los otros ganglios paravertebrales (dorso-aórticos, p. ej.) pueden o no estar comprometidos en este proceso.

A nivel de los ganglios pélvicos las lesiones congestivas son menos frecuentes; pero la caseificación es la regla. Comúnmente desde la pelvis hasta el diafragma existe un verdadero rosario de ganglios comprometidos en el proceso, en todos los cuales la cantidad de *P. pestis* es enorme.

Las dos características anatomopatológicas de las cepas de peste ecuatoriana descritas, no dependen de una constitución especial de los cobayos de experimentación, pues la inoculación en ellos de cepas extranjeras no provoca el mismo tipo de lesiones. Según se verá en otro sitio, ello depende de propiedades intrínsecas de las cepas de peste de la región interandina, y desde luego, podemos establecer aquí que ambas características, a saber: reacción ganglionar profunda y lesiones pulmonares, reconocen un mismo mecanismo fisiopatológico al que haremos mención en otra parte,<sup>6</sup> cuando estudiemos la peste neumónica experimental.

#### COMPORTAMIENTO DE LAS CEPAS DE PESTE ANDINA, SEGÚN SU ORIGEN

En la Tabla 2 se puede observar que las cepas de microorganismos pestosos estudiados, según su origen, se comportan en la forma siguiente:

1. *Murinas*. Las cuatro cepas de peste de origen murino demostraron poseer una baja virulencia inicial. En la cepa R3, aumenta dicha propiedad desde el 7° al 16° y último pase. La cepa R1 también produce mayores signos patológicos post mortem en los dos últimos pases.

Mientras las cepas murinas conservan su baja virulencia, las lesiones no se diferencian de las producidas por cepas atenuadas de otro origen; mas, tan pronto la virulencia se exalta, se observa que—aparte de las lesiones comunes a la peste—aparece con frecuencia constante una acentuada reacción inflamatoria de los ganglios pélvicos, de la cadena ganglionar lumbo-aórtica y de los pulmones.

2. *Púlidas*. Las dos cepas pestosas procedentes de pulgas, de baja virulencia inicial, al ser pasadas por series de cobayos tendieron a

6. A. Macchiavello y D. Uriguen, "Peste pneumónica experimental." (En preparación.)

perder aún más esta cualidad, fenómeno cuya posible explicación ha sido considerada en otro sitio.<sup>7</sup> La reacción patológica de los ganglios pélvicos y pulmones fué mínima; pero en los pases 3° y 4° de la cepa proveniente de *X. cheopis*, hubo concomitancia de ambos tipos de lesiones.

3. *Humanas*. Con 13 cepas pestosas de origen humano se hicieron 85 pases en 90 cobayos. Ocho de estas cepas, desde su obtención, se mostraron virulentas (H-15 a H-19, H-25, H-35 y H-39); cuatro (H-6, H-10, H-14 y H-34) alcanzaron tanta virulencia como la que ordinariamente presentan las cepas de peste virulenta, después de pases seriados por cobayos. La cepa H-11 conservó siempre una virulencia baja. En todo caso debemos observar que las cepas ecuatorianas andinas recién aisladas rara vez poseen el mismo grado de virulencia que las cepas consideradas virulentas en la India, p. ej.

Separando el total de los cobayos utilizados para pases en serie, en dos grupos, a saber: (1) cobayos que en sus lesiones anatomopatológicas post mortem, presentan una infección atenuada, y (2) cobayos con signos patológicos de peste de virulencia corriente, hemos confeccionado la Tabla 3, en la que se muestra la frecuencia que en cada grupo tienen las lesiones pestosas de los ganglios pélvicos y de los pulmones.

Resumiendo en conjunto la experimentación con todas las cepas ecuatorianas andinas de *P. pestis*, según se expone en la Tabla 3, se deduce: (1) que las cepas recién aisladas son muy a menudo de baja virulencia, sobre todo las de origen murino y púlido; (2) que a través de pases seriados por cobayos, generalmente se exalta su virulencia, aunque sin llegar al grado de lo que se considera normal en cepas pestosas extranjeras; (3) que tanto estas cepas de virulencia exaltada artificialmente, como las virulentas desde el momento en que se las aísla, son capaces de provocar lesiones en los ganglios pélvicos y en los pulmones, con frecuencia mucho más corriente que las que se suelen describir en los tratados especiales sobre esta materia.

Como pudiera objetárenos que para determinar con exactitud los grados de virulencia sería necesario utilizar procedimientos más precisos (métodos de titulación hoy día en uso), debemos aclarar que, con este objeto, hemos seguido siempre en nuestras investigaciones de laboratorio métodos técnicos sujetos a normas fijas, y así hemos considerado como "avirulentas" las cepas que no producen

7. A. Macchiavello, *Comportamiento experimental de cepas de peste aisladas en el nordeste brasileño* (Washington, D. C.: Pan American Sanitary Bureau, Pub. 165, 1941).

lesiones en el cobayo; "poco virulentas," las que permiten sobrevivir más de seis días al animal después de la inoculación y no provocan la sintomatología ni las lesiones patológicas típicas; "virulentas," las que las provocan; e "hipervirulentas" las que matan al cobayo tras una infección pestosa sobreaguda. Este somero criterio nos ha bastado para apreciar el grado de virulencia, suficiente, no obstante, para la finalidad que perseguimos en este trabajo. Bien se nos alcanza que el concepto de virulencia respecto a la *P. pestis* necesita ser revisado y a ello hemos de referirnos extensamente más adelante en otra comunicación.<sup>8</sup>

ESTABILIDAD DE LAS CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS QUE PROVOCAN  
EN EL COBAYO LAS CEPAS DE *Pasteurella pestis* DEL ECUADOR  
ANDINO

Lo interesante ahora en nuestra investigación es saber si estas características de las cepas de peste andina corresponden a condiciones accidentales, o si son inherentes a la biología o a la constitución intrínseca de los microorganismos. Las siguientes observaciones parecen aportar una respuesta a este problema.

Los cultivos originales—es decir, los obtenidos directamente de pus ganglionar de enfermos pestosos, o de las vísceras del primer cobayo inoculado con dicho material, o de las vísceras de ratas pestosas—fueron conservados, sellados a la lámpara (y, por lo tanto, sin repicar) en la refrigeradora, a una temperatura oscilante entre 0° y 5° C, durante el tiempo que se indica en la Tabla 4. En esta tabla se dan además detalles sobre la composición del medio de cultivo empleado y de los hallazgos necróticos encontrados en los cobayos inoculados con dichos cultivos, anotando especialmente las lesiones de los ganglios pélvicos y de los pulmones.

Resumiendo los datos recopilados en la Tabla 4, vemos que 10 de los cultivos originales, después de un año, más o menos, de permanencia en la refrigeradora, habían perdido su virulencia, aún cuando la recuperaron fácilmente en los subcultivos (Cepas H-14, H-15, H-18, H-19, H-34, H-35, H-40, H-41 y H-44); una cepa (H-43), a pesar de ser aún virulenta, no provocó lesiones en los ganglios pélvicos ni en los pulmones; dos cepas (H-16 y H-25) provocaron solamente lesiones en los primeros, y cinco (R-2, R-3, H-17, H-39 y H-42) produjeron lesiones tanto en los ganglios como en el pulmón.

O lo que es lo mismo: independientemente de la virulencia original,

muchos cultivos, precisamente los más virulentos, habían perdido, por lo general, esta propiedad. Otros cultivos habían conservado una virulencia atenuada, mas en estos casos las lesiones pulmonares y ganglionares pélvicas que provocaban, conservaban su tipo y frecuencia. Entre 8 cepas, 7 (87.5%) produjeron lesiones en los ganglios y 5, entre 8 (62.5%), en los pulmones.

Las lesiones pulmonares fueron bastante más acentuadas que con las cepas originales, predominando las del tipo nodular, lo que a nuestro entender indica una disminución de la virulencia, ya que el nódulo es la resultante de un proceso defensivo del organismo en torno a la necrosis, que es el proceso fundamental originado por la actividad metabólica de la *P. pestis* en ese órgano.

Al cabo de dos años, aproximadamente, con otro número de cultivos originales de las mismas cepas, conservadas en la refrigeradora en las mismas condiciones ya descritas, inoculamos otro lote de cobayos obteniendo los resultados que se anotan en la Tabla 5. Del análisis de dicha Tabla se desprende que la virulencia de las *P. pestis* había disminuído aún más en comparación con lo ocurrido anteriormente, y esa disminución de virulencia se acompañó de una menor frecuencia e intensidad de las lesiones pulmonares, aunque todavía persistió un cierto número de lesiones bien definidas de los ganglios pélvicos. La menor virulencia no sólo puede apreciarse en estos hechos, sino en el aspecto general del cuadro necrótico. En efecto, las lesiones del bazo, p. ej., dejaron de ser necróticas puntiformes, para convertirse en nodulares, y, en los más de los casos, hubo ausencia de toda lesión pestosa típica, si bien las *P. pestis* abundaron en los frotos del órgano. La morfología de estos microorganismos resultó de lo más extraña, encontrándose formas de involución de la más variada morfología, signo adicional de atenuación de la virulencia.

Pensamos entonces que podríamos obtener experimentalmente la reproducción de estos hallazgos y constataciones, siempre que al aumentar por métodos artificiales la virulencia de las cepas, pudiésemos hacer revertir los procesos descritos. Para ello tomamos las *P. pestis* obtenidas en cultivos de órganos de los cobayos del último lote, y los inoculamos en serie, de cobayo a cobayo, en la misma forma y obtuvimos los resultados que se resumen en la Tabla 6. El análisis de esta Tabla nos enseña lo siguiente:

1) Los cobayos inoculados directamente con los cultivos presentaron en este primer pase lesiones en los ganglios pélvicos provo-

8. A. Macchiavello y D. Urigiten, *op. cit.* (6).

cadav por sólo 3 de las 10 cepas investigadas, no coexistiendo en ningún caso lesión pulmonar.

2) La exaltación del poder invasor se produjo con mayor o menor rapidez, comenzando a los pocos pases a observarse la invasión de los ganglios pélvicos; pero, por lo general, fueron necesarios más de 3 ó 4 pases para que aparecieran lesiones pulmonares, signo inequívoco de mayor exaltación virulenta.

3) Entre el número total de pases verificados, 28 por ciento de los cobayos inoculados resultaron negativos (la mayoría en los primeros pases), sin presentar lesiones ganglionares ni pulmonares.

4) Otro 28 por ciento de los mismos cobayos, entre el número total de pases, presentaron lesiones de los ganglios pélvicos solamente, y 8 por ciento de los pulmones. En los cuatro animales correspondientes al último grupo, las infecciones (neumonía y embolia pestosas) pudieron haber llegado por vía hemática y no linfática. En 36 por ciento de los cobayos las lesiones pélvicas se acompañaron de lesiones pulmonares, siendo éstas muy intensas en más de la mitad de los casos.

5) Las lesiones ganglio-pulmonares fueron más frecuentes en los últimos pases verificados.

6) En conjunto se puede hacer el siguiente resumen:

	Total	Porcentaje del total de cobayos inoculados	Porcentaje de cobayos con lesiones
Cobayos inoculados	50		
1) Sin lesiones ganglio-pulmonares	14	28	
Con lesiones de los ganglios pélvicos o pulmonares, o ambas a la vez	36	72	
2) Total con lesiones de los ganglios pélvicos	32	64	88.9
Total con lesiones pulmonares	22	44	61.1
3) Con lesiones de los ganglios pélvicos únicamente	14	28	38.9
Con lesiones pulmonares únicamente	4	8	11.1
Con ambos tipos de lesiones	18	36	50.0

De lo expuesto puede concluirse:

1) Que, en su mayoría, las cepas que habían perdido casi totalmente la virulencia, fueron capaces de recuperarla mediante pases seriados a través de cobayos.

2) Que con la pérdida de la virulencia no sólo había disminuído la toxicidad inicial de las cepas, ya baja de por sí, sino que también se había operado un descenso del poder invasor, demostrable por la disminución de las lesiones de los ganglios pélvicos y pulmones.

3) Que con la recuperación de la virulencia las cepas volvieron a ser capaces de producir este tipo de lesiones; y

4) Que los pases seriados a través del cobayo no lograron exaltar la virulencia más allá del límite inicial.

Ahora bien, no pudiéndose conseguir la exaltación de esa propiedad para producir así cepas de tal potencia tóxica que mataran a los cobayos en un corto espacio de tiempo antes de la formación de lesiones pulmonares, nos era imposible comprobar nuestra suposición de que dichas lesiones se producen entre ciertos límites de virulencia: ni muy bajos (capaces de anular el poder invasor), ni muy altos (exaltado al máximo el poder tóxico para determinar la muerte precoz del cobayo).

Observaciones anteriores nos permiten confirmar las experiencias de ciertos autores,<sup>9</sup> en el sentido de que los pases seriados por animales susceptibles no logran exaltar la virulencia de ciertas cepas de peste más allá de un cierto límite. Nosotros creemos que si se logra tal objetivo, el resultado favorable puede significar que en el momento del aislamiento la cepa ya había experimentado una degradación espontánea, reversible.

Y si esto resultase cierto, podría significar que la peste andina tiene una constitución antigénica incompatible con un grado mayor de virulencia que el que hemos encontrado; o sea, que su naturaleza intrínseca sólo le permite llegar a un máximo de *poder invasor*, pero nunca adquirir una elevada toxicidad, y esto concuerda con los datos que nos proporcionan la epidemiología, sus manifestaciones patológicas y su neumotropismo comprobado y persistente.

Así se comprende que aunque la *P. pestis* andina no pueda adquirir mayor poder de invasión del que ya tiene, la virulencia de la infección no sea muy elevada, pues su moderado poder tóxico imprime un sello de benignidad relativa a sus manifestaciones patológicas.

La variación—mayor o menor—de la toxicidad de estas cepas oscila entre límites muy estrechos, al paso que las variaciones del poder de invasión—las que caracterizan en conjunto su virulencia—

9. A. Yersin, A. Calmette, y Borrel, "La peste bubonique," *Ann. Inst. Pasteur*, 9:589-592, 1895.

W. Kolle y E. Martini, "Ueber Pest," *Deutsche med. Wchnschr.*, 28:1, 1902.

pueden ser muy amplias. Pero, como, a pesar de su amplitud, no se pueden apreciar objetivamente, esto es, medirlas en el tiempo—días de supervivencia de los cobayos inoculados experimentalmente—, siempre queda la impresión de que las cepas andinas son poco virulentas, no obstante su grande o pequeño poder invasor.

Ahora bien, parece ser que este elevado poder invasor unido a una baja toxicidad son cualidades características y permanentes de estas cepas andinas, lo que les permite producir el tipo especial de lesiones descritas, las cuales no se producirían si el microorganismo poseyese estas cualidades en distinta proporción.

Así se explica que estas cepas, por más pases que hagan espontáneamente en la naturaleza, de uno a otro animal susceptible—rata, cobayo u hombre—, la peste andina persiste en su característica afinidad por el pulmón, cualidad que probablemente hubiera perdido de haber logrado en forma espontánea exaltar ambas propiedades de la virulencia a un mismo tiempo y a un alto nivel. En cuanto a si las características que hemos atribuido como propias de las cepas de peste andina, son estables o meramente transitorias, nosotros estamos convencidos de su estabilidad. Esto puede apreciarse mejor en la Tabla 7, en que se compara la frecuencia de las lesiones de los ganglios pélvicos con las de los pulmones, en las tres series de cobayos que utilizamos en este estudio.

En las series 1ª y 3ª concuerdan los porcentajes de lesiones obtenidas. La serie 2ª aparece con porcentajes menos elevados, pero pronto se echa de ver que esta serie no puede compararse con las otras: a) porque representa apenas el primer pase de los cultivos conservados durante un año en la refrigeradora y b), porque en ella están incluidas 9 cepas que resultaron inocuas para los cobayos a quienes se inocularon.

Si se hubieran realizado pases en serie con las cepas de este grupo, posiblemente los porcentajes habrían sido más elevados, ya que así parece indicarlo la muy elevada frecuencia de este tipo de lesiones en los cobayos positivos (Véanse, en la Tabla 7, los números entre paréntesis debajo de las cifras correspondientes a la 2ª serie).

Así pues, en conclusión, la producción de los dos tipos de lesiones descritos parece ser una cualidad intrínseca permanente y efectiva de las cepas de peste andina.

#### CONSIDERACIONES

Del conjunto de los experimentos descritos se desprende que la propiedad que poseen las cepas pestosas andinas del Ecuador de

producir en el cobayo lesiones más acentuadas de los pulmones y de los ganglios pélvicos que las cepas extranjeras de peste, es inherente al microorganismo y se relaciona con su virulencia. En otras palabras, cuando la virulencia de estas cepas fluctúa entre ciertos límites son capaces de provocar dichas lesiones patológicas.

Pero lo que resulta cierto para las cepas de peste ecuatoriana, no lo es para cepas extranjeras, de manera que el simple cambio en el grado de esta propiedad no explica por sí todo el fenómeno. En nuestra opinión, la diferencia reside en una distinta constitución antigénica de las cepas de peste andina, constitución que gobierna sus propiedades y características biológicas. La variación de estas cualidades antigénicas especiales conlleva manifestaciones diferentes a las que se observan comúnmente en las cepas extranjeras, cuando éstas sufren variaciones similares.

En primer término, queremos aclarar la aseveración que hemos hecho de que las cepas de peste andina son menos virulentas que las cepas extranjeras. En efecto, según las observaciones epidemiológicas indican, a) en la Sierra ecuatoriana los casos humanos de peste son más benignos; b) en estos enfermos son frecuentes las localizaciones en los ganglios cervicales, lo que, a nuestro juicio, es signo de baja virulencia;<sup>10</sup> c) en estos ganglios los signos congestivos e inflamatorios son mínimos; d) aún cuando adquieran gran tamaño no siempre tienden a la supuración, estando el pus formado principalmente por polinucleados neutrófilos en los cuales se encuentran abundantes *P. pestis* fagocitadas; e) las *P. pestis* aisladas de estos ganglios son poco virulentas para el cobayo; f) las cepas de peste aisladas en roedores son también de virulencia relativamente baja, etc.

En otro sitio hemos dicho que en la zona rural andina los indios suelen tener crianzas domésticas de cobayos que utilizan en su alimentación, y con frecuencia sucede que el primer indicio de peste sea la muerte de estos roedores, sobreviniendo en días sucesivos, entre una semana y un mes, después de comenzada la epizootia. Ahora bien, cuando la peste humana va precedida de mortalidad pestosa entre los cobayos, es mucho más grave y letal que cuando los casos humanos aparecen sin conexión con epizootia previa entre dichos roedores.<sup>11</sup>

10. A. Macchiavello, *La ingua de frío, o fiebre de carozo, es una forma de peste ambulatória* (Washington, D. C.: Pan American Sanitary Bureau, Pub. 165, 1941).

11. A. Macchiavello, "Epidemiología de la Peste en el Ecuador con especial referencia a la zona interandina," *Bol. Soc. Med. Quir. del Guayas* (en prensa).

La explicación posible de estos fenómenos podría ser la siguiente:

1) Los reservorios naturales de la peste rural son las pulgas, en las cuales, según observaciones de George y Webster y nuestras,<sup>12</sup> la *P. pestis* sufre una atenuación progresiva de la virulencia.

2) Al comienzo de la estación lluviosa, las ratas campestres invaden las viviendas campesinas, distribuyéndose en pequeños núcleos, y, al ponerse en contacto con pulgas infectadas, se contagian de peste, brotando entonces pequeñas epizootias domésticas, que las más de las veces pasan ocultas y desapercibidas para el hombre.<sup>13</sup>

3) Por escasez de animales susceptibles, la epizootia se desvanece prontamente sin que el virus haya alcanzado gran exaltación, pues el número de pases sucesivos de rata a rata puede haber sido insuficiente.

4) A virtud de las condiciones climáticas y por quedarse las pulgas confinadas en los nidos y cuevas de ratas,<sup>14</sup> los casos humanos resultan meros accidentes, presentándose, por lo general, aislados. La levedad de estos casos indica justamente la moderada virulencia de la infección.

Ahora bien, cuando por casualidad la epizootia pestosa, después de exterminar la población murina, se entretiene en animales tan extraordinariamente sensibles a esta infección como son los conejillos de Indias, las posibilidades de que se exalte la virulencia son mucho mayores, y de ahí que los casos humanos que ocurran después sean más graves y la mortalidad más elevada.

La experiencia nos enseña que la peste relativamente atenuada de la región andina produce más frecuentemente brotes de forma neumónica, como lo hace notar Saenz Vera<sup>15</sup> comparando la incidencia de neumonía pestosa entre el Litoral y la de la Sierra ecuatoriana. En Guayaquil, por ejemplo, la neumonía pestosa es una excepción. Por otra parte, la posibilidad de que la peste pase de rata a rata en largas series, hasta adquirir una notable exaltación de la virulencia, es la regla, dada la abundancia y distribución de la población murina en esa región.

En resumen: si todo esto sirve para explicar la poca gravedad de

12. P. V. George y W. J. Webster, "Plague Inquiry in Cumbum Valley, South India," *Indian J. M. Research*, 22:77-104, 1934.

A. Macchiavello, H. Paracampos y C. Arcoverde, *La pulga, reservorio rural de la peste del N.E. del Brasil* (Washington, D. C.: Pan American Sanitary Bureau, Pub. 165, 1941).

13. A. Macchiavello, "Peste en Ecuador," *Am. J. Pub. Health*. (En prensa.)

14. A. Macchiavello, *op. cit.* (11).

15. C. Saenz Vera, "Breves observaciones sobre neumonía pestosa en Ecuador," *Bol. Oficina Sanitaria Panamericana*, 20:11-17, 1941.

los casos de peste humana en la Sierra, no explica, en cambio, el porqué de la frecuencia de neumonía pestosa, a menos de aceptar que ésta sea precisamente una consecuencia de la forma atenuada de peste, lo cual parece estar en contradicción con lo comprobado en otros países como en el Brasil, en que la peste rural se presenta con frecuencia en forma atenuada, sin dar lugar a complicaciones neumónicas secundarias, de las que se originan a su vez epidemias de neumonía primaria.

Estudiando cuidadosamente la morfología de las colonias de *P. pestis* aisladas en la región andina, se comprueba que, casi sin excepción, corresponden a la variante lisa *S*, rara vez descrita en la bibliografía sobre esta materia, pues la tendencia actual es aceptar la afirmación de Schütze de que la *P. pestis* sólo se conoce en su forma *R*.<sup>16</sup>

Nuestras observaciones, que serán publicadas en otra ocasión,<sup>17</sup> permiten establecer que esta morfología lisa corresponde a una particular constitución antigénica de las cepas de peste andina. Ahora bien, creemos que con esta particular constitución antigénica deben relacionarse las características patológicas experimentales de la peste que dichas cepas producen en el cobayo, conforme las hemos descrito; pero, para poder comprender esta aseveración, es necesario discutir previamente qué debe entenderse por virulencia de una cepa de peste y cómo deben interpretarse las lesiones que provoca en los animales de experimentación.

Muchos autores consideran la virulencia como la capacidad para invadir los tejidos de un determinado hésped. Topley y Wilson (pág. 791),<sup>18</sup> llaman la atención sobre la necesidad de no confundir este *poder de invasión* con la virulencia; porque, en tal caso, los microorganismos que obran por intermedio de sus toxinas, como el bacilo diftérico, no podrían ser clasificados como virulentos. Virulencia sería la cualidad que hace patógena una especie microbiana para un determinado hésped, independientemente del mecanismo determinante de esta patogenicidad, pudiendo en algunos casos predominar el poder invasor y, en otros, el poder toxigénico.

El poder de invasión de una especie microbiana puede ser la resultante de efectos mecánicos, más que de la dispersión activa del propio microorganismo invasor. En la peste, p. ej., el virus se

16. H. Schütze, "Studies on *P. pestis* antigens as prophylactic agents," *Brit. J. Exper. Path.*, 20:235-244, 1939.

17. A. Macchiavello, "Constitución antigénica de la *P. pestis*." (En prensa.)

18. W. W. C. Topley y G. S. Wilson, *The Principles of Bacteriology and Immunity*, 2d ed., (Baltimore: Williams and Wilkins, 1937).



desplaza por el sistema linfático, posiblemente como si estuviese constituido por partículas inertes, y luego invade el sistema sanguíneo a favor de la permeabilidad de los vasos y de la alta presión del líquido intraganglionar. En los linfáticos continúa su lento avance por la misma *vis à tergo* que moviliza la linfa.

Las lesiones de las paredes vasculares que favorecen su permeabilización, son de origen tóxico. Pero no poseyendo la *P. pestis* una exotoxina, toda acción local requiere la presencia previa del microorganismo y su desintegración liberadora de la endotoxina. En ciertos órganos prodúcese una respuesta a la presencia del microorganismo y de la endotoxina que éste libera; en otros, la presencia del microorganismo no provoca directamente lesión alguna y sólo se observan entonces lesiones tóxicas.

De lo dicho parece desprenderse a primera vista que la virulencia de la *P. pestis* pudiera depender en esencia de su poder de invasión, y esta presunción es cierta, pues es un hecho comprobado que las cepas de *pestis minor* o de *ingua de frío* brasileña, aunque incapaces de invadir el organismo del huésped, determinan lesiones ganglionares circunscritas, sin gran repercusión sobre el estado general. Pero he aquí que cepas de peste de pequeño o grande poder invasor pueden a su vez poseer endotoxinas potentes o, por el contrario, inactivas, o casi inactivas, de manera que en último término, el predominio de una u otra de estas cualidades es lo que determina su virulencia. Así pues, teóricamente, pueden obtenerse cepas toxigénicas (endo-toxinas) e invasivas; cepas toxigénicas, pero no invasivas; cepas invasivas, pero no toxigénicas, y cepas totalmente avirulentas, privadas de poder de invasión y toxigenicidad.

Ahora bien, ninguna cepa que posea una de ambas cualidades, está totalmente privada de la otra y los grados intermedios son incontables. En el caso de las cepas ecuatorianas andinas la peste corresponde al tipo invasor, con escaso poder toxigénico.

De ambas cualidades descritas, al efecto tóxico debe imputarse su mayor acción deletérea; de manera que una cepa grandemente invasiva, pero atóxica, no provoca la muerte del ser que la alberga. En este caso dicha cepa se considera avirulenta, aunque la pasteurela pueda aislarse en las vísceras y en la sangre. Esto no sólo indica la inconveniencia de describir la virulencia como dependiente del poder de invasión, sino también que las pasteurelas avirulentas circulan en el organismo, más que como elementos vivos como partículas inertes, y en este caso su paradero final depende de la fagocitosis, a la que queda sujeta toda cepa de peste invasora de los tejidos que no

posea una endotoxina capaz de desarrollar un tropismo negativo, o la destrucción de los fagocitos.

Según veremos en otra parte, creemos que, ligadas a estas cualidades tóxicas e invasoras de las bacterias, existe una determinada constitución antigénica. Baste decir ahora que las cepas de peste andina del Ecuador son lisas, y que nosotros encontramos una correlación positiva entre esta morfología, sus particulares cualidades invasoras y su endotoxicidad menor que las de las cepas corrientes de peste.

Las cepas poco tóxicas permiten que la supervivencia de los cobayos infectados sea larga. Las cepas muy invasoras colonizan rápidamente los ganglios profundos y las vísceras. La liberación de escasas endotoxinas favorece la lentitud de la necrosis y la formación de lesiones patológicas proliferativas por acumulación de elementos celulares defensivos, incluso leucocitos polinucleados neutrófilos, con evidente actividad fagocitósica. La posibilidad de que la *P. pestis* alcance los pulmones partiendo de los ganglios para-aórticos, depende sólo de una simple ley de probabilidades, todo ello influido por diversos factores, como son, la rapidez de la invasión, la resistencia de las barreras ganglionares, la supervivencia del animal, etc.

En resumen: la patogenicidad típica de las cepas ecuatorianas andinas depende de la constitución intrínseca de los microorganismos aislados en esa región, constitución que determina su biología y ésta preside su comportamiento definitivo. Este comportamiento se manifiesta en una elevada potencia invasora y un pequeño poder tóxico, lo que permite la aparición de lesiones extensas de un tipo determinado en las vísceras, incluso en el pulmón, órgano que por ser invadido tardíamente, se encuentra indemne en los casos corrientes de peste que ocasionan la muerte a los animales de experimentación antes que hayan tenido tiempo de formarse dichas lesiones.

Por medio de hemocultivos seriados en los cobayos bajo experimentación, podemos aislar la pasteurela de la peste pocas horas después de la inoculación subcutánea. El cálculo de la potencia tóxica (endotoxinas) de estas cepas nos demuestra que es de 50 a 200 veces menor que en las cepas extranjeras virulentas.

El análisis del último experimento (reversión de las cepas a la virulencia primitiva, o mayor que la primitiva) parecería indicar que las lesiones de los ganglios pélvicos y de los pulmones están más bien en relación con cierto y determinado grado de virulencia. Esto podría, en efecto, ocurrir con las cepas corrientes de peste, en que la virulencia crece o decrece según aumentan o disminuyen paralela-

mente las dos cualidades—invasividad y toxigenicidad—que la integran. Al aumentar la virulencia por toxigenicidad aumentada produciríase la defunción precoz de los cobayos, disminuyendo, por tanto, el azar de que se formen lesiones pulmonares, las cuales, como hemos visto, son de producción tardía. Al disminuir la virulencia, la pasteurela perdería su poder tóxico y de invasión, de manera que, aún sobreviviendo el animal largo tiempo a la infección, el microorganismo carecería de capacidad para colonizar el pulmón u otros tejidos u órganos profundos.

Justamente *lo contrario* de lo que sucede con las cepas de peste aisladas en el Ecuador andino, en que la disociación de las cualidades integrantes de la virulencia y la disociación en las variaciones de éstas—en sentido positivo o negativo—crean un tipo patológico que depende principalmente del carácter invasor de la cepa y, antes que nada, del grado cuantitativo de esta propiedad eventual.

Lo expuesto anteriormente confirma nuestro aserto de que las cepas ecuatorianas andinas poseen propiedades diferentes de las cepas pestosas de otros países, aunque no se pueda definir con exactitud cuál es la causa primaria de estas diferencias, problema, este último, que habremos de hacer objeto de una próxima comunicación.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

En el cobayo inoculado experimentalmente, las cepas de peste andina del Ecuador producen dos tipos de lesiones interdependientes, que aparecen con frecuencia no acostumbrada a lo observado con las cepas de otros países: 1) intensa invasión infecciosa de los ganglios pélvico-aórticos; 2) lesiones pulmonares, especialmente necróticas.

Estas lesiones se deben a que dichas cepas andinas poseen un gran poder invasor y un poder tóxico relativamente pequeño.

Pudiera ser que la mayor o menor intensidad entre ambas cualidades de la virulencia sea el resultado de la constitución antigénica de los microorganismos.

19. A. Macchiavello y D. Uriguen, *op. cit.* (6).

Origen de las cepas de Pasteurella pestis aisladas en la región andina del Ecuador

Designación	Fecha del aislamiento	Origen	Medio de aislamiento	Vía de inoculación
R 1	7-1-41	Visceras de 4 R.r. muertos de peste en una cueva doméstica, Guasuntos	Cobayos	S. c.
R 2	7-1-41	Visceras de 5 R.r.	Cobayos	S. c.
R 3	6-1-41	Visceras de 2 R. alexandrinus	Cobayos	Perc.
P 5	12-1-41	115 X. cheopis de ratas y nidos, Guasuntos	Cobayos	S. c.
H 10	11-1-41	Pus ganglio cervical, C. M., Guasuntos	Cultivos	
H 11	13-1-41	G. cadáver, R. Ch., Schuid	Cobayo	Perc.
H 14	13-1-41	Pus g., Fr. Ch., Schuid	Cobayo	S. c.
H 15	25-1-41	Pus g., Tr. A., Schuid	Cobayo	S. c.
H 16	29-1-41	Pus g., M. N., Schuid	Cobayo	Perc.
H 17	17-1-41	Pus g., cadáver M. M., Compuone	Cobayo	S. c.
H 18	1-41	Pus g., V. Ch., Schuid	Cobayo	S. c.
H 19	2-41	Pus g., E. G., Schuid	Cobayo	S. c.
H 25	17-2-41	Pus g., P. M., Guasuntos	Cobayo	S. c.
R 26	2-4-41	Pus g., F. B., Hacienda Sosoles	Cobayo	S. c.
R 31	4-4-41	Visceras Phyllotis fruticulus, Sosoles	Cobayo	Perc.
H 34	6-4-41	12 C. londinensis, nido de rata vacio en casa de pestoso, Sosoles	Cobayo	S. c.
H 35	31-3-41	Pus g., C. N., San Antonio de Charaza	Cobayo	S. c.
H 39	8-4-41	?? Enfermo, San Antonio de Cebadas	Cobayo	Perc.
H 40	27-4-41	Pus g., N. C., Samborondón	Cultivos	
H 41	9-6-41	Pus g., N. A., Hacienda El Encalado	Cultivos	
H 42	9-6-41	Pus g., E. X. V. A., Hacienda El Encalado	Cultivos	
H 43	10-41	Pus g., C. Y., Hacienda El Encalado	Cultivos	
		Pus g., ?, Pueblo de Cocol (enviada en cultivo de Riobamba)	?	

## Abreviaturas:

R.r. = Rattus rattus

g. = Ganglio

S. c. = Subcutánea

Perc. = Percutánea

? = Dato desconocido

P = Cepa procedente de pulgas

H = Cepa procedente de casos humanos

R = Cepa procedente de roedor

## Resumen

Cepas de peste murina: R 1 - R 2 - R 3 - R 26

pulgas: P 5 - P 31

humanas: H 6 - H 10 - H 11 - H 14

H 15 - H 16 - H 17 - H 18

H 19 - H 25 - H 34 - H 35

H 39 - H 40 (Orig. 69) -

H 41 (Orig. 70) - H 42 (Orig. 71) -

H 43 (Orig. 104) -

:: 4

:: 2

:: 17

Cepa	Núm. de pases	Promedio de vida	Signos necróticos: intensidad y número de cobayos con:						Cultivos de:											
			Subcutáneo	G. inguinal	G. pélvico	Bazo	Hígado	Pulmón	Sangre	Visceras										
			Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I	Neg. Pos. D I										
R 1	6 (6)	5.2 (1)	2 2	2 3	3 1	0 3	1 2	4 2	0 0	3 1	2 1									
R 2	11 (13)	7.2 (8)	9 2	1 9	2 1	1 10	2 3	8 2	12 1	6 1	1 5									
R 3	16 (19)	3.0 (6)	5 6	2 4	7 3	0 8	11 3	8 9	11 2	6 8	0 8									
P 5	6 (6)	5.0 (2)	3 2	2 3	4 4	0 1	8 2	7 1	4 2	0 3	1 3									
H 6	15 (16)	4.4 (0)	4 4	2 1	4 4	0 1	15 0	2 14	4 6	5 5	0 0									
H 10	6 (6)	5.4 (3)	1 2	3 0	3 2	0 1	5 0	2 4	4 3	1 4	0 2									
H 11	6 (6)	4.5 (4)	3 0	2 4	5 1	0 1	4 1	0 5	5 1	0 4	0 3									
H 14	3 (3)	5.0 (1)	0 0	0 3	1 1	0 0	3 0	0 3	1 0	2 0	0 1									
H 15	3 (3)	4.6 (0)	0 1	2 0	0 3	0 0	3 0	0 3	0 2	0 2	0 3									
H 16	11 (12)	4.7 (1)	1 2	0 1	1 2	0 0	3 0	0 3	1 0	2 1	0 0									
H 17	11 (13)	4.3 (2)	2 3	1 3	2 2	0 1	11 0	4 9	4 5	4 3	0 2									
H 18	5 (6)	4.0 (2)	2 1	3 0	3 3	1 1	2 3	0 4	3 3	0 5	1 3									
H 19	5 (5)	4.4 (0)	0 2	3 0	1 4	0 1	4 0	1 2	2 0	1 0	0 2									
H 25	2 (2)	4.0 (0)	0 0	0 2	0 0	0 0	2 0	0 2	0 1	0 0	0 2									
R 26	3 (3)	?	3 0	0 1	2 3	0 0	2 1	0 2	3 0	0 3	0 1									
D 31	4 (4)	?	0 3	1 0	2 2	0 0	4 0	2 2	4 0	0 4	0 1									
H 34	7 (7)	3.0 (3)	2 0	0 7	3 0	0 4	0 1	6 0	1 6	3 1	0 3									
H 35	9 (9)	4.2 (1)	0 2	7 0	1 7	0 3	6 0	3 6	5 1	3 0	0 1									
H 39	2 (2)	6.5 (0)	0 0	0 2	1 0	0 2	0 0	0 0	1 0	2 0	0 0									
19	131 (141)	5.8 (41)	33 35	73	11 38	92	53 24	64	4 42	95	8 50	83	75 36	30	50 37	31	5 38	75		
Porcentaje de negativos:			23.4	7.7	37.5	2.8	5.7	53.1	42.3	4.2										
Porcentaje de positivos:			76.6	92.3	62.5	97.2	94.3	46.9	57.7	95.8										

Abreviaturas: Neg: negativo; pos. D: positividad atenuada; pos. I: positividad intensa.

Notas: En la columna "Núm. de pases," el número entre paréntesis indica el número total de animales usados para el número de pases. En la columna "Promedio de vida," el promedio está tomado sobre los animales muertos espontáneamente, no incluyendo los sacrificados cuyo número se indica entre paréntesis. No se considerarán 2 cobayos de la cepa R 2, por tener autopsia incompleta. Los signos considerados fueron: congestión y edema gelatinoso del subcutáneo; hipertrofia, congestión y caseificación de los ganglios; hipertrofia, congestión, puntos necróticos y degeneración turbia de las vísceras y, para el pulmón, además la hepatización focal o la neumonía.

<sup>a</sup>Sólo se hicieron cultivos de 7 cobayos, sobre 13.

<sup>b</sup>Idem, de 18, sobre 19.

<sup>c</sup>Idem, de 10, sobre 15.

<sup>d</sup>Idem, de 4, sobre 6.

<sup>e</sup>Idem, de 5, sobre 12.

<sup>f</sup>Idem, de 12, sobre 13.

TABLA 3

Relación entre la virulencia de las cepas de peste andina y el grado de infección de los ganglios pélvico-lumbo-abórticos y de los pulmones (Cepas ecuatorianas, 1941)

Cepas	En cobayos cuya necropsia revela virulencia normal o casi normal de la cepa de peste inoculada				En cobayos cuya necropsia revela virulencia normal o casi normal de la cepa de peste inoculada			
	Núm. de pases seriados cobayos	Núm. de cobayos con lesiones de los ganglios pélvicos	Núm. de cobayos con lesiones pulmonares	Núm. de pases seriados cobayos	Núm. de cobayos en el total de los pases	Núm. de cobayos con lesiones de los ganglios pélvicos	Núm. de cobayos con lesiones pulmonares	Núm. de cobayos con lesiones pulmonares
I. Murinas	4	1	0	2	2	2	2	2
R 1	11	3	1	0	0	0	0	0
R 2	7	2	1	9	11	10	7	7
R 3	3	0	0	0	0	0	0	0
R 26	—	—	—	—	—	—	—	—
H	25	6 (21.4%)	2 (6.66%)	11	13	12 (92.3%)	9 (69.2%)	9
II. Púldas	6	2	2	0	0	0	0	0
P 5	4	2	0	0	0	0	0	0
P 31	—	—	—	—	—	—	—	—
H	10	4 (40.0%)	2 (20.0%)	—	—	—	—	—
III. Humanas	4	1	2	11	12	11	10	10
H 6	2	0	0	4	4	4	4	4
H 10	6	1	1	0	0	0	0	0
U 11	1	0	0	2	2	2	2	2
H 14	0	0	0	3	3	3	3	3
H 15	0	0	0	11	12	11	11	11
H 16	0	0	0	11	13	10	9	9
H 17	0	0	0	5	6	3	3	3
H 18	0	0	0	5	5	4	4	4
H 19	0	0	0	2	2	2	2	2
H 25	3	0	0	4	4	4	4	4
H 34	0	0	0	9	9	8	8	8
H 35	0	0	0	2	2	2	2	2
H 39	—	—	—	—	—	—	—	—
IV. Resumen:	16	2 (12.5%)	3 (18.75%)	69	74	64 (86.4%)	50 (67.5%)	50

TABLA 4

Signos patológicos post mortem, especialmente lesiones de los ganglios pélvicos y de los pulmones, presentados por cobayos inoculados con cepas de peste del Ecuador andino, mantenidas en la refrigeradora entre 0° y 5° C. durante los días que se indican. Se trata de cepas de peste de reciente aislamiento mantenidas en cultivos sellados a la lámpara e inoculados al cobayo por vía subcutánea

Cepa	Descripción del origen del cultivo inoculado	Composición del medio de cultivo	Fecha en que ingresaron en la refrigeradora a 0-5° C.	Días en la refrigeradora	Sobrevida de los cobayos inoculados	Signos Post Mortem		
						Generales	Ganglios pélvicos	Pulmones
R 2	Bazo cobayo 5° pase, percutánea	Agar-sangre	8-5-41	450	8 días	Típicos	Intensos	Med. intens.
R 3	Ganglio cobayo 10° pase, percutánea	Agar-sulfito Na 0.05%	10-6-41	417	7 días	Típicos	Med. intens.	Med. intens.
H 6	Hígado cobayo 9° pase, percutánea	Agar-sangre	4-5-41	423	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 14	Pus ganglio humano	Agar-sangre	5-41	430 (apr.)	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 15	Hígado cobayo 2° pase, percutánea	Agar-sangre	5-41	430 (apr.)	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 16	Pus ganglio humano	Agar-sangre	22-5-41	436	5 días	Atenuados	Med. intens.	Negativos
H 17	Ganglio cobayo 11° pase, percutánea	Agar-sangre	29-3-41	490	8 días	Típicos	Intensos	Intensos
H 18	Cobayo inoculado con material humano	Agar-sulfito	5-41	430 (apr.)	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 19	Hígado cobayo 4° pase, percutánea	Agar-sangre	5-41	430 (apr.)	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 25	Sangre cobayo 1° pase, percutánea	Agar-sangre	7-4-41	481	6 días	Atenuados	Med. intens.	Negativos
H 34	Sangre cobayo 2° pase, percutánea	Agar-sulfito	7-5-41	430 (apr.)	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 35	Hígado cobayo 6° pase, percutánea	Agar-sangre	21-5-41	437	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 39	Sangre cobayo 2° pase, percutánea	Agar-sulfito	15-5-41	443	8 días	Típicos	Intensos	Intensos
H 40	Ganglio cobayo 1° pase, percutánea	Agar-sulfito	16-6-41	411	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos

TABLA 4—Continúa

Cepa	Descripción del origen del cultivo inoculado	Composición del medio de cultivo	Fecha en que ingresaron en la refrigeradora a 0-5° C.	Días en la refrigeradora	Sobrevida de los cobayos inoculados	Signos Post Mortem		
						Generales	Ganglios pélvicos	Pulmones
H 41	Ganglio cobayo 1° pase, percutánea	Agar-sulfito	13-6-41	414	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos
H 42	Bazo cobayo 2° pase, percutánea	Agar-sangre	13-6-41	414	9 días	Típicos	Intensos	Intensos
H 43	Mezcla de cultivos	Agar-sangre y sulfito	11-41	260 (apr.)	4 días	Atenuados	Negativos	Negativos
H 44	Mezcla de cultivos	Agar-sangre y sulfito	11-41	260 (apr.)	Sacrificado	Negativos	Negativos	Negativos

*Descripción de las lesiones de los ganglios pélvicos y pulmones*

*Cepa R 2.* Dos ganglios pélvicos izquierdos de más o menos 2 x 0.6 cm., friables, congestionados; cadena de ganglios lumbo-aórticos hipertrofiados hasta por debajo del diafragma. Pulmones: zonas de congestión y hepatización y escasas necrosis nodulares.

*Cepa R 3.* Ganglios pélvicos con hipertrofia y congestión intensas. Pulmones: necrosis rodeadas de zonas irregulares de hepatización gris; exudado pleural.

*Cepa H 16.* Ganglio pélvico izquierdo con hiperemia e hipertrofia. Pulmones normales.

*Cepa H 17.* Ganglio pélvico muy hipertrofiado y caseificado; cadena ganglionar lumbo-dorso-aórtica. Pulmones con incontables nódulos necróticos de 0.1 a 0.2 cm., centrando áreas hemorrágicas.

*Cepa H 25.* Ganglio pélvico muy hipertrofiado y congestionado. Pulmones normales.

*Cepa H 39.* Gran hipertrofia sin congestión de los ganglios pélvico-aórticos. Pulmones con abundantes nódulos necróticos prominentes, asentados sobre bases hepatizadas grises y no congestionadas.

*Cepa H 42.* Ganglios pélvico-dorso-aórticos hipertrofiados. Pulmones con incontables gránulos necróticos, prominentes, amarillo-grisáceos; abundante exudado pleural.

*Cepa H 43.* No hay lesiones de los ganglios profundos, ni pulmonares. Otros signos de peste muy atenuados.

TABLA 5

Signos patológicos post mortem, especialmente lesiones de los ganglios pélvicos y pulmones, presentados por cobayos inoculados por la vía subcutánea con cepas de peste del Ecuador andino mantenidas alrededor de dos años entre 0° y 5° C. en tubos de cultivos sellados a la lámpara. Medio de cultivo: agar con 0.25 por mil de sulfito de sodio

Cepa	Origen del cultivo	Fecha de ingreso en la refrigeradora	Días en la refrigeradora	Sobrevida de los cobayos inoculados	Signos Post Mortem		
					Generales	Ganglios pélvicos	Pulmones
R 3	Ganglio pélvico cobayo 2º pase	21-5-41	646	6 días	Atenuados	Intensos	Negativos
R 3-1	Ganglio pélvico cobayo 3º pase	21-5-41	646	5 días	Atenuados	Intensos	Negativos
H 14	Hígado cobayo	20-5-41	645	Sacrificado 10º d.	Negativos	Negativos	Negativos
H 14-5	Bazo cobayo	20-5-41	645	Sacrificado 10º d.	Negativos	Negativos	Negativos
H 15	Ganglio inguinal cobayo	27-2-41	731	Sacrificado 10º d.	Negativos	Negativos	Negativos
H 16	Bazo cobayo	30-3-41	700	Sacrificado 10º d.	Muy atenuados	Negativos	Negativos
H 19	Sangre corazón cobayo	7-4-41	692	Sacrificado 10º d.	Negativos	Mod. intensidad	Negativos
H 19	Hígado cobayo	7-4-41	691	Sacrificado 10º d.	Muy atenuados	Negativos	Negativos
H 25	Bazo cobayo	6-4-41	691	6 días	Muy atenuados	Negativos	Negativos
H 44	Bazo cobayo	10-11-41	473	Sacrificado 10º d.	Negativos	Negativos	Negativos

TABLA 6  
Invasión de los ganglios pélvicos y pulmones en los cobayos inoculados en serie con las cepas de peste del Ecuador andino que se indican

Cepas	Núm. de cobayos pasados en serie	Núm. de cobayos sin lesiones de los ganglios pélvicos o pulmones	Núm. de cobayos con lesiones de los ganglios pélvicos y pulmones	Núm. de cobayos con lesiones de los ganglios pélvicos solos	Núm. de cobayos con lesiones pulmonares únicamente	Total de cobayos con lesiones de los ganglios pélvicos	Total de cobayos con lesiones pulmonares
36	12	5	1	5	1	6	2
14-5	9	4	2	2	1	4	3
15	11	1	6	3	1	9	7
16	3	1	2	0	0	2	2
19	10	1	5	4	0	9	5
25	5	2	2	0	1	2	3
	50	14 (28%)	18 (36%)	14 (28%)	4 (8%)	32 (64%)	22 (44%)

TABLA 7

Comparación entre la frecuencia de lesiones de los ganglios pélvicos y pulmones de tres series de cobayos inoculados con cepas de peste ecuatoriana, la primera al tiempo de aislamiento, la segunda después de más o menos un año de permanencia en la refrigeradora a 0°-5° C., la tercera después de cerca de dos años en iguales condiciones

Series	Núm. de cobayos inoculados	Núm. de cobayos con lesiones de los ganglios pélvicos	Porcentajes de positivos del grupo	Núm. de cobayos con lesiones pulmonares	Porcentajes de positivos del grupo
(1)	141	88	62.5	66	46.9
(2)	17 (8)	7 (7)	41.1 (87.5)	5 (5)	29.3 (62.5)
(3)	50	32	64.0	22	44.0

Nota: En la serie (2) se han colocado entre paréntesis el número de cobayos con signos de peste y se ha calculado la frecuencia y porcentaje de cada tipo de lesión sobre este número, descartando los cobayos negativos (véase texto).