

CONCEPTO ACTUAL SOBRE LAS INFECCIONES HUMANAS PRODUCIDAS POR VIRUS ARBOR *

ALBERTO NÚÑEZ RIVERA **

INTRODUCCION

En los últimos años, los virus Arbor han cobrado gran importancia para la salud pública por su gran difusión en todos los continentes y latitudes y por la gravedad de los cuadros clínicos que pueden determinar. En efecto, a este grupo pertenecen los virus de las encefalitis equinas y otras encefalitis, las meningo-encefalitis rusa y de Europa Central, el louping-ill y la fiebre amarilla, que producen cuadros mortales o dejan secuelas muy serias que invalidan al paciente para el resto de su vida. Otros virus Arbor, v. gr.: el dengue, si bien no producen infecciones mortales, dan lugar, en cambio, a brotes epidémicos dignos de tomarse en cuenta por el gran número de personas que en un momento dado pueden verse afectadas.

BOSQUEJO HISTORICO

Fueron las investigaciones sobre fiebre amarilla las que iniciaron el conocimiento de estos virus, pues ya la Primera Comisión para el estudio de esta enfermedad, presidida por Reed, estableció, a principios de este siglo (1901), las características

fundamentales del grupo; a saber: que el germen causal es un organismo "filtrable" y que para su transmisión se requiere el concurso de un artrópodo; en el caso: el mosquito *Aedes aegypti*. Poco tiempo después se comprobaron los mismos hechos en el dengue y la fiebre pappataci y, más recientemente, en los virus neurotrópicos causantes de las encefalitis.

Investigaciones posteriores sobre fiebre amarilla, auspiciadas por la Fundación Rockefeller en América del Sur y Africa, y por el Reino Unido en este último Continente, llevaron al descubrimiento de otros virus Arbor. Por último, otras investigaciones sobre encefalitis humanas y equinas llevadas a cabo en América, Asia, Australia y Europa; las llevadas a cabo a propósito de las fiebres hemorrágicas en Rusia, y sobre dengue y fiebre pappataci en la cuenca del Mediterráneo y otras regiones tropicales, también condujeron al descubrimiento de otros virus de este grupo.

Hasta el año de 1950, los estudios sobre fiebre amarilla realizados bajo los auspicios de la Fundación Rockefeller durante los 30 años anteriores, habían conducido al establecimiento de bases suficientemente sólidas para lograr el control de esta enfermedad en el hombre. Por ello, esta institución decidió dedicar todos los esfuerzos de sus investigadores a la caracterización y clasificación de los virus Arbor, con exclusión de la fiebre amarilla.

* TRABAJO LEÍDO EL DÍA 21 DE NOV. DE 1961 EN LA SESIÓN SEMANAL REGLAMENTARIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE VIROLOGÍA DE LA S. S. A.

** DIRECTOR DEL DISTRITO SANITARIO N° IV.

Por aquella época, se conocían 34 virus de este grupo. En la actualidad, gracias a este programa, los virus Arbor conocidos pasan de 150. De este número, hasta el año pasado, solamente 51 se habían encontrado responsables de infecciones humanas, o que se debe, quizá, a que, en el ciclo básico de transmisión de casi todos ellos, el hombre sólo interviene como huésped ocasional, con excepción de la fiebre pappataci, el dengue y la fiebre amarilla urbana.

Entre nosotros, el problema de las infecciones por virus Arbor prácticamente es desconocido. Sin embargo, hay varias excepciones importantes, como son: la fiebre amarilla urbana, conocida desde la época colonial, pero, afortunadamente, erradicada de nuestro país desde 1923; los estudios de la epizootia equina del norte de Tamaulipas en 1941 por Téllez Girón y Valdez Ornelas²⁷ que culminaron con el aislamiento de una cepa de virus de la encefalitis equina del este; los de Méndez Martínez y Beltrán Arreola²⁰ del brote de encefalitis humana en Tapalpa, Jal., en el que se puso de manifiesto la actividad de una cepa de virus de la encefalitis equina del este; los trabajos de la Comisión México Americana para "Un estudio de campo y demostración de técnicas para encuesta ecológica general sobre virus transmitidos por artrópodos", llevados a cabo en Hermosillo y su alrededores en marzo-abril de 1960, en los que se encontraron signos de actividad reciente del virus de la encefalitis equina de San Luis y del de la encefalitis equina del oeste,¹⁵ y los de Apaseo el Alto, Gto., en 1961, en los que se encontraron anticuerpos específicos contra las encefalitis equinas del este y del oeste.⁷

Hasta 1961, las autoridades superiores de la Secretaría de Salubridad y Asistencia, compenetradas de la importancia que puede tener para el país la existencia de los virus de este grupo, han iniciado investigaciones mediante un programa elaborado por el Instituto Nacional de Virología, que fue puesto en marcha en agosto del año próximo pasado en las zonas de Tlacotalpan, Ver. y Coatepec, Mor.

GENERALIDADES

En las condiciones habituales, las infecciones humanas por virus Arbor parecen seguir el modelo

endémico, o más apropiadamente, enzoótico, en el que las infecciones se limitan a las áreas rurales, en grupos de individuos dedicados a ciertas ocupaciones, a ciertos grupos de edades y a ciertos lugares geográficos, lo que revela una mayor exposición de estos grupos o individuos a un vector que forma parte de otra cadena básica de infección en la cual el hombre entra a formar parte como eslabón terminal (dead end).

Esta forma de transmisión es la que más frecuentemente encuentran Anderson y col.;^{1, 2} Causey y col.;^{8, 9} Shope y col.;²⁵ Kokernot y col.¹⁷ que trabajan en zonas tropicales selváticas, donde las infecciones se presentan en individuos que por razones de su trabajo se internan en los bosques.

Esta misma forma de transmisión puede ocurrir en centros urbanos o domésticos en los que el hombre es el único huésped, en los que hay una mezcla de susceptibles e inmunes y en los que la población de vectores y el clima están balanceados, como ha ocurrido en Israel,^{3, 12} donde la llegada periódica de personas susceptibles procedentes de distintos lugares de la tierra mantiene en aquel país una endemia originada por el virus del oeste del Nilo con alzas epidémicas periódicas.

FACTORES QUE CONDICIONAN LA RESPUESTA CLINICA

Los cuadros clínicos que pueden encontrarse en las infecciones humanas por virus Arbor varían desde la infección inaparente y las infecciones generales sin ningún signo de localización, que constituyen la gran mayoría de las infecciones por estos virus, hasta los cuadros más caracterizados y graves producidos por algunos de ellos.

Estas diferencias, todavía no bien averiguadas, obedecen a factores del virus, por una parte, y por otra, a factores del huésped.

FACTORES DEL VIRUS

- a) TROPISMO. Los virus Arbor muestran un tropismo marcado hacia el sistema nervioso central o hacia las vísceras, dando lugar en los casos extremo a cuadros de meningo-encefalitis o a hepatopatías perfectamente caracterizadas. En las formas intermedias, que, como se ha

dicho, constituyen la mayoría, no existen estudios histopatológicos debido a que no llegan a producir la muerte, pero cuando se han estudiado con más acuciosidad, se demuestra el ataque a una u otra de estas estructuras. Webb y Lakshmana Rao,²⁸ en estudios sobre la Enfermedad de los Bosques de Kyasanur, han demostrado la existencia de signos electroencefalográficos de ataque al sistema nervioso central aun en aquellos enfermos que no tenían signos clínicos.

En cuanto a la mayor parte de las infecciones que cursan con signos puramente sistémicos, la comprobación constante durante la convalecencia de un estado de debilidad que persiste más o menos tiempo, puede ser atribuido a lesiones reversibles, probablemente inflamatorias, del cuerpo estriado;¹³ además de que, cuando se han buscado, casi siempre se han encontrado también anomalías en los trazos electroencefalográficos y otros signos de ataque al sistema nervioso central. Otro tanto puede afirmarse de los signos de ataque a las estructuras viscerales, ya que Causey y col.,⁸ Kokernot y col.,³⁸ Anderson y col.¹ y MacNamara¹⁹ encuentran estados de ictericia o de subictericia en infecciones por virus Germiston. Mayaro, Zika, etc.

- b) VIRULENCIA. Burnet^{5, 6} ha logrado hacer virulenta para el pulmón de ratón una cepa de influenza que antes carecía de ella, mediante pases sucesivos en embrión de pollo.
- c) RECOMBINACION. Las investigaciones iniciadas por Burnet⁶ y continuadas por otros investigadores, en relación con la recombinación, han demostrado que dos cepas antigénicamente relacionadas, pero con características ("marcas") distintas, pueden dar lugar, por "cruzamiento", a una progenie que presenta las características ("marcas") de las dos cepas que la originaron.
- d) MUTACIONES Y TRANSFORMACIONES. Con alguna frecuencia han podido comprobarse mutaciones espontáneas de algunas cepas de virus (influenza, etc.). Esto, unido a los trabajos de Berry y Dedrick,⁴ han inducido a Shope a expresar la opinión de que pueden ocurrir transformaciones de los virus en condicio-

nes naturales, lo que, de comprobarse, haría surgir muchas posibilidades en relación con la patogénesis y la epidemiología de las enfermedades por virus.

FACTORES DEL HUESPED

- a) RACIALES. Se ha hablado, por algunos autores, de factores raciales, especialmente por lo que toca a los cuadros clínicos producidos por la fiebre amarilla africana, más benignos en comparación con la americana; pero esta suposición ha caído por tierra ante las epidemias graves que se han comprobado en aquel Continente en los últimos años.
- b) EDAD. Por lo que se refiere a la edad, se creyó hace tiempo que el individuo adulto es menos susceptible y que los cuadros más graves se presentan en los niños; pero actualmente se sabe que no hay diferencias significativas y que los niños pueden ser afectados en la misma forma que el adulto.
- c) ENDOCRINOS. Se cree que ciertos factores endócrinos, como la pubertad, el embarazo, etc., pueden crear alguna resistencia en algunos casos y cierta susceptibilidad en otros, pero esto no se ha demostrado.
- d) INMUNITARIOS. El factor inmunidad, sobre todo hacia otros miembros del mismo grupo antigénico, sí parece influir en la respuesta a la infección. Por otra parte, experimentalmente, se ha demostrado que la infección de una célula por un virus dado determina un estado de resistencia (interferencia) a la infección por otros virus, lo que en la práctica puede tener importancia desde el punto de vista clínico, ahora que se sabe que algunos órganos albergan una población viral en condiciones normales.
- e) NUTRICIONALES. Otro factor que posiblemente influya en la respuesta del organismo a la invasión por un virus de este grupo es el de la desnutrición, pues Rhodes²³ menciona experiencias que demuestran que un animal con deficiencias en algunos elementos nutritivos, es relativamente menos susceptible a ciertos virus que los animales normales.

RASGOS CLINICOS GENERALES

Desde luego, hay que poner en relieve que no existe ningún cuadro clínico característico de las infecciones producidas por los virus Arbor. Las infecciones sistémicas, que en alguna época se describieron como cuadros semejantes a la influenza o al dengue, por presentar alguno de los elementos clínicos de estas enfermedades, como tos o exantema, etc., en la actualidad se describen con sus elementos más sobresalientes para evitar confusiones en los casos frecuentes en que se mezclan elementos de uno y otro cuadro. Las encefalitis y meningo-encefalitis, lo mismo que los cuadros clínicos de la fiebre amarilla y de otros virus Arbor que atacan a la glándula hepática, presentan cuadros semejantes a los producidos por otros agentes. Por los hechos anteriores, en el diagnóstico de estos padecimientos deben tomarse muy en cuenta los datos epidemiológicos, además de los clínicos. En todo caso, la comprobación plena se hará por el aislamiento del virus causal, por la demostración de un alza significativa de los anticuerpos específicos en el suero del paciente durante la convalecencia o por ambos procedimientos.

Un hecho digno de mencionarse es que muchos de estos virus producen infecciones humanas que siguen un curso difásico: una primera fase en la que sólo se encuentran signos de infección sistémica, seguida de un período de remisión, después del cual se instala la segunda fase, en la que aparecen los signos más graves del ataque al sistema nervioso central o a las estructuras viscerales.

PERIODO DE INCUBACION

Es variable para cada virus y aun para el mismo, debido seguramente a condiciones de cantidad distinta de inóculo inyectado, resistencia del huésped y condiciones ecológicas generales. Los virus que presentan un período de incubación relativamente corto, son: el dengue, en el cual a veces no llega a dos días; la fiebre pappataci; la fiebre amarilla; la enfermedad de los bosques de Kyasanur; la fiebre de garrapatas de Colorado, etc. En general, es de una a dos semanas.

SUSCEPTIBILIDAD

Es general, y las diferencias que se observan

en los grupos de edad y sexo de las personas atacadas, sólo obedecen a razones de mayor exposición o de ataques previos que han dejado inmunidad duradera, lo que se considera característica general del grupo.

También parece ser frecuente en el grupo el producir una leucopenia pasajera, seguida de una leucocitosis de grado variable que, en la encefalitis, puede alcanzar cifras muy elevadas.

DESCRIPCION DE LOS CUADROS CLINICOS

Por considerarla más ilustrativa, escogemos la clasificación de Work³³ para la descripción de los cuadros clínicos.

Este autor agrupa los virus Arbor en dos categorías, según que produzcan signos de infección general o de localización en determinados órganos, como sigue:

1. SIGNOS Y SINTOMAS SISTEMICOS:

- a) Fiebre con malestar, cefalea y dolores de distribución general. Mayaro, Uruma, Wesselsbron, Zika y todos los integrantes del Grupo C, Bunyamwera, Guaroa, Ilesha, Germiston, Guamá y Catú, Oropouche, Bwamba, Phlebotomus cepas napolitana y siciliana y Fiebre de Garrapatas de Colorado.
- b) Fiebre con malestar, cefalea, dolores articulares y exantema: Chikungunya y O'nyong-nyong.
- c) Fiebre con cefalea, dolores generalizados y localizados, exantema y linfadenopatía: Dengue tipos 1 y 2 y fiebre del oeste del Nilo.
- d) Fiebre con cefalea, dolores generalizados y localizados, postración y tendencia hemorrágica: las cepas BAH-306 y TH-35 aisladas en Tailandia, Dengue tipos 3 y 4, enfermedad de los bosques Kyasanur y las fiebres hemorrágicas de Omsk, Crimea y Argentina.

2. ENFERMEDADES FEBRILES AGUDAS CON ATAQUE ESPECIFICO A DETERMINADOS ORGANOS:

- a) Encefalitis: encefalitis equina del este, encefalitis equina del oeste, encefalitis equina

de Venezuela, encefalitis Japonesa B, encefalitis del Valle del Murray, encefalitis de San Luis, Ilhéus, Powassan, Bunyamwera, encefalitis rusa de la primavera y verano, encefalitis de California.

- b) Meningo-encefalitis: Meningo-encefalitis difásica rusa y de Europa Central, louping-ill.
- c) Hepatitis, nefritis y toxemia: Fiebre amarilla y Fiebre del Valle del Rift, Zika. Otros virus, como Quarantfil, Spondweni, Sindbis, Middleburg, etc., o no se ha caracterizado el cuadro clínico o no se han aislado en el hombre.

SECUELAS

Durante mucho tiempo se admitió que las secuelas de las encefalitis por virus Arbor son raras, a diferencia de la encefalitis epidémica de von Economo.

Estas se observan con más frecuencia en las encefalitis equinas del este y del oeste, en la de San Luis, y al parecer, son más serias en la Japonesa B. Varían desde la inestabilidad emocional hasta variados tipos de parálisis y deterioración mental. El parkinsonismo y la marcha cerebelosa son muy raros, al igual que las parálisis oculares.

Recientemente, Finley²¹ ha dado a conocer sus observaciones sobre casos de encefalitis equinas del oeste y de San Luis, seguidas durante 7 años, de las que deduce:

1. Las convulsiones solamente se encuentran como secuela en estos dos tipos de encefalitis cuando éstas se han presentado durante la fase aguda de la infección.
2. Cuando el ataque cerebral ha tenido lugar durante la infancia, las potencialidades de maduración de las porciones de cerebro que aún no funcionan se ven afectadas y aun cuando hay una recuperación clínica completa, algunos meses o años más tarde desarrollan trastornos intelectuales y de conducta en la época en que normalmente aparecen estas funciones.

PROFILAXIS

La prevención de las infecciones producidas por virus Arbor requiere la ruptura de la cadena

de transmisión en que está implicado el hombre. Ello supone el control de los reservorios naturales, o de los vectores que forman parte del ciclo básico, lo que desgraciadamente no es posible en todos los casos, debido a que aún hay muchas lagunas en el conocimiento de la historia natural de estos padecimientos.

Cuando el vector más importante está perfectamente definido y sus costumbres son bien conocidas, se puede lograr la protección de los centros de población mediante la destrucción de criaderos o el uso de insecticidas de acción residual. Este último recurso, ampliamente usado en algunos países, se ha visto limitado por la rapidez con que los artrópodos desarrollan resistencia a los insecticidas cuando repetidamente se ven expuestos a él.

Se han preparado vacunas contra la mayor parte de los virus Arbor productores de encefalitis, así como contra la fiebre amarilla. Esta última vacuna, preparada a partir de la cepa 17-D o de la cepa francesa, ha dado excelentes resultados.

Las vacunas contra los virus de las encefalitis, preparadas en embrión de pollo o en cerebro de ratón y atenuadas con formol no se han usado en gran escala en el hombre, debido a que en general producen reacciones excesivas, y la última, incluso encefalitis alérgicas. Sin embargo, Sabin ha usado estos dos tipos de vacuna contra la encefalitis japonesa B en las tropas americanas asignadas a Japón, sin haber observado ningún accidente de esta clase. También en Rusia se ha usado ampliamente una vacuna formolizada en cerebro de ratón contra el virus de la encefalitis rusa de la primavera y verano, que ha probado su eficacia, pero que ha dado lugar a accidentes que han obligado a sustituirla por otra, preparada en embrión de pollo.

El uso de estas vacunas en el hombre ha quedado limitado a las personas sujetas a un riesgo mayor: personal de laboratorio, etc.

La inmunización pasiva mediante sueros específicos tiene sus indicaciones en personas sospechosas de haber sido infectadas.

TRATAMIENTO

Las infecciones por virus, con excepción del grupo basofílico psitacosis-linfogranuloma venéreo,

no responden a la administración de sulfadrogas, penicilina, ni a los nuevos antibióticos de amplio espectro.

Este hecho está asociado a la forma de multiplicación de los virus, que depende en absoluto de la célula huésped parasitada, y no hay ningún proceso metabólico que pueda ser bloqueado por la droga.

Otros muchos compuestos químicos y biológicos experimentados en el laboratorio no han dado ningún indicio alentador de que puedan ser útiles en el tratamiento de estas infecciones.

El uso del suero inmune específico, administrado por vía parenteral se ha encontrado útil como preventivo, pero usado para el tratamiento de los casos ya establecidos no ha dado resultados satisfactorios, por lo que ha sido abandonado. Esta falta de efectividad se debe a que, cuando aparecen los primeros signos de enfermedad, ya el virus se ha establecido en el interior de las células donde los anticuerpos específicos no ejercen ninguna acción.

Por tanto, el tratamiento de estas infecciones sigue siendo puramente sintomático y en los casos graves son esenciales las buenas técnicas de enfermería.

RESUMEN

Se señala la importancia creciente para la salud pública de las infecciones humanas por virus Arbor, las investigaciones que han conducido al descubrimiento de nuevos miembros de este grupo y los poquísimos estudios que se han llevado a cabo en nuestro país, indicadores de que el problema existe, pero cuya magnitud nos es desconocida. A este propósito, se indica que la Secretaría de Salubridad y Asistencia, por medio del Instituto Nacional de Virología, ha iniciado en algunas zonas del país, a partir de agosto del año próximo pasado, un programa de investigación sobre virus Arbor que se irá extendiendo progresivamente hasta abarcar a todo el país.

Se indican las formas de transmisión, los factores que condicionan la respuesta clínica, así como los cuadros clínicos que pueden encontrarse.

Finalmente, se señalan las líneas generales de la profilaxis y del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. ANDERSON, C. R., DOWNS, W. G., WATTLE, G. H., AHIN, N. W. y REESE, A. A., 1957. *Mayaro virus: a new human disease agent. II. Isolation from blood of patients in Trinidad*, B. W. I. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 6:1012-1016.
2. ANDERSON, C. R., SPENCE, L., DOWNS, W. G. y AITKEN, T. H. G., 1961. *Oropouche virus: a new human disease agent from Trinidad, West Indies*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 10:574-578.
3. BERNKOPF, H., LEVINE, S. y NERSON, R., 1953. *Isolation of West Nile virus in Israel*. J. Infect. Dis. 93: 207-218.
4. BERRY, G. P. y DEDRICK, H. M., 1936. *A method for changing the virus of rabbit fibroma (Shope) into that of infectiones myxomatosis (Sanarelli)*. J. Bact. 31:50
5. BURNET, F. M., 1950. *The general pathology of virus infections*. Lancet. 1:1059.
6. BURNET, F. M., 1954. *Virulence in animal viruses*. Lancet. 2:559.
7. CAMPILLO SÁINZ, C. *Comunicación personal*.
8. CAUSEY, O. R. y MAROJA, O. M., 1957. *Mayaro virus: a new human disease agent. III. Investigation of an epidemic of acute illness on the river Guamá in Pará, Brazil, and isolation of Mayaro virus as causative agent*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 6:1017-1023.
9. CAUSEY, O. R., CAUSEY, C. E., MAROJA, O. M. y MACEDO, D. G., 1961. *The isolation of arthropod-borne viruses, including members of two hitherto undescribed serological groups in the Amazon region of Brazil*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 10:227-249.
10. CLARKE, D. H., 1961. *Two nonfatal human infections with the virus of eastern encephalitis*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 10:67-70.
11. FINLEY, K. H., 1960. *Central nervous system involvement by virus*. Int. J. Neur. 1/3:256-269.
12. GOLDBLUM, N., STERK, V. V. y PADERSKI, B., 1954. *West Nile fever. The clinical features of the disease and the isolation of West Nile virus from the blood of nine human cases*. Am. J. Hyg. 59:89-103.
13. GRINKER, R. R., 1943. *Neurology*. 3ª Ed. Charles C. Thomas, Springfield-Baltimore.
14. HEYMANN, C. S., KOKERNOT, R. H. y DE MEILLON, B., 1958. *Wesselsbron virus infections in man*: South Afr. Med. J. 32:543-545.
15. JOHNSON, H. N., 1960. *Comunicado de resultados sobre material recogido en trabajos de campo*. Bol. Epidemiol. 24:101.
16. KOKERNOT, R. H., SMITHEBURN, R. C., DE MEILLON, B. y PATERSON, H. E., 1958. *Isolation of Bunyamwera virus from a naturally infected human being and further isolation from Aedes (Banksinella) circumluteolus*. Theo. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 7:579-584.
17. KOKERNOT, R. H. y MC INTOSH, B. M., 1959. *Isolation of West Nile virus from a naturally infected human being and from a bird Sylvietta rufescens (Vieillot)*. South Afr. Med. J. 33:987-989.
18. KOKERNOT, R. H., SMITHEBURN, K. C., PATERSON, H. E. y MC INTOSH, B. M., 1960. *Isolation of Germiston virus, a hitherto unknown agent from culicine mosquitoes, and a report of infection in two laboratory workers*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 9:62-69.
19. MAC NAMARA, F. N., 1954. *Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic, of jaundice in Nigeria*. Trans. Roy. Trop. Med. & Hyg. 48:139-145.
20. MÉNDEZ MARTÍNEZ, O. y BELTRÁN ARREOLA, S., 1950. *Estudio epidemiológico de un brote epidémico de encefalitis registrado en el rancho "Las Piedras" del*

- Mpio. de Tapalpa, Jal. durante los meses de Nov. y Dic. de 1949. Bol. Epidemiol. 14:43-48.
21. MILES, J. A. R., 1960. *Epidemiology of the arthropod-borne encephalitis*. Bull. Wld. Hlth. Org. 22:339-371.
 22. PAREDES, M. F., 1958. *El problema de las encefalitis en nuestro medio*. Bol. Epid. 22:85-87.
 23. RHODES, A. J. y VAN ROOYEN, C. E., 1958. *Textbook of Virology*. 3ª Ed. the Williams & Wilkins Co. Baltimore.
 24. RIVERS, T. M., HORSFALL, F. L., 1959. *Viral and Rickettsial Infections of Man*. 3ª Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia-Montreal.
 25. SHOPE, R. E., CAUSEY, C. E. y CAUSEY, O. R., 1961. *Itaqui virus, a new member of arthropod-borne group C*. Am. J. Trop. Med. & Hyg. 10:264-265.
 26. SMITHBURN, K. C., PATERSON, H. E., HEYMANN, C. S. y WINTER, P. A. D., 1959. *An agent related to Uganda S virus from man and mosquitoes in South Africa*. South Afr. Med. J. 33:959-962.
 27. TÉLLEZ GIRÓN, A. Mencionado por Paredes, M., *op. cit.*
 28. WEBB, H. E. y LAKSHMANA RAO, R., 1961. *Kyasanur Forest Disease: a general clinical study in which some cases with neurological complications were observed*. Trans. Roy. Soc. Trop. Med. & Hyg. 55:284-298.
 29. WORK, T. H. y TRAPIDO, H., 1957. *Summary of preliminary report of investigations of the Virus Research Centre on an epidemic disease affecting forest villagers and wild monkeys of Shimoga District, Mysore*. Indian J. Med. Sci. 11:340-341.
 30. WORK, T. H., TRAPIDO, H., NARASIMHA MURTHY, D. P., LAXMAN RAO, R., BHATT, P. N. y KULKARNI, K. G., 1957. *Kyasanur Forest Disease. III: A preliminary report on the nature of the infection and clinical manifestations in human beings*. Indian J. Med. Sci. 11: 619-645.
 31. WORK, T. H., 1958. *Russian spring-summer virus in India*. Progr. Med. Virol. 1:248-277. (S. Karger-Basel/New York).
 32. WORK, T. H., RODRÍGUEZ, F. R. y BHATT, P. N., 1959. *Virological epidemiology of the 1958 epidemic of Kyasanur forest disease*. Am. J. Pub. Health. 49:869-874.
 33. WORK, T. H., 1961. *The expanding role of arthropod-borne viruses in tropical medicine*. Reprinted from Industry and Tropical Health, Harvard School of Public Health, 55 Shattuck Street, Boston, Mass.