

Dr. GREGORIO DELGADO GARCÍA

Fiebre amarilla: breve actualización del tema y evolución histórica de su conocimiento [1976]*

INTRODUCCIÓN

Nunca agradeceré bastante al profesor *Federico Sotolongo Guerra* la deferencia que ha tenido hacia mi persona al incluirme entre los disertantes de este curso, del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", sobre enfermedades endémicas en Angola, por tantos motivos importantes.

He creído que, dada la calidad de los participantes, más que preparar y brindar una clase sobre fiebre amarilla, enfermedad sobre la que no tengo experiencia personal alguna, ya que no existe en nuestro país desde principios del siglo XX, debía traerles una revisión actualizada del tema, que aún expuesta con brevedad no debía dejar de ser lo más completa posible.

Y como pienso, también, que el motivo de mi elección a ofrecerles esta conferencia no es solo por mi condición de médico microbiólogo, sino por mis estudios históricos sobre la enfermedad en Cuba y los prohombres de nuestra medicina, que en el pasado, hicieron posible su erradicación de las zonas urbanas del planeta, he incluido al final un breve estudio sobre la evolución histórica de su conocimiento.

Sinonimia

La fiebre amarilla ha sido conocida a través del tiempo por diferentes nombres. Los indios mexicanos la llamaban Cocoliztli, los caribes Poulicantina y los mayas Xekik. *Juan Ferreyra da Rosa* que estudió la epidemia de Pernambuco en 1694 le dio por primera vez el nombre de fiebre amarilla, aunque el eminente historiador médico *Fieldin H. Garrison* afirma que lo fue *Griffith Hughes* en 1750 en su libro "Natural History of Barbados". Entre los españoles se vulgarizó con el nombre de vómito negro. Otras denominaciones lo han sido: pestilencia, vómito prieto, fiebre pútrida, golpe de barra, fiebre inflamatoria, modorra pestilencial, tifus icteroides, peste biliosa. Fred L. Soper para diferenciar la forma urbana de la selvática, llamó a esta última fiebre amarilla de la jungla y se le ha conocido también por fiebre amarilla selvática y fiebre amarilla silvestre.

Concepto y distribución geográfica

La fiebre amarilla es una enfermedad viral aguda, febril, frecuentemente maligna, que se caracteriza en los casos graves por ictericia, albuminuria y hemorragia, transmitida en su forma urbana por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y en su forma selvática por otras especies del *Aedes* y otros géneros de mosquitos.

Las zonas geográficas endémicas actuales lo son en América: el Golfo de México, algunas Antillas, Guatemala, Belice, Panamá, Colombia, Venezuela, Guyana, Guayana Francesa, Suriname, Brasil, Ecuador, Perú, Bolivia y parte del norte de Argentina. En África: Angola, Benin, Bostwana, Burundi, Camerún, Costa de Marfil, Chad, Etiopía, Gambia, Ghana, Guinea Ecuatorial, Kenya, Liberia, Malawi, Malí, Níger, Nigeria, República Centroafricana, Ruanda, Sao Tomé y Príncipe, Senegal, Sierra Leona, Somalia, Sudán, Togo, Tanzania, Uganda, Zaire y Zambia. No hay pruebas de que alguna vez haya existido fiebre amarilla en Asia.

Agentes etiológicos e intermediarios

El virus de la fiebre amarilla pertenece al grupo de los Arbovirus o virus transmitidos por artrópodos (Arbo=arthropod borne), y dentro de ellos, por sus relaciones antigénicas, se le incluye en el subgrupo B junto con los del dengue, encefalitis japonesa y de San Luis, los de las encefalitis transmitidas por garrapatas y otros. La estructura íntima de su virión no es aún bien conocida.

Es un virus de tamaño pequeño, al que se atribuye, determinado por métodos de filtración, un diámetro de 17 a 27 μm , por método de centrifugación de 29 a 31 μm y de 25 a 27 μm en preparaciones obtenidas con el microscopio electrónico, aunque se han descrito partículas hasta de 40 μm . Contiene ARN y se acepta que su cápsida posee simetría icosaédrica. Su replicación ocurre en el citoplasma. Es sensible al calor y se inactiva por el calentamiento durante 10 minutos a 60° C, si bien en estado desecado es mucho más termorresistente. Resiste a la putrefacción y ha sido aislado de cadáveres de monos en avanzado estado de descomposición. Se conserva bien liofilizado y mantenido en una solución de glicerina al 50 %.

Para su aislamiento se recurre a la inoculación intracerebral al ratón. Las cepas aisladas recientemente poseen propiedades viscerotropas y neurotropas, con acentuado predominio de las primeras en la infección espontánea humana o en la infección experimental del mono. Las cepas adaptadas al cerebro del ratón se han podido cultivar en cultivos celulares procedentes de embriones de pollo y de ratón y algunos en la membrana coriolantoidea del embrión de pollo o por inyección directa al embrión. *Hallauer* en 1958 ha logrado la proliferación de dos cepas en cultivos de células Hela, con manifiestos efectos citopatógenos.

Aunque se describen diferencias antigénicas entre algunas cepas, no se han llegado a establecer grupos o tipos serológicos diferentes. Se han señalado pequeñas desigualdades entre las cepas africanas y las sudamericanas y entre la cepa 17 D (atenuada) y la Asibi (virulenta) de la que deriva. El virus de la fiebre amarilla presenta reacciones de grupo con los otros Arbovirus B, en especial con los virus Zika y Uganda S.

Espontáneamente solo es patógeno para el hombre y algunas especies de monos sudamericanos y africanos. Experimentalmente la enfermedad se ha podido transmitir, o el virus se ha podido adaptar a diversas especies de monos, al ratón, cobayo, erizo, etc.

La fiebre amarilla urbana es transmitida de persona a persona por el mosquito *Aedes aegypti* (*Aedes*=enemigo; *aegypti* = Egipto; aunque bien debiera llamarse *Aedes mundi* =enemigo del Mundo). También ha recibido los nombres de: *Culex*

fasciatus, *Culex colapsus*, *Staegomyia fasciatus*, *Staegomyia fasciata* y *Aedes argenteus*.

Varias docenas de especies de tres géneros: *Aedes*, *Anopheles* y *Haemagogus*, son capaces de transmitir la fiebre amarilla selvática. En América del Sur, el reservorio de la infección es mantenido entre algunas especies de monos del género *Alouatta* (titíes y zaraguatos) y a través de los mosquitos de los géneros *Haemagogus* (*Haemagogus spegazzini*) y *Aedes* (*Aedes leucocelanus*). En África los reservorios de la infección incluyen a ciertos monos de los géneros *Cercopithecus* y *Colobus*, con los mosquitos *Aedes simpsoni* y *Aedes africanus* actuando como vectores.

Los mosquitos en general pasan durante su vida por cuatro estadios diferentes: huevo, larva, pupa y adulto. El *Aedes aegypti* es esencialmente doméstico desde el huevo hasta el adulto, aunque en el África muestra considerables variaciones en su ecología. Mientras en unas regiones es exclusiva o casi exclusivamente doméstico, en otras vive muy lejos de toda habitación; mientras en unas comarcas es zoofílico, en otras, pica con preferencia al hombre.

Los *Aedes aegypti* ponen sus huevos, pequeños y negros, aislados generalmente por encima del borde del agua, pues deben pasar cierto tiempo en seco y a espera de la llegada del agua. Los huevos resisten varios meses en seco: es la llamada resistencia ovular. Esta característica biológica permite comprender la aparición de larvas y adultos en localidades aisladas, después de haber llegado una familia portando entre sus enseres familiares barriles o tinajas sin agua. Este mecanismo de diseminación ha sido importante en los siglos anteriores, con la navegación a vela, en que los barcos debían llevar agua para las necesidades de la tripulación.

Las larvas presentan un sifón respiratorio corto negro, color este que lo hace contrastar con el cuerpo blanquecino. Sus movimientos son muy característicos, pudiendo identificarse a primera vista por ellos: huyen de la luz y se sumergen "culebreando" en el agua. Pueden permanecer mucho tiempo en el fondo de ella, respirando por sus folículos branquiales. Las pupas tienen también un sifón respiratorio corto. Los adultos cuando están recién salidos de la pupa son negros con dibujos plateados en el tórax y patas. En el mesonotum, estos presentan dos líneas longitudinales centrales y paralelas y dos externas, laterales, que hacia delante se encurvan hacia dentro y hacia atrás presentan una ligera concavidad hacia fuera; las cuatro líneas están formadas por escamas plateadas. Esta figura suele llamarse de "lira" por su semejanza con este antiguo instrumento musical. Las patas posteriores presentan anillos blancos.

[Fig. 13. Dr. Carlos J. Finlay Barrés \(1833-1915\).](#)

Los 3 primeros estadios son acuáticos y el último aéreo. Las hembras son hematófagas y pican por primera vez en el día, pero después lo hacen al atardecer o en la noche. Su ataque es muy silencioso, buscando los pies, tobillos o cuello; no es doloroso en el momento de picar y pueden emplear en ello de 1 a 5 min. Hay personas que presentan poco después una ligera inflamación con prurito muy característico. Su período de vida adulta puede variar, en el macho en libertad 1 mes y en la hembra 2 meses, mientras que en cautividad protegidos y bien alimentados ese tiempo suele ser mayor.

El *Haemagogus spegazzini* es un mosquito silvestre, que vive generalmente en el dosel arbóreo de las selvas americanas y cuyos criaderos preferidos son huecos de árboles situados a 3, 4 o más metros sobre el nivel del suelo.

Su máxima actividad es durante las horas de sol (de 10 a 18 horas), y principalmente en las de mayor iluminación solar. Cuando es molestado en su refugio natural, por ejemplo al derribarse árboles, ataca al leñador o hachero.

En los *Aedes leucocelanus*, las larvas se crían en huecos de árboles. Los adultos son selvícolas y diurnos, atacando fácilmente al hombre.

Los adultos de *Aedes simpsoni* y *africanus* son eminentemente selvícolas.

Epidemiología

Existen 2 formas de fiebre amarilla epidemiológicamente consideradas, una la urbana y otra la selvática. La forma urbana está dada por el ciclo infeccioso hombre- *Aedes aegypti*- hombre, en el cual el reservorio es el hombre y el transmisor el mosquito *Aedes aegypti*. La hembra de este mosquito que es hematófaga, como dejamos expuesto en el acápite anterior, adquiere el virus al picar a los pacientes en los primeros días de la enfermedad o más exactamente en el período virémico, que dura de 4 a 5 días. Una vez ingerida por el mosquito la sangre que contiene el virus, ha de transcurrir un período de 14 a 15 días para que su picadura sea infectante, período que se conoce con el nombre de incubación extrínseca. Según *Watson Sellards* este plazo de incubación está determinado por requerir una multiplicación del virus subsiguiente a la diseminación del mismo que sigue inmediatamente a su ingestión por el mosquito y según *Davis, Frobisher y Lloyd* representa el tiempo necesario para la migración del virus desde el tubo digestivo a las glándulas salivales. Una vez adquirida la capacidad infectante el mosquito la conservará ya durante toda su vida, pero no transmite esta propiedad a su descendencia.

El se encuentra en los bosques tropicales lluviosos del África, sin embargo en el hemisferio occidental es esencialmente doméstico y se le haya en la vecindad de los lugares habitados por el hombre, reproduciéndose en las acumulaciones de aguas contenidas en recipientes artificiales como barriles o tinajas de madera o barro generalmente mal tapados, cajas de descargas de inodoros que no se utilizan, latas de conserva vacías, botellas o frascos de vidrio, llantas de goma, etc. que abandonados en los patios de las casas y solares yermos contienen agua de lluvia y son criaderos inmejorables de larvas. Esta característica de acompañar al hombre en su establecimiento, en cualquier sitio, hace su erradicación tarea particularmente difícil.

La forma selvática de la fiebre amarilla es primariamente una enfermedad de los monos y quizás de algunos otros animales del bosque. La infección en los animales puede ser severa o inaparente como en el hombre. Está dada por el ciclo infeccioso mono- mosquito- mono, con la posibilidad de una transmisión intercalando al hombre. Quizás los marsupiales desempeñan también algún papel en el mismo. En el acápite anterior se nombraron los reservorios y los transmisores de la fiebre amarilla selvática.

Durante las épocas de seca el virus se mantiene vivo en los mosquitos por el tiempo que dura la vida de estos, los cuales habitan en la parte superior de ciertos árboles selváticos, en donde el agua se acumula. Fue en Sudamérica donde primero se estudiaron con detalles estos dos ciclos.

La fiebre amarilla urbana, que se da en forma de epidemias en las ciudades por los hábitos domésticos del *Aedes aegypti*. En estas epidemias son afectados por igual o con ligeras diferencias niños y adultos, no existiendo grandes divergencias ligadas al sexo o profesión. Aunque han ocurrido epidemias severas entre personas de la

raza negra, la enfermedad generalmente es más benigna en ellos que en individuos de otras razas. Las epidemias no siempre son urbanas, las hay rurales como la sufrida en 1940 en las montañas de Nubia en Sudán, África.

En la fiebre amarilla selvática los afectados son principalmente adultos varones que por su profesión han de permanecer en el interior de la selva, por esta razón no suelen darse grandes epidemias de la misma y el proceso se presenta más bien en forma endémica. La fiebre amarilla selvática puede también ocurrir cuando un mono infectado visita una habitación humana y es picado por *Aedes aegypti*, el que a su vez transmite el virus al hombre.

Las heces de los mosquitos son infecciosas, pudiendo producirse el contagio al inhalarlas o al depositarse en las mucosas conjuntival o bucal del hombre. Las vísceras de los animales inoculados (mono, ratón, cobayo), al revés de las de los hombres fallecidos de esta enfermedad son infectantes, habiéndose contagiado numerosos investigadores entre ellos el famoso profesor japonés doctor *S. Hideyo Noguchi* (1876- 1928). El contagio directo interhumano no existe.

Patogenia y patología

Los conocimientos que existen sobre la patogenia de la enfermedad se basan en trabajos sobre infecciones experimentales en monos. El virus entra a través de la piel y se disemina después a los ganglios linfáticos regionales en donde se multiplica. De los ganglios linfáticos entra en la sangre circulante para localizarse después en hígado, bazo, riñón, médula ósea y ganglios linfáticos de otras zonas. Incluso cuando el virus ha desaparecido ya en la sangre, puede aún estar presente durante días en los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea.

Con cepas muy virulentas (Asibi), el virus alcanza su mayor concentración en el hígado. Si se trabaja con una cepa atenuada (17 D), el virus se encuentra solamente en el bazo, los ganglios linfáticos y la médula ósea.

Las lesiones en la fiebre amarilla se deben a la localización y propagación del virus en un órgano particular. La muerte es consecuencia de la severa necrosis producida por estas lesiones en el hígado y en el riñón, los que se encuentran muy degenerados, tumefactos y adiposos. El estudio de la histología patológica es sumamente demostrativo.

En el hígado se aprecia una necrosis especial, en parcelas o como un moteado independiente, que solo afecta a segmentos de los lobulillos. Por eso no se desintegra del todo la estructura trabecular. Las células hepáticas se tornan acidófilas, mostrando en su núcleo inclusiones oxicromáticas (acidófilas), que se consideran como corpúsculos reactivos a la influencia del virus. Se describen también células necróticas, hialinas que constituyen los denominados cuerpos hialinos o de Councilman. En el riñón hay, además, degeneración toxicoadiposa de los epitelios tubulares (hepatonefrosis) con algunos cilindros calcáreos. En el corazón, degeneraciones turbia y adiposa. El pulmón muestra focos hemorrágicos lo mismo que la mucosa gastroentérica y esta más frecuentemente en el extremo pilórico del estómago. Las hemorragias internas que producen el vómito negro, dependen de capilaritis tóxicas y degenerativas. La encefalomiелitis murina experimental y la humana vacunal son granulomatosas perivasculares, con proliferación neuroglial y reacción desmielinizante. Pueden también presentarse cuerpos de inclusión acidófilos intranucleares en las células nerviosas y gliales del cerebro.

Formas clínicas

La gravedad de la enfermedad varía desde el ataque benigno casi asintomático o completamente inadvertido, hasta el extraordinariamente grave y rápidamente mortal. Su descripción se facilita dividiendo el proceso en los tres tipos siguientes: abortivo, incompleto y clásico.

1º Abortivo.

- Consiste en una sensación de malestar con intensa cefalalgia que dura quizás 24 horas y que puede tomarse erróneamente por influenza, dengue u otra breve enfermedad febril. Suele aceptarse como cefalalgia y recordarse como un simple incidente. En tales casos, el pulso suele ser lento durante varios días después del ataque y puede haber indicios de albúmina en la orina.

2º Incompleto.

- Hay comienzo súbito y relativamente grave con fiebre que puede llegar a 38,5°. Se producen intensos dolores, a menudo vómitos, pero sin que se presenten síntomas más graves como ictericia y hemorragias. La temperatura suele descender como al tercer día y no vuelve a subir. El pulso se hace muy lento y suele encontrarse mucha albúmina en la orina.

3º Clásico.

- Es el ataque descrito clásicamente de fiebre amarilla y se presenta en menos de 30 % de las personas infectadas. En él se describen:

" Período de incubación: de ordinario se considera que es de tres a seis días, las regulaciones de la cuarentena se basan en un máximo de seis días.

" Comienzo: es súbito, con intensa cefalalgia, fiebre alta y posiblemente escalofríos, pulso lleno y tenso, moderadamente rápido y dolores intensos detrás de los ojos y fotofobia; dolores por todo el cuerpo, especialmente lumbares, lengua bastante seca, en la punta saburral, pero roja en los bordes; son frecuentes los vómitos y epigastralgia con hiperestesia cutánea abdominal. Hay enrojecimiento e hinchazón de la cara; la conjuntiva está inyectada y los ojos opacos.

" Curso de la enfermedad o período de estado: esta fase "congestiva" va seguida como al tercer o cuarto día por un "período de calma" en que la temperatura desciende a lo normal o subnormal por algunas horas y el pulso se hace muy lento. Esta fase va rápidamente seguida por la fase "toxémica"; vuelve la fiebre, pero el ritmo del pulso no aumenta proporcionalmente (signo de Faget) y la presión sanguínea es baja, el electrocardiograma revela la lesión tóxica del miocardio; hay náuseas y vómito, a menudo el clásico vómito de "borra de café"; empieza a desarrollarse ictericia, esta es por lo general de tinte amarillo grisáceo, otras veces de tinte azafranado, como en la enfermedad de Weil o leptospirosis; el hígado está más o menos aumentado de volumen y es doloroso; hay anuria u oliguria rica en albúmina al principio; la diarrea es mas frecuente que el estreñimiento; los pacientes emiten olor a pescadería (Jackson) o a matadero mal ventilado (Nauck); se presentan hemorragias en las mucosas de la boca y nariz, estómago e intestino, en la vejiga, en las cavidades serosas y subcutáneamente, en especial en el escroto, la vulva y en los puntos de presión, todo el paciente sangra al final (púrpura hepatárgica). La toxemia continúa en aumento, la ictericia crece, el paciente llega al delirio y muere. Sin embargo, suele conservarse el conocimiento y

la mente despejada hasta casi el final, lo que en un enfermo que está sangrando por todas partes, contribuye considerablemente a que la situación sea en verdad trágica.

En los casos graves, la toxemia se desarrolla más rápidamente y el paciente pasa directamente de la fase congestiva a la toxémica. Sin embargo, la muerte rara vez sobreviene antes del tercer día o después del oncenno.

En resumen, el diagnóstico clínico se basa en los principales rasgos distintivos de esta enfermedad, que lo son las 3 fases: congestiva, período de calma y toxémica; la fiebre que asciende rápidamente, permanece alta durante 3 o 4 días, para hacerse subnormal hasta por 24 horas y volver a subir; el pulso que se acelera con el primer ataque febril, cae durante el período de calma y no vuelve a aumentar proporcionalmente con el ascenso secundario de temperatura (signo de Faget); la albúmina se presenta en la orina sobre todo al principio del ataque; la ictericia que se desarrolla al tercer o cuarto día progresa rápidamente y se hace muy intensa; y los vómitos comparados a borra de café.

En las formas más benignas de la enfermedad, la lentitud del pulso y la albuminuria constituyen indicaciones valiosas pero no puede establecerse un diagnóstico clínico con certeza.

Diagnostico diferencial

Debe hacerse teniendo en cuenta que las formas benignas de la enfermedad pueden confundirse con el paludismo, influenza, dengue o fiebre recurrente y las más graves, con la ictericia de cualquier enfermedad febril en que aparece este signo, como por ejemplo el paludismo de tipo "remitente bilioso", la fiebre hemoglobinúrica, la leptospirosis, la hepatitis infecciosa o la ictericia catarral. También deben tomarse muy en cuenta en el diagnóstico diferencial de la fiebre amarilla a la atrofia amarilla del hígado y al envenenamiento por tetracloruro de carbono, entidades estas en las que aparecen extensas lesiones hepáticas.

Diagnostico de laboratorio

Para el diagnóstico etiológico de la enfermedad pueden utilizarse las siguientes pruebas: del primero al quinto día de enfermedad aislamiento del virus; después del quinto día pruebas de seroprotección, fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación; *post- mortem*, examen de hígado por viscerotomía.

a) Aislamiento del virus: El animal mas sensible es el mono *Macacu rhesus*, que se inocula con suero del enfermo por vía intraperitoneal o subcutánea. El animal muere del quinto al undécimo día con un cuadro que recuerda la enfermedad humana. Con más frecuencia, por razones de economía y de comodidad se recurre a la inoculación al ratón, que se practica en ratones blancos de 21 días de nacido por vía intracerebral con suero obtenido del enfermo sospechoso; el animal presenta los signos de una encefalitis, en un período que oscila entre 8 y 28 días. Como hay otros virus que matan a los ratones, es necesario efectuar un control con un grupo de ellos protegidos por el suero anti- fiebre amarilla.

Algunas cepas del virus actúan paradójicamente cuando se aíslan por primera vez a partir de pacientes; el suero sin diluir, puede no producir enfermedad en los ratones inculados, en tanto que el mismo suero, diluido 10 o 100 veces, puede provocar encefalitis en los ratones correspondientes. Por esta razón el suero deberá ser inoculado, sin diluir, a un grupo de ellos y en diversas diluciones a otros grupos.

Si el virus se aísla, debe ser identificado mediante prueba de neutralización con antisuero específico.

b) Pruebas serológicas: Se utilizan 3 pruebas serológicas, la de seroprotección, fijación del complemento e inhibición de la hemaglutinación.

Fig. 15. Mosquito *Aedes aegypti*, agente trasmisor de la fiebre amarilla.

La prueba de seroprotección o de anticuerpos neutralizantes, que tan útil ha resultado en el estudio epidemiológico de la enfermedad, se basa en el hecho de que los individuos que han sufrido el contagio desde los primeros días, alrededor del quinto, incluso en casos severos y fatales, presentan en su suero y posiblemente durante toda su vida, anticuerpos con la capacidad de neutralizar la acción de los virus. Para su demostración se inocular una serie de ratones con mezclas que contienen una dosis de virus ciertamente mortal y diluciones progresivas del suero problema; si el suero contiene los anticuerpos protectores, el animal no enferma por que el virus queda neutralizado, mientras que en el caso contrario el animal sucumbe con el cuadro típico de la encefalitis.

Para la fijación del complemento se utiliza un antígeno obtenido a partir de cerebros de ratones inoculados con una cepa de virus conocida. Los anticuerpos son de aparición precoz, al quinto día, y desapa recen a las pocas semanas de la curación clínica del proceso. Pueden demostrarse generalmente solo en los casos graves y rara vez se encuentran después de infecciones benignas o de vacunación con la cepa atenuada 17 D viva. En las infecciones severas se les encuentra después de la aparición de los anticuerpos neutralizantes y su título disminuye más rápidamente.

Los anticuerpos que intervienen en la prueba de inhibición de la hemaglutinación aparecen aproximadamente al mismo tiempo que los fijadores del complemento, disminuyen su título más rápidamente que estos, pero persisten mucho más tiempo.

La respuesta serológica en la fiebre amarilla puede ser de 2 tipos: una de anticuerpos específicos u homólogos y otra de anticuerpos no específicos o heterólogos. En los contactos primarios con el virus, aparecen primero los anticuerpos homólogos y alcanzan títulos superiores que los de anticuerpos contra otros virus del grupo B o heterólogos, con discretas diferencias tanto a una como a otra prueba de las señaladas anteriormente. En caso de contacto secundario la producción de anticuerpos heterólogos es masiva y muy rápida, muy superior a la de los homólogos, tan grande puede ser que un diagnóstico preciso mediante la prueba de neutralización puede hacerse imposible.

c) Estudio histológico del hígado. No se han hecho biopsias en gran escala para el diagnóstico de esta enfermedad. Hasta ahora los estudios han sido principalmente de necropsia efectuados por medio del viscerótomo, instrumento con el cual es posible, incluso para quien no está avezado, separar por cortes, trozos adecuados de hígado de un cadáver. Un corte histológico del hígado con fiebre amarilla presenta un cuadro absolutamente característico, descrito en el acápite anterior, y los familiarizados con este tipo de trabajo consideran que es posible hacer un diagnóstico absolutamente seguro.

d) Otros exámenes de laboratorio: durante el período de estado de la enfermedad los análisis de sangre presentan leucopenias con cifras de leucocitos que pueden descender hasta 2000/ mm³, seudopoliglobulias por hemoconcentración y uremia cloropénica por trastornos del metabolismo hidrosalino. Prolongación del tiempo de

coagulación. Hipocalcemia con hiperpotasemia. En la orina, bilirrubina con albúmina y cilindros granulosos. El líquido cefalorraquídeo muestra aumento moderado de la albúmina, salvo en las formas con encefalitis, que presentan pleocitosis, hipertensión y gran aumento de la albúmina.

En resumen, para el diagnóstico inmediato durante la fase aguda de la enfermedad, en la mayor parte de los casos se puede confiar en la observación clínica, ayudada por exámenes de laboratorio clínico, así como en la exclusión de otras enfermedades parasitarias. Para confirmar el diagnóstico, especialmente cuando se presenta el caso en un área exenta de fiebre amarilla y se trata de instituir medidas preventivas, deben extraerse 15 mL de sangre por lo menos, en cuanto se sospecha la enfermedad, en el décimo día y otra vez en el día vigésimo primero para llevar a cabo la prueba de seroprotección del ratón; si el paciente muere, debe tomarse otra muestra mas de sangre y un trozo de sustancia hepática para examen de los cortes, conservándola con un compuesto adecuado, por ejemplo formalina. Las muestras de sangre y las histológicas deben enviarse a un laboratorio central de referencia, internacionalmente autorizado, donde se realicen trabajos sobre fiebre amarilla.

Pronóstico

Es difícil precisar la letalidad de la fiebre amarilla, pues, como ya dijimos, junto a los casos graves se dan, en número considerable, casos leves que escapan al conocimiento del médico. Cuando la enfermedad evoluciona con gran ictericia y se presentan "vómitos negros", la letalidad es muy alta y puede calcularse entre 60 y 70 %, según *Nauck*. Referida a la totalidad de los casos *Arnolt Theiler* opina que no es superior al 5 %. La oliguria precoz, con gran albuminuria y presencia de tirosina en la orina, son los signos mas fieles de la proximidad de la hepatalgia. *Anatole M. Chauffard* ha consignado que la observación de la diuresis nos da el índice de las hepatalgias. Así mismo, los casos con hemorragias digestivas son fatales, también lo son los leucopénicos y con graves alteraciones electrocardiográficas. En cambio, son benignos los casi anictéricos, cuyo pulso no se altera. La muerte se produce en 3 a 5 días. En personas de la raza negra se acepta que la fiebre amarilla presenta menor letalidad.

Tratamiento

La terapéutica es puramente sintomática y tiende a corregir la acidosis con inyecciones alcalinas (bicarbonatadas) y la uremia cloropénica, administrando cloruros por vía intravenosa. Contra los vómitos, el profesor *Agustín Pedro- Pons* recomienda trocitos de hielo, zumo de limón y dieta blanda. Al principio es útil un laxante. Las algias se mitigan con ácido salicílico, fenacetina y codeína. El tono cardíaco y vascular se sostiene con analépticos centrales y periféricos. La pérdida de sangre por hemorragias se compensa con transfusiones.

Inmunidad

Los ataques de fiebre amarilla producen inmunidad durable y no se conocen segundos ataques. En las zonas endémicas son frecuentes las infecciones leves e inaparentes. Un hijo nacido de una madre inmune tendrá anticuerpos en el momento del nacimiento, los cuales se van perdiendo paulatinamente durante los primeros 6 meses de vida; la readquisición de estos anticuerpos depende de la exposición del individuo al virus en condiciones naturales o por vacunación. En la infección natural, los anticuerpos aparecen en la sangre en el curso de la primera semana de la enfermedad.

Todas las cepas del virus de la fiebre amarilla, se acepta hasta el momento, que pertenecen a un solo tipo de antígeno, incluyendo aquellas aisladas en zonas rurales o urbanas en Sudamérica o en África.

Existe un fenómeno epidemiológico de base inmunológica muy interesante y es que este virus no se ha podido establecer en la India, a pesar de que el vector está ampliamente distribuido en este país. Parece ser que la presencia del virus dengue, endémicamente establecido en este subcontinente sea la causa de la no existencia de fiebre amarilla.

El hecho se explica de esta forma. Muchos virus de un mismo grupo tienen propiedades en común como lo son: el tamaño, el tropismo histico, la ocurrencia ocasional y el entrecruzamiento de las reacciones inmunológicas. Se ha postulado que estos virus podrían tener un ancestro común y que se han adaptado posteriormente a las diferentes zonas del globo, cada uno con sus artrópodos vectores y reservorios animales especiales. Una infección por un miembro de ese grupo provoca la producción de anticuerpos no solamente contra el agente infectante, sino contra otros miembros del mismo. Por lo cual, un virus puede ser mantenido fuera de una zona debido a que el virus local establecido de ese mismo grupo, por respuestas serológicas cruzadas, ha engendrado contra él cierta inmunidad en la población. No obstante esto, se ha informado que personas que previamente habían sufrido infección de dengue se han enfermado de fiebre amarilla.

Profilaxis

A. Medidas preventivas:

1.- La fiebre amarilla urbana puede ser completamente eliminada mediante la erradicación de los mosquitos *Aedes aegypti*. El índice aegypti, valor numérico de gran importancia en toda campaña contra este mosquito y que mide la densidad del mismo en una población determinada, es el porcentaje de predios, casas o fincas que tienen uno o más criaderos de larvas de *Aedes aegypti*. Actualmente se tiende a considerar que un valor superior al 1% representa la posibilidad de una epidemia urbana de fiebre amarilla. Las campañas sanitarias modernas tienden a llevar este índice a cero o sea erradicación de la especie.

2.- La fiebre amarilla selvática transmitida por *Haemagogus* y especies selváticas de *Aedes*, no puede ser controlada con ninguna de las medidas conocidas salvo la vacunación, que se recomienda para todas las personas que habitan en zonas rurales y cuya ocupación diaria les obliga a entrar en selvas situadas en zonas de fiebre amarilla, y para las personas que intentan visitar esas zonas.

3.- Inmunización activa de todas las personas que por necesidad están expuestas a la infección por razones de residencia, ocupación o viaje. Las vacunas utilizadas en la actualidad contienen el virus vivo debidamente modificado. La cepa Asibi se cultivó en embrión de pollo, en el que sometió a una gran cantidad de pases sucesivos, obteniéndose así el virus americano modificado conocido con el nombre de 17 D, que presenta un neurotropismo y víscerotropismo muy atenuado. La vacuna se obtiene a partir de embriones de pollo inoculados al séptimo día de incubación. Se inyecta 0,5 mL sin adición de suero humano inmune, corrientemente por vía subcutánea, si bien es más activa la vía intradérmica. Dejaría de inmunizar entre un 5 y 10 % de los casos. Protege después de los 10 días de administrada y, según estudios de *Groot y Ribeiro (1962)*, su efecto inmunizante persiste en el 97 % de los vacunados durante más de 18 años.

Otro tipo de vacuna muy utilizada es la que se prepara con la llamada cepa "francesa", que ha sido adaptada al ratón por pases sucesivos a través del cerebro. El neurotropismo del virus se ha exaltado considerablemente, perdiendo al mismo tiempo gran parte de su víscerotropismo original. Es a partir de un triturado de cerebro de ratón inoculado con este virus que se prepara la vacuna Dakar, que se administra por escarificación. Después de más de 40 millones de vacunaciones y de un meticuloso estudio experimental, se ha visto su gran valor profiláctico, posiblemente superior al de la vacuna obtenida con el virus 17 D, si bien las reacciones que determina, en el 15 % de los casos, suele ser de mayor intensidad. La cepa americana solo provocaría reacción en 5 a 10 % de los vacunados; en los niños muy pequeños determina en ocasiones encefalitis leves. La vacuna con la cepa francesa no debe utilizarse en los niños menores de 10 años.

El empleo de una u otra vacuna depende, pues, de la circunstancia del caso concreto. Son complicaciones de relativa gravedad, aunque poco frecuentes (1-3 %), las ictericias y encefalitis.

Los certificados de vacunación contra la fiebre amarilla son válidos desde el décimo día hasta los 10 años después de la vacunación. Se acepta, sin embargo, que ya existe una inmunidad efectiva a los 7 días de vacunado y que persiste mucho más de los 10 años recomendados como límite.

Todo individuo que se traslade a zonas con fiebre amarilla endémica debe ser vacunado e ir provisto de un certificado de vacunación con validez internacional.

B. Control del paciente, de los contactos y del medio ambiente inmediato:

1. Notificación a la autoridad sanitaria local. Notificación del caso según lo exige con carácter universal el Reglamento Sanitario Internacional.

2. Aislamiento: Debe evitarse el acceso de mosquitos a pacientes durante los 3 primeros días, ya sea con la instalación de telas metálicas en su habitación, rociando los locales con insecticidas de acción residual, o con el uso de mosquiteros.

3. Desinfección concurrente: Deberán rociarse inmediatamente la casa del paciente y todas las de la vecindad con un insecticida de acción residual, como DDT, exacloruro de benceno, clordano o dieldrin.

4. Cuarentena: Es una de las 6 enfermedades cuarentenables. Se consideran 6 días.

5. Inmunización de contacto: Los contactos de la familia, otros contactos y los vecinos del paciente que no han sido inmunizados deberán vacunarse inmediatamente.

6. Investigación de los contactos y de la fuente de infección: Investigación de todos los lugares, inclusive zonas de la selva que visitó el paciente en los 3 a 6 días anteriores al comienzo de la enfermedad, a fin de localizar el foco de fiebre amarilla y observación de todas las personas que visiten ese mismo sitio. Reconocimiento de residencias y sitios de trabajo para buscar mosquitos capaces de transmitir la infección. Debe prestarse atención a las enfermedades febriles benignas y a las defunciones por causa no específica, que puedan haberse debido a fiebre amarilla.

7. Tratamiento específico: Ninguno.

C. Medidas en caso de epidemias.

1. Fiebre amarilla urbana o transmitida por *Aedes aegypti*.

a) Vacunación en masa, comenzando con las personas más expuestas y las que habitan en lugares de la región infectadas por el *Aedes aegypti*.

b) Rociamiento de todas las casas de la localidad con insecticida de acción residual.

c) Aplicación de un larvicida a todos los lugares donde se reproduzca o pueda reproducirse el *Aedes aegypti*.

2. Fiebre amarilla selvática.

a) Vacunación inmediata de todas las personas que viven en las zonas selváticas o cerca de ellas o que entran en esa zona.

b) Debe evitarse que las personas no vacunadas entren en aquellas partes de la selva donde se ha localizado la infección; en lo que concierne a las personas vacunadas, debe evitarse que entren en esas zonas durante la primera semana después de la vacunación.

3. En las regiones donde puede presentarse la fiebre amarilla debe organizarse un servicio de viscerotomía destinado a recoger con fines de diagnóstico, pequeñas muestras de tejido hepático de cadáveres de personas que fallecieron de enfermedades febriles que duraron 10 días o menos. Con este procedimiento se descubren muchos casos y brotes de la enfermedad que de otro modo pasarían inadvertidos.

4. El hallazgo de monos aulladores y monos arañas muertos en la selva constituye un indicio de la presencia de fiebre amarilla. La confirmación del diagnóstico mediante el examen histopatológico de hígados de monos moribundos o recién muertos es sumamente útil.

5. Los estudios de inmunidad, mediante la prueba de neutralización en el ratón y en primates silvestres capturados en zonas selváticas, son de utilidad para definir las zonas enzoóticas. Hoy día las encuestas serológicas en poblaciones humanas resultan prácticamente inútiles dado el extenso empleo que se hace de la vacunación anti- amarílica.

D. Medidas internacionales:

1. Los gobiernos deben notificar telegráficamente a la OMS y a los países vecinos el primer caso importado, el primero trasladado o el primero no importado de fiebre amarilla en un área, local anteriormente libre de la enfermedad así como los focos de infección de fiebre amarilla recién descubiertos o reactivados entre vertebrados no humanos.

2. Los aviones y los barcos han de ser desinsectizados convenientemente. Los aviones comerciales, así como los aeropuertos donde se detiene a los viajeros, lo serán con especial cuidado. Cuando en un buque estalla la fiebre amarilla se fondeará a 500 m de tierra y se tendrá en cuarentena 6 días, exterminando todos los mosquitos. Las medidas aplicables, tanto a los barcos, aviones, como a medios de transporte terrestres provenientes de zonas de fiebre amarilla, están indicadas en el Reglamento Sanitario, publicado por la OMS.

3. Cuarentena de animales: Podrá exigirse la cuarentena de monos títies y otros primates silvestres procedentes de zonas de fiebre amarilla hasta que hayan transcurrido 7 días desde que salieron de dichas zonas.

4. Viajeros internacionales: Muchos países exigen la presentación de un certificado internacional válido de vacunación contra la fiebre amarilla, para la entrada de viajeros procedentes de zonas reconocidas de fiebre amarilla de África y de Sudamérica o que hayan pasado por ella; de otro modo, serán aplicables las medidas de cuarentena. La validez del certificado internacional de vacunación es de 6 años, contados a partir del décimo día posterior a la vacunación; si se trata de revacunación dentro de ese término, se cuenta desde la fecha de esa revacunación por un plazo de 6 años.

Evolución histórica de su conocimiento

El conocimiento que el hombre ha adquirido de la fiebre amarilla a través del tiempo ha pasado por distintas etapas, que resumiéndolas pudiéramos decir que son 3: una primera caracterizada por descripciones clínicas y observaciones epidemiológicas hechas en la mayoría de los casos por navegantes, conquistadores, sacerdotes, historiadores y escasos médicos; una segunda en la que se le comienza a investigar científicamente y que culmina con el descubrimiento de una nueva forma de transmisión de las enfermedades, el hallazgo del agente intermediario y el control de la forma urbana de la enfermedad y una tercera en que se cultiva el agente etiológico, se prepara la vacuna y se logra conocer el ciclo infeccioso de la forma selvática, así como su endemidad en África y Sudamérica.

Para resumir el comentario de la primera etapa diremos que en un estudio clásico sobre historia de la fiebre amarilla, el profesor Joseph Jones, de la Universidad de Louisiana, en el siglo XIX, afirmó que después de un examen crítico de las obras de: Homero (S. IX ANE); Herodoto (484- 420? ANE); Tucídides (465- 395? ANE); Jenofonte (427- 335? ANE); César (101- 44 ANE); Cicerón (106- 13 ANE); Floro (S. I ANE); Salustio (86- 35 ANE); Virgilio (70- 19 ANE); Tito Livio (64 ó 59 ANE- 17 NE); Horacio (65- 8 ANE); Estrabón (58 ANE- 25 NE); Veleyo Patérculo (19 ANE- 32 NE); Cornelio Nepote (S.I); Plutarco (50- 125?); Tácito (55- 120?); Justino (S. II); y Eutropio (S. IV), no pudo reconocer la fiebre amarilla en ninguna de las descripciones de epidemias particulares, ni en las alusiones a ninguna enfermedad transmisible. Igualmente, en la edad media donde abundan los escritos con referencia a extensas y mortíferas epidemias en la que se pueden reconocer la peste, las viruelas, el sarampión, el tifus, la fiebre tifoidea, la lepra, el cólera, la disentería y la meningitis- cerebro- espinal, no figura la fiebre amarilla en esas obras de historia general ni en las de medicina, antes del descubrimiento de América por Cristóbal Colón (1451?- 1506).

En los años subsiguientes al descubrimiento, si bien es cierto que narradores de la calidad de: *Pedro Mártir de Anglería* (1457?- 1526), *Bartolomé de las Casas* (1474- 1566), *Gonzalo Fernández de Oviedo* (1478- 1557), *Bernal Díaz del Castillo* (1492- 1582?), *Francisco López de Gómara* (1511- 1566?) y *Antonio de Herrera* (1549- 1625), así como las cartas de los primeros obispos y virreyes de las nacientes colonias refieran enfermedades mortíferas que azotaban a los europeos recién llegados a América, en los meses de verano, causando a veces la muerte a la tercera parte de ellos en los primeros días de la enfermedad y dejándolos amarillos o azafranados, no es posible reconocer con exactitud la enfermedad hasta 1648 cuando se identifica por primera vez en el mundo una epidemia de fiebre amarilla en Guatemala, Yucatán, etc. y al siguiente año la tenemos ya en Cuba.

El notable historiador *Fray Diego López* de Cogolludo en su obra "Historia de Yucatán", libro XII, Capítulo XIV, nos ha dejado una descripción testimonial de la epidemia, la primera escrita por un europeo sobre esta enfermedad a la que muy poco pudieron agregar estudios médicos posteriores. En ella nos brinda un cuadro exacto de la topografía y el clima de la región afectada, nos da el período que duró, describe los síntomas de los enfermos y cierra su relato ofreciéndonos una idea global de la mortalidad sufrida y para que no tengamos dudas de lo desconocida que le resultaba a los españoles agrega "no es posible decir qué achaque fuere, porque los médicos no la conocieron" y en otro lugar afirma, "no vista otra vez desde que se conquistó esta tierra entre la nación española."

Pero no lo era igualmente desconocida para los primitivos habitantes de América. Mucho se ha polemizado sobre el origen americano o africano de la fiebre amarilla, pero hoy no ofrece la menor duda que existía en ambos continentes con anterioridad a los viajes de Cristóbal Colón. En carta al doctor *Carlos J. Finlay y Barrés* (1833- 1915), que no solo fue el más genial investigador científico de esta enfermedad sino también su más acucioso investigador histórico, el eminente filólogo e historiador, Obispo de Yucatán, doctor *Crescencio Carrillo y Ancona* le transcribe, con sus traducciones correspondientes, las citas de los códices Chumayel y Tizimín donde se demuestra que la primera epidemia de fiebre amarilla vista por los españoles en 1648 era la cuarta registrada en dichos documentos y que por lo tanto 3 de ellas correspondían a fechas anteriores al descubrimiento. También en los códices Maya, en la parte correspondiente a Recetarios de los Indios, existe una referencia sobre "Medicina para el vómito de sangre" y en otra parte se aclara "medicina del vómito de sangre para persona que la arroja no propiamente encarnada, que no parece verdadera sangre, sino como un líquido mezclado de hollín".

Sin embargo, si la fiebre amarilla estaba presente en América a la llegada de los españoles, ¿cómo es que demora hasta un siglo y medio después en aparecer entre ellos una epidemia? El hecho se explica de la siguiente manera. El *Aedes aegypti* no existía en el nuevo continente, fue traído desde las costas del África Occidental en los barcos encargados del comercio de esclavos, por lo tanto no podía existir la forma urbana de la enfermedad pues faltaba uno de los elementos de su ciclo infeccioso. Los brotes que ocurrían en nuestro continente eran de fiebre amarilla selvática dados por la estrecha relación en que vivían los indios con la selva y donde estaban presentes todos los elementos del ciclo infeccioso de esta forma de la enfermedad.

Tuvo por tanto que establecerse primero el mosquito en América para que luego se pudiera producir una epidemia de fiebre amarilla urbana. Y esto no ocurre fácilmente en la naturaleza. Aplicando la teoría de la focalización del genial científico ruso, académico *Eugeni N. Pavlovsky* nos lo explicamos. Según esta teoría, que es hoy conocida como una verdadera ley natural y que fue enunciada en 1929 y recomendada su aplicación para la interpretación epidemiológica de las enfermedades infecciosas por la OMS en 1965, una nueva especie tiene que sufrir un largo proceso de adaptación para entrar a formar parte de la biocenosis de un lugar determinado, que no es más que la estructura y función de la naturaleza en dicho lugar. Que debe incorporarse a esa estructura desde su unidad más pequeña, la catena, la que debe redundar junto a otras en la integración del catenario y éste, a su vez, en un hábitat- paisaje fácilmente reconocible, que lleve a la integración de un supersocio y en él, entonces, se instale el foco elemental, que unido a otros focos elementales nos daría la zona de focalización donde el nuevo individuo, ya perfectamente situado, formaría parte del ciclo infeccioso de la enfermedad.

Pero para que esto ocurriera tuvo que llegar el *Aedes aegypti* en cantidad suficiente y esperarse el tiempo necesario para que el fenómeno, integradas todas sus partes,

podiera producirse. Y esto fue lo que ocurrió en Centroamérica en 1648 y de tierra firme americana nos llegaron los mosquitos infectados en los barcos, para establecer en nuestra patria un ciclo de muerte un año después.

Y como el estudio histórico de una enfermedad se centra en el lugar donde se le da la solución al problema magno de su control, tenemos forzosamente que estudiarla con algún detalle en nuestro país, para comentar lo que hemos dado en llamar la segunda etapa del desarrollo histórico de su conocimiento.

Se ha dicho con sobrada razón que esta enfermedad es un producto histórico de la epidemiología cubana, pues ella formó junto a la viruela, principalmente, un factor negativo en nuestro desarrollo económico y social, por eso nuestros médicos la estudiaron desde su aparición y en Cuba se cumplieron, como en ningún otro país, las 2 etapas de su conocimiento que hemos comentado con anterioridad. Tan así es, que el estudio científico de ella lo comenzó entre nosotros el mismo que dio inicio a la aplicación del método científico en nuestro medio, el sabio profesor doctor *Tomás Romay Chacón* (1764- 1849), que inició la bibliografía médica cubana con su famosa "Disertación sobre la fiebre maligna llamada vulgarmente vómito negro, enfermedad epidémica de las Indias Occidentales," en 1797.

Sin pretender siquiera llevar a cabo el más escueto comentario sobre lo escrito en Cuba de fiebre amarilla con anterioridad a los trabajos de Finlay, sí no puedo dejar de nombrar los más importantes, como son la "Memoria sobre el vómito negro" del doctor *Juan Francisco Pachón Moreno* (1765- ?), escrita el mismo año que la de *Romay*, pero mantenida sin publicar en la colección de papeles inéditos del sabio bibliógrafo cubano doctor *Francisco de P. Coronado Álvaro* (1870- 1946), hoy en la Biblioteca Nacional "José Martí"; "De la fiebre amarilla" (1846) tesis presentada en la Universidad de París por el doctor *Luis Rey* (¿- 1884); "El diagnóstico de la fiebre amarilla por la albúmina de la orina" (1860) del doctor *Félix Giralta Figarola* (1826- 1881); "Relaciones entre la fiebre amarilla y la fiebre biliosa de los países cálidos" (1864) del doctor *Nicolás J. Gutiérrez Hernández* (1800- 1890); el libro "La fiebre amarilla en La Habana; su naturaleza y su tratamiento" (1865) del doctor *Charles Belot Lorent* (1795?-1889); la monografía "Enfermedades de los criollos: epidemia de 1865 de fiebre amarilla y remitente biliosa" (1866) por los doctores *Henri Dumont* (¿- 1878), francés y *Ramón Elcid* (¿- 1880), cubano y "Nota sobre las lesiones hepáticas en 2 casos de fiebre amarilla" (1878) por el doctor *Joaquín García- Lebrede Lladó* (1833- 1889).

Pero no es hasta los trabajos del doctor *Carlos J. Finlay Barrés* que nuestra medicina se cubre de gloria en el estudio de esta enfermedad. En la época en que el sabio comienza sus investigaciones existían en el mundo científico 2 corrientes de ideas para explicar la transmisión de las enfermedades infecciosas: la contagionista y la anticontagionista. Los que sostenían la primera afirmaban que las enfermedades se propagaban de enfermos a sanos, que donde se presentaba un caso aparecían otros más y explicaban sus ideas sobre la base de la influencia de las condiciones climáticas sobre el individuo, que favorecían que las miasmas afectaran a los más predispuestos (concepto climatológico- miasmático). Los anticontagionistas, por su parte, sostenían que en muchas enfermedades y una de ellas era la fiebre amarilla la infección no se adquiría ni aún en las formas más íntimas del contacto con los pacientes. Y en mucho las 2 corrientes de ideas tenían razón.

Finlay estudió detenidamente el problema y ya en 1865 envió a la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana su primer trabajo, "Memorias sobre la etiología de la fiebre amarilla". El conocimiento teórico adquirido por él abarcó todos los aspectos de la enfermedad y la práctica de la atención médica a

los atacados por ella lo convirtió en un clínico consumado. Esta experiencia unida a su innato y disciplinado espíritu de investigación le permitió aplicar los principios e hipótesis en boga, para demostrar con el procedimiento de ensayo y error que ninguno era aplicable en el caso de la fiebre amarilla.

Desechó concepciones climatológicas que lo llevaron a estudiar detenidamente el clima de Cuba, como pocos lo habían hecho hasta él y adentrarse, también, en el estudio de la gravitación universal. Se hizo bacteriólogo por sus propios esfuerzos, para tratar de encontrar el origen bacteriano de la enfermedad. En el campo teórico de la metodología de la investigación científica sostuvo la necesidad de la formulación de la hipótesis *a priori* y así, basándose en esta opinión y en sus observaciones, tanto como en la casual lectura del ciclo evolutivo del hongo *Puccinia graminis* en el "Tratado de Botánica" (1874) de *Jules von Saachs* (1832-1897), traducido por *Philip E. L. Van Tieghen* (1839-1914), se formuló una hipótesis para cuya comprobación tuvo que hacerse entomólogo y valorar todas las especies conocidas de mosquitos en Cuba y así llegar a la conclusión de que la hembra de una de ellas, era sola la causante de la transmisión urbana de la fiebre amarilla. De esta forma dio solución *Finlay* a tan difícil problema, con el aporte de una concepción de extraordinario alcance en el campo de las ideas médicas: la transmisión metaxénica de las enfermedades infecciosas; descubrió el agente intermediario, con el que completó el ciclo infeccioso de la fiebre amarilla urbana y postuló las bases de la profilaxis que permitieron la erradicación de esta forma de la enfermedad en el mundo.

Para la reproducción experimental de la enfermedad en seres humanos tuvo que salirse de la metodología que la medicina de su época le había enseñado, creando nuevos y seguros métodos que admiraban por la precisión y la seguridad que brindaban a los que se sometían a sus inoculaciones. De 1881 en que *Finlay* presentó por primera vez su teoría en la Conferencia Sanitaria Internacional de Washington y en la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana, en esta última con su inmortal trabajo "El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla", a 1900 en que la IV Comisión Americana del Ejército para el Estudio de la Fiebre Amarilla llevó a cabo su demostración con la llamada "prueba de campo," *Finlay* había acumulado más de 100 inoculaciones experimentales perfectamente protocolizadas que entregó generosamente a la Comisión, para facilitar con ello, enormemente su trabajo.

La IV Comisión fue enviada por el Cirujano General de los Estados Unidos de Norteamérica, en aquellos momentos el doctor *George M. Sternberg* (1838-1915), destacado bacteriólogo, autor del primer tratado de bacteriología publicado en América y miembro de la I Comisión Americana para el Estudio de la Fiebre Amarilla (1879) y estaba integrada por los médicos militares, doctores *Walter Reed* (1851-1902), patólogo y bacteriólogo; *James Carroll* (1854-1907), bacteriólogo; *Jesse W. Lazear* (1866-1900), entomólogo y *Aristides Agramonte Simoni* (1868-1931), patólogo y bacteriólogo cubano formado en Estados Unidos.

A esta Comisión le cupo el honor de comprobar la teoría de *Finlay* en todas sus partes, determinar el origen viral de la enfermedad y hacer que se pusieran en práctica los principios profilácticos recomen dados por el sabio cubano, lográndose la erradicación de la fiebre amarilla urbana en nuestra patria y después en el mundo. Pero en nada tuvo que ver con la concepción de la teoría, para lo cual le faltaban a sus miembros la preparación, experiencia, genialidad y hasta la grandeza de espíritu del cubano.

Los resultados obtenidos por la citada Comisión fueron confirmados a su vez por otro cubano extraordinario, el profesor *Juan Guiteras Gener* (1852-1925), el que

con sus colaboradores, en la Estación Experimental del antiguo Hospital "Las Ánimas" de La Habana, demostró que la infección podía producirse experimentalmente por la inyección de sangre y suero sanguíneos tomados de un paciente durante los 3 primeros días de la enfermedad, pero no después del cuarto y que bastaba 0,1 mL. para producir la infección. También confirmó la observación de *James Carroll* de que el virus de la fiebre amarilla podía pasar a través de los filtros ordinarios Bekerfeld y Chamberland.

La tercera y última etapa del desarrollo del conocimiento de la enfermedad está caracterizada por conquistas de tanta importancia como lo son: el cultivo estable del virus logrado en 1932 por *Haagen y Arnolt Theyler* (1867- 1936), después que en 1927 *Stokes, Bauer y Hudson* pudieron inocular el virus al mono *Macacus rhesus* y en 1930 *Theyler* lo había transmitido al ratón blanco inoculado por vía intracerebral.

El darse inicio a la era vacunoterápica de la fiebre amarilla al poner en práctica *Sawyer, Kitchen y Lloyd* en 1923 la profilaxis individual con el propósito de evitar los frecuentes contagios entre el personal dedicado al estudio de esta enfermedad, pues ellos utilizaron un método de inmunización activa- pasiva, consistente en la inyección de suero de convalecientes de fiebre amarilla y a las 5 horas una suspensión de cerebro de ratón inoculado con una cepa de virus neurotrófico fijo, que sirvió de antecedente a los trabajos de *Arnolt Theyler*, el cual en 1930 logró obtener, por pases sucesivos en cerebro de ratón una cepa que había perdido casi por completo su viscerotropismo. Este mismo autor, en colaboración con *Lloyd y Ricci*, en 1936 y por pases sucesivos, esta vez en cultivos de tejidos tipo Maitland, consiguió la modificación de una cepa en el sentido de perder casi totalmente el viscerotropismo sin aumentar el neurotropismo y una variante de ella, la llamada 17 D sirvió para fabricar la primera vacuna segura contra la fiebre amarilla.

Otro aporte de Cuba al conocimiento de la enfermedad, ya en esta última etapa, lo fueron los trabajos del eminente investigador germano- cubano, profesor *Wilhelm H. Hoffmann* (1875- 1950), que al publicar en 1926 y 1927 sus estudios, "Demostración de la fiebre amarilla endémica en el África Occidental" y "El hígado en la fiebre amarilla africana", realizados en nuestro país, reveló al mundo la endemidad de la enfermedad en el África, cosa esta que se desconocía hasta entonces. En 1933, *Soper, Penna, Cardoso, Serafin, Frobisher y Pinheiro* demostraron la existencia en el Brasil del ciclo infeccioso en América del *Aedes aegypti*, al estudiar casos humanos infectados en la selva, por lo que *Soper* llamó a esta nueva forma de la fiebre amarilla, Jungle Yellow fever- fiebre amarilla de la jungla- que en la actualidad se tiende a denominar fiebre amarilla selvática.

Cuba fue uno de los primeros países en el mundo donde se logró erradicar de su territorio esta terrible enfermedad, lo que ocurrió desde septiembre de 1901. Pero de nuevo hay hoy fiebre amarilla dentro de sus fronteras, aunque no ya en los estrechos límites de su insularidad geográfica, sino en las muy anchas que le ha dado el llevar a la práctica la más alta concepción de la solidaridad internacional que ha conocido, hasta ahora, la humanidad y de nuevo, como en el pasado, sus médicos nos aprestamos a combatirla y a vencerla.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

1. Agramonte Simoni A. Etiología de la fiebre amarilla y destrucción del mosquito. Bol. Sec. San. Ben. La Habana. 1909;1:53-71.
2. Agramonte Simoni A. La historia interna de un gran descubrimiento médico. Imp. Mercantil. La Habana. 1915.

3. Asociación Americana de Salud Pública: El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. 11ª ed. Dr. Abraham S. Benson, Editor. Washington. 1970; 134-8.
4. Balayan M. y Más Lago P. Nociones de Virología General. Ed. Ciencia- Técnica. Instituto del Libro. La Habana. 1970.
5. Bennett IL. Jr. Fiebre Amarilla. En: Harrison TR. Medicina Interna. Traducción de la 4ª edición Inglesa. 3a ed. en español. Edición Revolucionaria. Tomo II. La Habana. 1966: 1183- 5.
6. Bérenguer- Féraud LJB. Traité Theorique & Clinique de la Fièvre Jaune. Octove Doin. Edituir. París. 1890.
7. Bugher JC. The Pathology of Yelow Feber. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1a edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 137-63.
8. Bugher JC. The Mammalian Host in Yelow Fever. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1o Edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 289- 384.
9. Burnet M. Historia Natural de las Enfermedades Infecciosas. Ed. Libro de Bolsillo. Alianza Editorial. Madrid. 1967: 354- 9.
10. Carrillo y Ancona C. [Obispo de Yucatán]. Carta [al Dr. Carlos J. Finlay] sobre la historia primitiva de la fiebre amarilla. Imp. Mercantil. La Habana. 1892.
11. Davis B.; Dulbecco R. and cols. Microbiology. 2a edition. Medical Department. Harper & Row. Publisher Hagerstown. New York. 1973: 1377- 1398.
12. Domarus AV. Medicina Interna. Redactado de nuevo por Pedro Farreras Valenti. Reimpresión corregida de la 6º Edición. Edición Revolucionaria. Tomo II. La Habana. 1966: 1555- 1559.
13. Domínguez Roldán F. Carlos J. Finlay, su centenario, su descubrimiento, estado actual de su doctrina. 1ª ed. Cultural. S. A. La Habana. 1942.
14. Finlay Barrés CJ. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. Anal. Acad. Cien. Med. Fís. Nat. Habana. La Habana. 1881;18:147-69.
15. Finlay Barrés CJ. Trabajos Selectos. Imp. Secretaría de Sanidad y Beneficencia. La Habana. 1912.
16. Finlay Barrés CJ. Obras Completas. 5 Tomos. Imp. Academia de Ciencias de Cuba. La Habana. 1965- 1971.
17. 17.- Finlay Shine CE. Carlos Finlay y la Fiebre Amarilla. Ed. Minerva. La Habana. 1942.
18. Guiteras Gener J. Biografía del Dr. Carlos J. Finlay. Finlay Revista de Divulgación Sanitaria. La Habana.1929;1: 4- 8.
19. Guiteras Gener J. Some observations on the natural history of epidemic of yelow feber based on a estudy of the mortlity stadistics of the city of Key West: also a plea in a favors of a continued investigation of the diseases by de

government of de United States. Anual Report of the Surgeon General of the Marine Hospital Service. 1888.

20. Haas R. y Vivell O. Infecciones humanas por virus y rickettsias. Ed. Científico-Médica. Barcelona. 1968:479- 82.

21. Hoffmann WH. La fiebre amarilla latente en el África y América del Sur. Rev. Cir. Med. Habana. La Habana. 1937; 42 (8):494-501.

22. Jawetz E.; Melnick JL. y Adelberg EA. Manual de Microbiología Médica. Trad. Española de la 7º Edición Inglesa. 1966. 3ª ed. española. Edición Revolucionaria. Instituto del Libro. La Habana. 1968:384-7.

23. Kern JA. The Clinical Aspect and Diagnosis of Yelow Feber. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1a edition. Mc. Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 385 425.

24. Kerr JA. Fiebre Amarilla. En: Cecil RL. y Loeb RF. Tratado de Medicina Interna. Traducción Española de la 10º Edición Inglesa. Cooperativa del Libro. 1º Tomo. La Habana. 1961:17- 19.

25. Le Roy Cassá J. La primera epidemia de fiebre amarilla en La Habana, en 1649. Imp. y Lib. "La Propagandista". La Habana. 1930.

26. López Sánchez J. Prólogo. En: Carlos J. Finlay: Obras Completas. Tomo I. Imp. Academia de Ciencias de Cuba. La Habana. 1965:9-18.

27. Manson's Tropical Diseases. Edited by Philip H. Manson- Bahr. 10o Edition, revised. Casselland Company. Ltd. London. 1935:316-37.

28. Manson- Bahr FH. Enfermedades Tropicales. Trad. Española de la 7º Edición Inglesa. Salvat Editores. S. A. Barcelona. 1924:151-68.

29. Marañón G. Manual de Diagnóstico Etiológico. 5ª ed. Espasa -Calpe S.A. Madrid. 1950:928.

30. Pavlovsky EN. Natural modality of transmissible diseases, in relation to landscape epidemiology of zoonthroposes. Traslated from the russian by Yuri Shirokov. Pesoe Publishers. Moscow (sin fecha).

31. Rodríguez Expósito C. Finlay. Ed. Librería Selecta. La Habana. 1951.

32. Romay Chacón T. Disertación sobre la fiebre maligna llamada vulgarmente vómito negro, enfermedad epidémica de las Indias Occidentales. En: Obras Completas del Dr. Tomás Romay. Tomo I. La Habana. 1965:65- 82.

33. Smith DT. y Conant NF. Bacteriología de Zinsser. Trad. Española. Unión Tipográfica Editorial Hispano Americana. México. 1960:895-900.

34. Smith HH. Controlling Yelow Feber. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1a edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 539-628.

35. Smith KC. Inmunology. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1o Edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 165-227.

36. Strode GK. Costs and Man Power. En : Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1o Edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 629-639.
37. Taylor RM. Epidemiology. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1o Edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 427-538.
38. Theiler M. The Virus. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1a edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951:39- 136.
39. Topley and Wilson's. Principles of Bacteriology and Inmunity. Tomado de la edición inglesa de 1964. Edición Revolucionaria. Inst. Cubano del Libro. Volumen III. La Habana. 1971: 2408-11.
40. Trelles Govín CM. Contribución de los médicos cubanos a los progresos de la medicina. Imp. A. Dorrbecker. La Habana. 1927.
41. Warren AJ. Lammarks in the conquest of Yelow Feber. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1a edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951:1-37.
42. Whitman L. The Arthropod Vectors of Yelow Feber. En: Yelow Feber. Edited for GK. Strode. 1o Edition. Mc Graw- Hill Book Company. Inc. New York. 1951: 229-98.



Fig. 13. Dr. Carlos J. Finlay Barrés (1833-1915).