

Octubre 2007

Autores:

José Tuells^{a,b}, Paloma Massó^c

^a Departamento de Enfermería Comunitaria, Medicina Preventiva y Salud Pública e Historia de la Ciencia. Universidad de Alicante. (tuells@ua.es)

^b Centro de Vacunación Internacional de Alicante, Sanidad Exterior, Ministerio de Sanidad y Consumo.

^c Departamento de Salud Pública, Historia de la Medicina y Ginecología. Universidad Miguel Hernández.

Palabra clave: Fiebre amarilla

Este artículo ha sido publicado en la revista Vacunas, 2006; 7 (4): 186-196

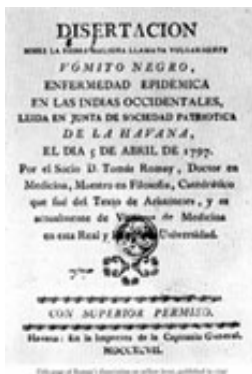
Colonialismo, trasiegos y dualidades: la fiebre amarilla

Durante más de dos siglos (XVII a XIX) la fiebre amarilla constituyó una misteriosa enfermedad que asoló las zonas tropicales de América y África causando epidemias de elevada mortandad. A comienzos del siglo XX distintas investigaciones permitieron identificar su mecanismo de transmisión, el agente causal, la manera de combatirla con medidas de saneamiento y, finalmente, se pudo disponer de una vacuna eficaz para prevenirla. La historia de la fiebre amarilla está hecha de nombres y leyendas, asociada a los viajes marítimos, a la pugna entre potencias mundiales por expandir sus zonas de influencia, al desarrollo comercial, al colonialismo y a la competencia entre investigadores por encontrarle remedio.

En busca de lugares propicios

Resulta un enigma que la fiebre amarilla decidiera ocupar unos territorios tan concretos, que desapareciera espontáneamente de algunos de ellos y que ocultara siempre dónde apareció por primera vez. En ocasiones hizo intentos para ampliar sus áreas de predominio, pero acabó circunscrita a las islas del Caribe, Centroamérica y el África occidental. Un misterio añadido es que nunca se dejó ver en Asia y Australasia¹.

Las noticias iniciales sobre la emergencia de la fiebre amarilla en el Caribe son confusas. Los diagnósticos eran inciertos, enfermedades con el nombre de “calenturas”,



“pestilencias”, “fiebres malignas” o “modorra” causaron epidemias tras la llegada de los conquistadores al Nuevo Mundo; entre ellas se ha querido incluir a la fiebre amarilla. Las primeras descripciones que la identifican formalmente señalan su aparición en las Barbados (1647), Guadalupe, Cuba, extendiéndose al resto de las Antillas (1648-1650)¹⁻⁷. La epidemia también aparece en la costa del Yucatán (1648), donde la relata el fraile franciscano, Diego López de Cogolludo “los pacientes sufrían un intenso dolor de cabeza y vomitaban sangre, la mayoría morían al quinto día”¹.

Texto de Romay sobre la fiebre amarilla (1797)

La enfermedad afectó a los españoles instalados en las ciudades de Mérida y Campeche. En un manuscrito Maya de la época, los cronistas la denominan xekik (vómito de sangre) manifestando que se trataba de un castigo divino contra los colonos invasores^{1,7,8}.

Los nombres que ha recibido apelan a una asociación de imágenes con “el color amarillo que suelen presentar los enfermos y de los materiales acafetados o negruzcos que también arrojan a veces por vómito”⁹, de ahí el nombre dado en español de “fiebre amarilla” o el más popular en los siglos XVII y XVIII de “vómito negro”^{7,9-12}.

Se la conoció además como tifo americano, tifo icterodes, tifo amarillo, tifo de los trópicos, vómito prieto, vómitos de borras, coup de barre o mal de Siam, éste último a causa de un malentendido.

Una epidemia desencadenada en la Martinica se atribuyó a la llegada del navío “Oriflamme” que procedía de Siam, aunque el contagio de los tripulantes ocurrió durante una escala que habían hecho en Brasil, lo que indujo el error¹³.



Los ingleses la llamaron “**Yellow Jack**”, nombre derivado no tanto del color amarillo que tomaban los enfermos, sino de la bandera amarilla utilizada para señalar a los barcos, lazaretos u hospitales navales sometidos a cuarentena por la presencia de alguna enfermedad infecciosa.

Finlay encabezaba uno de sus trabajos dando la siguiente descripción: “La fiebre amarilla (vómito negro, fièvre jaune, typhus amaril, typhus icterode, haemogastric pestilence, gelbes fieber, yellow fever, fiebre gialla, febris flava) es una enfermedad infecciosa aguda y contagiosa, caracterizada clínicamente por fiebre, albuminuria, hemorragias, hematemesis o vómitos negros e ictericia. Como endemia duradera no se observa sino en ciertas localidades de las costas del Atlántico o en las islas de la América tropical y en África, pero a beneficio del tráfico por mar y tierra, puede ser transportada a otras regiones que no estén muy elevadas, con relación al nivel del mar, y cuya temperatura se mantenga entre 20 y 30 °C.”¹¹.

Pinckard, médico inglés que la padeció en 1806, relató su propia experiencia como: “la luz era intolerable y las pulsaciones de la cabeza y los ojos eran sumamente dolorosas, produciendo la sensación de que 3 o 4 garfios estuvieran enganchados en cada globo ocular y una persona detrás de mí, los hundiera en la cabeza arrancándolos de sus órbitas, las pantorrillas daban la sensación de que unos perros las royeran hasta el hueso, ningún sitio, ninguna posición, daba un momento de respiro”⁶.

Las epidemias de fiebre amarilla, con epicentro en el mar Caribe (Antillas, Jamaica, Guayana, Surinam, Puerto Rico), se extendieron en varias direcciones a lo largo de dos siglos y medio, vehiculizadas por barcos, vía marítima o fluvial, de un puerto a otro.



El vómito negro

Hacia América Central y del Sur, fueron alcanzando en diversas oleadas, México (Veracruz, 1699, 1725, etc.), Venezuela (Caracas, 1793, etc.), Colombia (1830, etc.), Brasil (Río, 1850, etc.), Honduras (1860), San Salvador (1868), Nicaragua (1868), en ocasiones con tasas de mortalidad muy elevadas.

En 1802, Napoleón envía 30.000 hombres al mando del general Leclerc a la isla de Santo Domingo para sofocar una revuelta, la mayoría de los cuales, incluyendo al general, sucumben a una terrible epidemia de fiebre amarilla.

América del Norte sufrió los envites epidémicos desde 1668 (Nueva York, Filadelfia, Charleston, 1690, Boston, 1691, Norfolk, New Haven, Baltimore, Nueva Orleans etc.). En el curso de la historia, Filadelfia sufrió 20 epidemias, Nueva York, 15, Boston, 8 y

Baltimore, 7. Entre 1740 y 1860 fue endémica en el sur de EEUU y México.

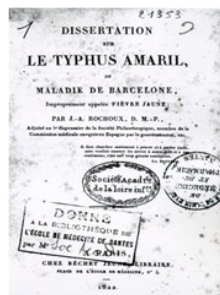
En África hay antecedentes de enfermedades compatibles con la fiebre amarilla durante el siglo XVII en Santo Tomé y Cabo Verde. Una posible descripción clínica fue realizada por un cirujano portugués del ejército, Aleixo de Abreu, que la padeció y luego trató casos en Luanda entre 1594-1606¹. Se considera, no obstante, que el primer informe fundamentado en pruebas epidemiológicas es el realizado por James Lind sobre una epidemia ocurrida en un barco a lo largo de la costa de Senegal en 1768.

Posteriormente, Schotte efectuó una descripción clínica sobre otra epidemia similar (1778) en el mismo país: “los vómitos continuaban, eran verdes, marrones y luego negros, coagulando en pequeños grumos... una diarrea permanente, acompañada de cólicos aparecía entonces, provocando la emisión de heces negras y pútridas... la piel se cubría de petequias”⁴. Durante el siglo XIX, toda la costa occidental africana sufrió brotes epidémicos, Senegal, Sierra Leona, Fernando Poo, Gambia, Lagos, Angola, etc., que en ocasiones, siguiendo las líneas de ferrocarril, llegaron a países del interior (Sudán, 1901).

España y Portugal fueron la puerta de entrada de la fiebre amarilla en Europa. Desde 1700, Gibraltar, Cádiz, Lisboa, Málaga, son las primeras ciudades en sufrir la enfermedad. En 1730, un brote de “vómito prieto” iniciado en Cartagena se expande por todo el continente, ciudades de Francia, Italia, Alemania, Dinamarca, hasta Suecia y Rusia, se verán afectadas durante un quinquenio.

El siglo XIX será prodigo en epidemias, Brest, Cádiz (1802, extendiéndose a Córdoba, Granada, Valencia y Cataluña), Livorno, Dublín, Oporto, Swansea, Southampton. La epidemia de Barcelona de 1821, tuvo una fuerte repercusión mediática por los estragos que produjo y el miedo a que se extendiera de nuevo por Europa¹⁴.

También la tuvo la de 1870 en la misma ciudad, que se propagó hacia el sur, llegando a Alicante y la de 1878 en Madrid⁴. La península ibérica fue el principal reducto europeo de fiebre amarilla.



Texto sobre la epidemia de Barcelona (1821)



Texto de Evaristo Manero sobre la epidemia en Alicante (1870)

Colonos, azúcar y esclavos

La historia de la fiebre amarilla se asocia a la aventura, a un “cierto sabor romántico” según Macfarlane Burnett⁵. Con epicentro en el mar Caribe, parecía que brotaba como un miasma de las malolientes y abarrotadas bodegas de los barcos de esclavos. La fiebre amarilla originaba la muerte de ingleses, españoles y nativos, respetando aparentemente a los esclavos negros. Mercaderes, soldados, marineros, bucaneros, caían víctimas de la enfermedad. La costa africana, era para muchos el hogar de la fiebre amarilla.

Era también el lugar donde reclutar trabajadores para servir como fuerza del trabajo al interés de los esquiladores del fértil continente americano. La fiebre amarilla está ligada al desarrollo, un proceso de múltiples capas, controlado por una minoría de organizadores europeos distanciados de cuanto acontecía en África, América y en los buques que atravesaban los océanos⁶.



Inversores que no se interesaban en los costes humanos que se originaban. En Europa había una gran demanda de azúcar, índigo, tabaco y algodón, riquezas que había que traer a cualquier precio.

El comercio de esclavos

El trasiego de barcos llevando colonos, soldados y esclavos para importar mercaderías era interminable. Hay varios relatos de epidemias entre las tropas inglesas, españolas o francesas que ocupaban las nuevas colonias^{2,7,15}. Un elemento sugestivo que ejemplifica la asociación entre colonialismo, esclavitud y fiebre amarilla es el comercio del azúcar. Las islas de Barbados o La Española (Haití, República Dominicana) se convirtieron en el centro de una revolución, la producción de caña de azúcar, un producto desconocido en Europa, que hasta la fecha utilizaba la miel para endulzar. Ese cambio en un hábito de consumo originó la creación de inmensas plantaciones cuyas cuadrillas eran en su mayoría esclavos negros aunque también había peones blancos llegados de Europa para escapar de la pobreza. Hacinados, maltratados, removían la tierra, talaban árboles, pisaban el suelo húmedo.

La producción industrial de azúcar

Luego dormían mezclados en barracones, cerca de los muelles donde marineros enfermizos descargaban alimentos y mercancías necesarios para la plantación. Era el lugar idóneo para que se reprodujera en número suficiente el que luego se descubriría como vector de la fiebre amarilla y ésta se propagara^{1,6}.



Durante años se atribuyó la enfermedad a los miasmas envenenados de los pantanos, a los efluvios provenientes de la suciedad de los muelles portuarios, al aliento de las gentes o a la desgracia divina. Se discutió sobre si su origen era una u otra orilla del Atlántico, controversia mantenida hasta la actualidad y se declaró a los esclavos introductores de la

enfermedad en las Antillas, conviniendo además que estos no la padecían. Las controversias se fueron aclarando a lo largo del siglo XX.

El mosquito, Finlay versus Reed

Aunque se evoque a Crawford (1807), Nott (1848) o Beauperthuy (1854) como precursores en la idea de que un insecto podría ser el vehículo de la enfermedad¹⁶, es irrefutable que **Carlos Juan Finlay Barrés** (1833-1915) emite la primera teoría sobre el papel del mosquito en la transmisión de la fiebre amarilla^{2,4,8, 16-24}. Finlay publicó durante el periodo comprendido entre 1864-1912, un total de 187 artículos sobre diferentes enfermedades infecciosas, de los que 127 trataban sobre la fiebre amarilla²².



Natural de Camagüey, era hijo de un médico cubano de origen escocés, fue educado en Francia, estudió medicina en Filadelfia, donde se doctoró, revalidando su título en La Habana. Dedicó sus esfuerzos al estudio de las dos enfermedades de mayor prevalencia en la época, la fiebre amarilla y el cólera. Durante el transcurso de la V Conferencia Internacional en Washington, el 18 de febrero de 1881, donde asiste como delegado especial por Cuba y Puerto Rico en la Delegación Española, da a conocer su hipótesis.

Sus tres condiciones para que se propague la fiebre amarilla son:

- a) que exista un enfermo de fiebre amarilla, en cuyos capilares el mosquito pueda clavar sus lancetas e impregnarlas de partículas virulentas en el período de la enfermedad.
- b) que la vida del mosquito se prolongue lo suficiente entre la picada hecha al enfermo y la que deba reproducir la enfermedad.
- c) que el sujeto al que el mosquito vaya a picar más tarde sea apto para contraer la enfermedad²⁴.

De vuelta a La Habana, inicia unas inoculaciones experimentales y en la Real Academia de Ciencias Médicas, el 14 de agosto de 1881, presenta su trabajo titulado “El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla”, asegurando que se trata de la hembra del mosquito *Stegomyia*, hoy conocido como *Aedes aegypti*.

REAL ACADEMIA DE CIENCIAS MEDICAS, FISICAS Y NATURALES
DE LA HABANA.

SESIÓN DEL 14 DE AGOSTO DE 1881.

El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la
fiebre amarilla.

POR EL DR. CARLOS FINLAY, DE LA HABANA.

Sr. Presidente.-Sres. Académicos:—

Texto de Finlay sobre la fiebre amarilla (1881)

Su aportación sobre este vector que causaba el contagio fue acogida con escepticismo y se le acusó de divagar. Además de novedosa era una idea discrepante con las teorías de la

época. Ayudado por el médico español Claudio Delgado (1843-1916), prosiguió durante veinte años sus trabajos llegando a tener protocolizadas 104 inoculaciones experimentales en 1900.

La situación política en la Cuba de aquellos años era complicada. Convertida en objeto de deseo comercial por los Estados Unidos, esta incipiente potencia no dudó en estimular los movimientos independentistas de la colonia española, cuya relación con la metrópoli se hallaba deteriorada por una administración trasnochada y corrupta.

En 1895 se inicia un levantamiento revolucionario, que tras diversos avatares el gobierno español empieza a controlar a finales de 1897. Estados Unidos, movido por el interés en monopolizar las exportaciones de azúcar, decide intervenir en el conflicto hispano-cubano. El **acorazado “Maine”**, enviado a La Habana para proteger a sus súbditos, se hunde a causa de una explosión nunca esclarecida que proporciona la excusa para declarar la guerra a España en 1898.



Meses después, el Tratado de París confirma la derrota española y otorga a Estados Unidos las colonias hispanas de las Antillas y Filipinas.

La breve guerra causó entre las tropas americanas un total de 968 bajas en combate, sin embargo, cerca de 5.000 soldados murieron por la fiebre amarilla. Los americanos ocupan la isla (1898-1901) y destinan allí un ejército de ocupación de 50.000 efectivos. Preocupados por los efectos que la enfermedad podría tener, deciden investigar el origen de la misma.

Las dos últimas décadas del XIX corresponden a la eclosión de la microbiología, la influencia de los trabajos de Koch y Pasteur movilizó a los científicos en la búsqueda de gérmenes que explicaran la etiología de las enfermedades infecciosas.

Entre 1883 y 1897 varios autores creyeron haber identificado al responsable de la fiebre amarilla, Lacerda, Freire, Sternberg (1890, bacille x) o el propio Finlay (1888, microoccus tetragenus febris flavae) expusieron sus teorías.

La más consistente y aceptada fue la de Giuseppe Sanarelli, Director del Instituto de Higiene de Montevideo, que propuso al bacillus icteroïdes como provocador de la enfermedad. Novy en 1898, demostró que ese germen no era otro que el del cólera de los cerdos, confirmado al año siguiente por los trabajos de Reed y Carroll^{16,24}.

Mientras algunos médicos militares como Sternberg postulaban la existencia de un germen, él mismo había creído aislarlo, otros como Henry Rose Carter, apuntaban hacia un huésped intermedio, un “período extrínseco de incubación”, como había podido observar tras establecer varias cuarentenas.

La expansión imperialista americana sobre Cuba y Puerto Rico

Sternberg intenta poner fin al debate sobre el germen y la propagación de la enfermedad creando la “Yellow Fever Commission”. Encabezada por el Mayor Walter Reed (1851-1902) cirujano del ejército, tiene por misión descubrir la causa de la fiebre amarilla. La Comisión, de la que forman parte James Carroll (1854-1907), el bacteriólogo Jesse William Lazear (1866-1900) y Arístides Agramonte (1868-1931), realizará sus investigaciones entre 1900 y 1902^{12,16,19,25,26}.



El verano de 1900 fue el momento crucial. Sin un plan preestablecido, el grupo de Reed se reúne a finales de junio en las barracas de Columbia del pueblo de Quemados. A instancia de Sternberg, vuelven a confirmar tras estudiar 18 casos clínicos y efectuar 11 autopsias, que el bacilo icterode de Sanarelli, no es el agente casual, aunque puede estar presente y ser considerado como un invasor secundario de la enfermedad^{16,26}.

Deciden entonces concentrar sus esfuerzos en el mecanismo de transmisión, lo que requería utilizar voluntarios humanos. Un primer intento, tratando de infectar a sujetos sanos con ropas o mantas utilizadas por enfermos de fiebre amarilla, fracasa y se descarta la teoría sobre la transmisión por fomites. Reed hace una apuesta arriesgada, acuciado por la presencia de dos investigadores ingleses, Durham y Myers, que asocian la opinión de Carter sobre un mecanismo intermediario a la vieja teoría de Finlay sobre el mosquito, da la orden de llevar a cabo un experimento.

El 1 de agosto la Comisión visita a Finlay, quien les entrega unos huevecillos de mosquito. Rápidamente se ponen manos a la obra y con voluntarios del ejército americano, incluido el propio Carroll se hacen picar por mosquitos que previamente habían picado a enfermos amarílicos. Carroll, se infecta y padece la enfermedad junto a otros soldados que corren la misma suerte en días posteriores. Lazear es picado accidentalmente por un mosquito en el hospital de “Las Ánimas” (La Habana) el 13 de septiembre con fatal resultado ya que muere el día 25.

THE YELLOW FEVER COMMISSION (1900-02)



Walter Reed
(1851-1902)



Jesse Lazear
(1866-1900)



James Carroll
(1854-1907)



Arístides Agramonte
(1868-1931)

La consternación se apodera de los miembros de la misión. Una nota preliminar de Reed, datada el 27 de octubre anuncia que “el mosquito sirve como huésped intermedio del parásito de la fiebre amarilla y que es altamente probable que la enfermedad se propague sólo por la picadura del insecto”²⁵. Los peligros del ensayo experimental obligan a tomar medidas estrictas de seguridad. Reed recibe una subvención y se construyen barracas aisladas, con rejillas en ventanas y puertas en los que se denominó “Campo Lazear”.

Se reclutan voluntarios entre militares americanos e inmigrantes españoles a los que se hizo firmar un documento redactado en inglés y español que advertía de los riesgos e incluía una gratificación de 100 dólares en oro por participar durante tres semanas en los experimentos. Fue la primera vez que se utilizó en investigación médica una hoja de consentimiento informado²⁷.

Por picadura directa de mosquito o inoculación subcutánea de sangre de enfermos, los cobayas humanos padecieron la enfermedad con distintos niveles de gravedad.

Las conclusiones de la Comisión fueron que:

- a) el mosquito es el vector de la fiebre amarilla.
- b) tras una picadura infectante la enfermedad aparece entre el tercer y quinto día, evolucionando hacia la curación o la muerte.
- c) hay un intervalo de doce días tras el momento en que el mosquito consume sangre infectada para que éste pueda transmitir la infección.
- d) la fiebre amarilla puede provocarse experimentalmente con una inyección subcutánea de sangre de un enfermo que se encuentra en el primer o segundo día de infección.
- e) la fiebre amarilla no se transmite por contagio.
- f) los huevos de mosquito no contienen la enfermedad (luego se revelará como falso).
- g) el agente etiológico es un virus filtrable 4,25.

La lectura sobre la paternidad de estos hallazgos produce efectos sorprendentes. Se quiso enfrentar a un Finlay tildado de “viejo loco teorizante, chiflado decrepito de achuletas patillas” 28 con la excelencia rigurosa de Reed, apoyado por la propaganda norteamericana de la época que el otorgaba el éxito. Finalmente la historia ha dado a cada uno su lugar^{16,18,19,25,26}.

Finlay, reconocido por la Asociación Americana de Salud Pública, cuya 31ª Reunión presidió en 1904, tuvo la intuición, mostró una idea, su error fue inocular demasiado pronto (el mosquito necesita 12 días para ser infectante) y utilizó sangre de enfermos al final de evolución, en lugar de cuando son infectantes (entre el segundo y tercer día de enfermedad).

Reed llevó a cabo una acertada demostración y también reconoció la labor de Finlay. Ambos bebieron de las ideas precursoras de Manson (filariasis) o Ross (malaria) que también apuntaban a los insectos como vectores. Aún quedaban preguntas por responder, pero había llegado el momento de la acción.



Los “Conquistadores de la fiebre amarilla” por Dean Cornwell, Finlay con Reed y el resto de la Comisión

La lucha urbana contra el vector



En febrero de 1901, el **Mayor William Crawford Gorgas** (1854-1920), jefe sanitario de La Habana, pone en marcha un plan de saneamiento de calles y viviendas, vigilancia de las aguas y fumigación de los mosquitos con un resultado espectacular. Si en 1900 se dieron en la ciudad 1.400 casos de fiebre amarilla, en 1902, no se produjo ninguno. Estas medidas sanitarias afectaron también al decrecimiento de la malaria^{12,16,29}. La lucha contra el vector se traslada a otros lugares.

África era considerada “la tumba del hombre blanco”, tal era el número de los que morían diezmados por las epidemias. En Senegal, dos estelas (una en Saint Louis y otra en Gorée) recuerdan el nombre de los médicos y farmacéuticos caídos durante la epidemia de 1878. La ocurrida en 1900-01 fue especialmente virulenta. La preocupación ante las repercusiones comerciales que originaba, movió al Instituto Pasteur a enviar una misión a Brasil, un lugar endémico, para estudiar a fondo la enfermedad.

En noviembre de 1901, Paul-Louis Simond, conocido por sus trabajos sobre la transmisión de la peste, Emile Marchoux y Alexandre Salimbeni, se establecen en un hospital de Río de Janeiro. Durante el periodo que dura su estancia (1901-05), confirman la etiología viral de la enfermedad, precisan aspectos clínicos de la misma, ensayan tímidamente el uso de sueros, observan la transmisión vertical del virus amarílico en el *Aedes Aegypti* (largamente contestada y confirmada años después) y encuentran que la enfermedad se produce en niños de forma poco severa, lo que podría explicar que en zonas endémicas existiera una cierta inmunidad consecutiva a infecciones benignas durante la infancia.

Sus principios sobre la profilaxis de la enfermedad (destrucción de mosquitos y larvas, protección de los enfermos contra nuevas picaduras aislándolos en zonas con tela metálica)

y saneamiento de la ciudad, son aplicados por Oswaldo Cruz, bacteriólogo brasileño, a la sazón Director Federal de Salud Pública. Crea el Servicio de Profilaxis de la Fiebre Amarilla (1903), llamado las brigadas anti-mosquito de Cruz que acometen de forma draconiana una serie de medidas que serán objeto de fuerte controversia (drenaje de las charcas, pulverización de las larvas, limpieza de aljibes, petroleado de rejillas de desagüe y multas a los vecinos que no saneaban sus domicilios).

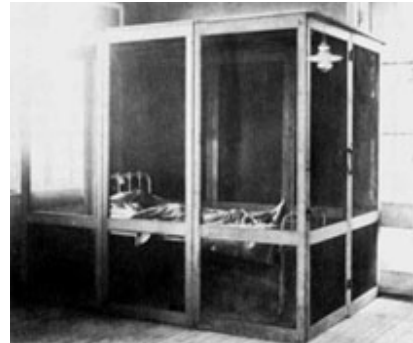
Cruz aprovecha para ordenar la vacunación obligatoria contra la viruela, lo que origina la conocida Revolta da vacina (1904). Con todo, en 1906, la fiebre amarilla desaparece de Río y se reivindica la figura del salubrista^{30,31}. Ribas realizó actuaciones similares en Sao Paulo (1903).



El **proyecto del Canal de Panamá**, iniciado por Lesseps en 1882, se hallaba interrumpido por las epidemias de fiebre amarilla y malaria. El intervencionismo americano, decidido a acabar la obra y ante el éxito de Gorgas en La Habana, trasladan a éste a la ciudad de Panamá en 1904. Impone las ya citadas medidas y en dos años erradica la fiebre amarilla del país, las obras del Canal finalizaran en 1914 29.

En el increíble espacio de tres años se había encontrado la causa de la fiebre amarilla, su modo de transmisión y la forma de controlarla. ¿Podría aislarse el virus y encontrar una vacuna preventiva?

Los norteamericanos, conscientes del valor social que suponía estar a la cabeza de la investigación médica, hasta entonces llevada a cabo por los europeos (Institutos Pasteur, Koch o Wellcome), deciden invertir en ciencia. En 1913 se crea la Fundación Rockefeller para “contribuir al bienestar de la humanidad en todo el mundo”, dos años después se invita a Gorgas, ascendido a general y cirujano jefe del ejército americano a formar parte de la misma. Se organiza bajo su dirección una Comisión de la Fiebre Amarilla de la Fundación Rockefeller de la que forman parte Henry Rose Carter, Juan Guiteras, Lyster o Whitmore. Se dedican a visitar diferentes países susceptibles de endemia como Brasil, Perú, Colombia, Venezuela o Ecuador.



Aislamiento de un enfermo durante las obras del Canal de Panamá

Tras diferentes viajes concluyen que el único foco endémico en Sudamérica es la zona de Guayaquil en Ecuador. Recomiendan que se elimine el foco y se mantenga la vigilancia en la costa brasileña, en el litoral caribeño y que se extiendan las investigaciones a México y el oeste africano, ambas regiones bajo sospecha.

En 1918, miembros de esta Comisión se desplazan a Guayaquil. Será el primer esfuerzo de la Fundación Rockefeller para controlar una enfermedad con un plan efectivo de medidas

anti-mosquito. Uno de los investigadores del grupo, Hideyo Noguchi, que había estudiado el treponema pálido de la sífilis y la leptospira icterohemorrágica de la enfermedad de Weil, cree encontrar el agente causal de la fiebre amarilla, la leptospira icteroides. Será un error que tendrá confundidos a los investigadores durante algunos años.

El propio Noguchi intenta elaborar una vacuna e incluso viaja a África para aislar su leptospira en aquel continente. No lo consigue y muere en 1928 precisamente de fiebre amarilla, la enfermedad que trataba de combatir. La Fundación Rockefeller muestra una gran actividad entre 1918 y 1924 en América Central y del Sur interviniendo y atajando sucesivos brotes de fiebre amarilla, que queda bajo control.



Monumento en la Isla de Gorée (Senegal) en recuerdo de los 21 médicos y farmacéuticos fallecidos durante la epidemia de 1878



Médicos del Cuerpo Colonial de Salud en Senegal

En 1920, Gorgas, el cubano Guiteras, Noble, Stokes, Horn y Tytler deciden desplazarse a África, retomando la idea que fue suspendida por el inicio de la Iª Guerra Mundial. Esta Comisión del oeste africano tiene por objetivo informar sobre la fiebre amarilla en la región y entrever la posibilidad de adoptar medidas de control. Gorgas fallece durante el viaje y Noble asume el mando, llegan a Lagos, el 17 de julio. Visitan Dahomey, Sierra Leona, el Congo Belga, Ghana y Senegal. La Fundación Rockefeller ha tomado posiciones en el continente africano donde desarrollará importantes investigaciones.

Aislar el virus: selva, monos, suero y vacunas

Si el escenario del encuentro y combate contra el vector de la fiebre amarilla fue el continente americano, la batalla para encontrar el virus y su vacuna se libró en el africano. Durante el periodo de entreguerras, el Instituto Pasteur y la Fundación Rockefeller reprodujeron las zonas de influencia política de Francia y Estados Unidos en África. Una competencia por el prestigio que, sin embargo, no afectaba tanto a los verdaderos protagonistas, los investigadores, más dotados para la colaboración.

La Comisión de la Fiebre Amarilla del Oeste de África reinicia sus trabajos en Nigeria (1925) esta vez a las órdenes de Stokes, descartando en primer lugar la existencia de la leptospira de Noguchi tras un exhaustivo estudio de casos. Posteriormente intentan encontrar un animal de experimentación. Entre 1926 y 1927 una epidemia asola la región.

En junio de 1927, Mahaffy, miembro de la Comisión establecido en Accra investiga casos de un brote de fiebre amarilla ocurridos en el poblado de Kpeve. Obtiene sangre de dos nativos que habían padecido una forma leve de la enfermedad treinta horas antes, uno de ellos, un joven de 28 años llamado Asibi^{16,32}. Mahaffy y Bauer inoculan la sangre obtenida en un macaco rhesus, un tití y dos cobayas. El macaco desarrolla fiebre al cuarto día de la inoculación y muere al siguiente.

Esta primera transmisión del virus desde un hombre a un animal abría nuevas posibilidades de investigación sobre el terreno. Comenzaba también la propagación de la hoy célebre cepa Asibi del virus de la fiebre amarilla. Los mismos investigadores confirman que el agente de la fiebre amarilla es un virus filtrable; que la infección se transmite de mono a mono y del hombre al mono por inyección de sangre recogida al principio de la enfermedad; que puede transmitirse de mono a mono por el *Aedes Aegypti*; que una vez infectados, los mosquitos guardan su poder infeccioso toda su vida (hasta tres meses); y, que la picadura de un solo mosquito infectado puede provocar una infección mortal en el mono^{4,16,32}.

El hallazgo pone al descubierto que los monos pueden participar como reservorio de la infección en la transmisión de la fiebre amarilla. Fred Soper describirá en 1935 la fiebre amarilla selvática, reconociendo las anteriores contribuciones de Roberto Franco (1907). Se daría, por tanto, un ciclo urbano (mosquito-hombre) y otro selvático (mono-mosquito), la interacción entre ambos, la transición en el ecotono de uno a otro hace del mosquito el intermediario perfecto.

Esto explica las reapariciones de brotes epidémicos en zonas urbanas en las que se creía erradicada la enfermedad. Población infectada procedente de poblados próximos a zonas selváticas propagaría la enfermedad. Señala también la dificultad para erradicarla totalmente, pueden controlarse con fumigaciones y otras medidas las ciudades, pero es más difícil en la jungla. Es cuestión de tiempo, no obstante, la tala de grandes masas forestales en nombre de la civilización acabará con el problema.

Las evidencias acumuladas en laboratorios de Brasil, Colombia y África, implicaron a varias especies de mosquitos, aunque podría resumirse que mientras el *Aedes Aegypti* sería el vector en la fiebre amarilla urbana, el *Haemagogus* (América) o el *Aedes Africanus* (África), mantendrían el ciclo selvático.



La epidemia de 1927 también alcanzó a Senegal, lo que no dejó indiferentes a los investigadores franceses del **Instituto Pasteur de Dakar**. Allí es desembarcado Jean Laigret para acometer la defensa sanitaria de la ciudad. Conoce los trabajos que están realizando Noguchi o Stokes con la Fundación Rockefeller en Nigeria y Ghana. Se emplea a fondo organizando equipos de fumigación, aislando enfermos en una ciudad desolada.

Días después llega a Dakar Watson Sellards, profesor de la Universidad de Boston y amigo

de Stokes que acababa de morir por la fiebre amarilla. Sellards estaba al tanto de los trabajos de la Comisión y traía con él macacos. Laigret, tiene noticia de que un joven sirio, François Mayali, se encuentra enfermo aunque no le da importancia porque cree tener malaria. Laigret lo convence para que se hospitalice: es un caso de fiebre amarilla. Esa noche Sellards y Laigret le extraen sangre que inoculan a los monos. Hacen que varios mosquitos piquen a Mayali y luego que éstos piquen a los macacos.

El resultado es óptimo, consiguen aislar lo que se llamó cepa francesa del virus amarílico o cepa Dakar. Esta cepa se distribuyó entre el Viejo y el Nuevo Mundo, enviándose a laboratorios de Londres, París, Ámsterdam y Río de Janeiro para el desarrollo de una vacuna frente a la fiebre amarilla^{32,33}. Sellards vuelve a Boston con hígado de macaco rhesus infectado con el virus francés.

Max Theiler, que desde 1922 trabajaba como asistente de Sellards, descubrió que la inoculación intracerebral del virus en ratones producía la enfermedad, demostrando el neurotropismo de la cepa. Con el “test de protección en ratones”, mediante la administración de suero inmune simultáneamente junto con el virus, los ratones quedaban inmunizados.

Gracias a la aplicación de este test en muestras de sangre, se pudo conocer la distribución geográfica mundial de la fiebre amarilla, lo cual resultó más útil que la incidencia de la enfermedad, puesto que había una deficiente notificación de los casos y en los años 30´ las cifras publicadas sólo se referían a países europeos⁴.

En Nueva York (1931), Sayer, Kitchen, Lloyd y Sellards fueron los primeros en explotar la cepa francesa a partir del cerebro de ratón de Theiler para la inmunización humana junto con suero humano inmune. Éste se añadió con la intención de atenuar el virus, ya que se habían dado casos adquiridos de fiebre amarilla leve en el propio laboratorio y los monos que se habían inoculado intra-cerebralmente o incluso parenteralmente con este virus desarrollaban encefalitis.

Se vacunó a 15 pacientes ingresados en el Hospital del Instituto Rockefeller para la Investigación Médica y se observaron una vez dados de alta, apareciendo algunas reacciones leves. Aunque no se pudo aislar el virus infeccioso en sangre, la leucopenia y la inmunidad desarrolladas indicaban que la vacunación implicaba un proceso infeccioso real³². El uso de la serovacunación se estandarizó para la inmunización de los trabajadores de laboratorio. Así, en 1934 se habían inmunizado 56 personas en Nueva York y Findlay había llevado a cabo estudios similares en Londres.

Sin embargo, el requerimiento de suero humano inmune y la dificultad en establecer condiciones estándar para la preparación de la vacuna por inmunización pasiva-activa impidieron su uso extendido.

Si el escenario del encuentro y combate contra el vector de la fiebre amarilla fue el continente americano, la batalla para encontrar el virus y su vacuna se libró en el africano. Durante el periodo de entreguerras, el Instituto Pasteur y la Fundación Rockefeller reprodujeron las zonas de influencia política de Francia y Estados Unidos en África. Una

competencia por el prestigio que, sin embargo, no afectaba tanto a los verdaderos protagonistas, los investigadores, más dotados para la colaboración.

Investigando en paralelo: Factoría Pasteur y Fundación Rockefeller

Monath ha señalado que la historia de las vacunas de la fiebre amarilla proporciona ejemplos paradigmáticos para mejorar el desarrollo de nuevas vacunas. Desarrolladas empíricamente, competían dos tipos de vacunas que evolucionaron durante un período en que la ética de la investigación clínica no estaba claramente establecida.

No se hicieron tests formales de eficacia y se utilizaron pases incontrolados que conducían a sobreatenuación o reactogenicidad. A los problemas relacionados con algunos efectos indeseables hay que añadir el punto débil que constituía la termoestabilidad. Cumplían mal el requisito para ser combinadas con otras vacunas y existieron graves dificultades para implementar una vacunación efectiva en la población³².

Durante los años 30´ los científicos franceses de la factoría Pasteur buscarían una vacuna neurotrópica sin la adición de suero, mientras que el grupo del Instituto Rockefeller iniciaría una investigación para una variante menos patogénica que el virus neurotrópico y para mejorar los métodos de propagación del virus.

En 1932, Sellards, desde Harvard, y Laigret, trasladado al Instituto Pasteur de Túnez, fueron los primeros en inocular la cepa francesa a humanos preparada en cerebro de ratón en ausencia de suero inmune, observando una buena tolerancia, así como la aparición de anticuerpos neutralizantes. El estudio dirigido por Laigret con 7 pacientes de sífilis, algunos incluso con enfermedad del sistema nervioso central, pone de manifiesto el déficit de códigos éticos en aquella época para la experimentación en humanos.

En 1934, Mathis, Laigret y Durieux describieron la vacunación por escarificación con un virus más atenuado de más de 3.000 personas, principalmente ex-patriotas residentes en África occidental francesa. Aproximadamente un tercio de las vacunas tuvo reacciones febriles y hubo dos casos de meningitis y mielitis. Al año siguiente, Nicolle y Laigret modificaron la formulación de una inyección única de virus atenuado de cerebro de ratón³².



Jean Laigret (1893-1966)

En 1939, Peltier y Durieux, en el Instituto Pasteur de Dakar, demostraron que la vacuna de la fiebre amarilla se podía administrar en combinación con la de la viruela, también por escarificación mediante ped-o-jet, vacunándose aproximadamente 100.000 personas contra ambas enfermedades en Senegal, sin incidentes y con una gran efectividad³⁴.

En 1940-41, los ensayos se habían extendido a Costa de Marfil y Sudán. Los alentadores resultados abrieron el camino para un amplio programa de inmunización y para el

perfeccionamiento de la producción de la vacuna de cerebro de ratón en Dakar³².

Paralelamente al desarrollo de la vacuna neurotrópica francesa (VNF), en el Instituto Rockefeller se empezó a trabajar en una vacuna atenuada sin neurovirulencia. En 1936, Lloyd, Theiler y Ricci describieron el primer cultivo in vitro de la cepa Asibi. Tras varios pasos, el denominado virus 17E perdía viscerotropismo en monos, aunque conservaba capacidad para producir encefalitis mediante inoculación intracerebral. Por este motivo, se añadió suero inmune para la sero-inmunización de los trabajadores de laboratorio con este virus, en sustitución del virus de cerebro de ratón.



Max Theiler (1899-1972), Premio Nobel de Medicina en 1951

En 1936 se detectó un descenso de viscerotropismo del virus Asibi en cultivos de embrión de pollo. Smith probó con éxito el virus denominado 17D en cultivos de embrión de pollo desprovistos de cerebro y la médula espinal, confirmando junto con Theiler que este virus tenía una escasa neurovirulencia en ratones y monos, quedando éstos protegidos frente al virus.

En marzo de 1937, Theiler y Smith publicaron el hallazgo y los primeros ensayos clínicos con el virus 17D, siendo ellos mismos los primeros en probar la vacuna mediante inyección subcutánea junto con otros dos sujetos. Después se les administró altas dosis de virus atenuados a 5 sujetos no inmunes, incrementándose el nivel de anticuerpos protectores en suero sin efectos adversos graves.

Sin embargo, pese al empeño de Theiler, no se pudo demostrar que la ausencia de tejido nervioso fuese la responsable de la atenuación, sino que se atribuyó a mutaciones producidas o a la selección de variantes preexistentes durante el curso de un experimento sistemático. A partir de 1947 se implantó un sistema de siembra del virus 17D para evitar la sobre e infra-atenuación de la vacuna.

El desarrollo de la vacuna 17D le valdría a Theiler el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1951³².

De las campañas masivas a los programas

Tras la vacuna de la viruela, descubierta 135 años antes, la de la fiebre amarilla fue la primera vacuna humana usada a nivel poblacional en gran escala para controlar una enfermedad epidémica³².

En 1896 ya se había creado en Saint Louis (Senegal) un servicio de vacunaciones, que se transfirió a Dakar en 1921, dando lugar al Instituto Pasteur de esa ciudad en 1924. La experiencia vacunadora contra la viruela en el África occidental establecida por los médicos coloniales franceses favoreció la puesta en marcha de inoculaciones contra la fiebre amarilla mediada la década de los años 30´.

Las campañas de masas se inician en 1939, vistos los aceptables resultados, en 1941 se

ordenó la vacunación por escarificación de la población civil, africana y europea, y militar en África occidental francesa. En un plazo de aproximadamente 7 años, la VNF pasó de probarse de manera inicial en humanos a utilizarse en ensayos a gran escala³². Desde 1939 hasta 1952 llegaron a administrarse más de 38 millones de dosis, junto con la vacuna antivariólica⁴.

Las intensas campañas de vacunación, mediante las que se inmunizaba a 25 millones de personas cada 4 años, hicieron desaparecer progresivamente la fiebre amarilla en África occidental francesa, mientras que permanecía endémica provocando epidemias en los países donde no se había aplicado un programa de vacunación⁴. Las primeras preocupaciones sobre la reactogenicidad se dispararon conforme se vacunaba a más personas. Aunque se observaron casos de reacciones del sistema nervioso central, los riesgos asociados a la vacunación se consideraron mucho menores que los riesgos de adquirir la fiebre amarilla³².

El éxito observado abrió camino para un amplio programa de inmunización y para el perfeccionamiento de la producción de la vacuna de cerebro de ratón en Dakar. La ausencia de casos de fiebre amarilla desde 1954 hasta 1960 trajo consigo la interrupción de la inmunización sistemática³⁵. A consecuencia de esto, surgieron diversas epidemias en África. El brote más grave estalló en Etiopía entre 1960 y 1962, notificándose 30.000 fallecimientos y estimándose 100.000 casos en una población evaluada de 1 millón de personas⁴. En 1965 se produjo una epidemia con 2.000 a 20.000 casos estimados y entre un 11-44% de fallecidos, siendo la mayoría niños menores de 12 años³⁶.

Puesto que desde 1961 no se vacunaba a niños menores de 10 años, se amplió la vacunación con el VNF en esta edad para aumentar la cobertura poblacional, apareciendo 248 casos de encefalitis con una tasa de letalidad de un 20%. Pese a la ventaja de la forma de administración de esta vacuna, la larga inmunidad conferida y su mayor potencia en comparación con la cepa 17D, los efectos en ocasiones fatales del neurotropismo de esta vacuna llevaron a la suspensión de su manufactura en 1980⁴.

La vacuna 17D comenzó a aplicarse en América simultáneamente a la VNF. En 1938, Smith, Penna y Paoliello anunciaron un método seguro de inmunización a gran escala mediante la 17D. Las campañas de vacunación se llevaron a cabo en los estados de Sao Paulo y Paraná de Brasil, pudiéndose controlar la fiebre amarilla en este país. La vacunación se mostró segura incluso en niños y mujeres embarazadas, con reacciones más intensas sólo en el 1-2%⁴. En 1940 se vacunó a más de 55.000 habitantes del Estado de Minas Gerais, la mitad de la población, detectándose casos graves de encefalitis, por lo que se dejó de añadir un 10% de suero humano normal a la vacuna a partir de ese año.

Sin embargo, en Nueva York se volvió a usar en la preparación de 400.000 vacunas destinadas a las tropas americanas, que iban a intervenir en la IIª Guerra Mundial. En 1942, surgió un brote de hepatitis en el ejército con 28.000 casos de ictericia y 62 muertes por hepatitis fulminante. A consecuencia de esto, la vacuna 17D se manufacturó sin suero definitivamente y no se notificaron más casos. Más tarde se observaría que algunos lotes del suero humano que con que se había diluido la vacuna estaban contaminados por el virus

de la hepatitis B⁴.

A pesar del incidente, durante la guerra las tropas aliadas fueron vacunadas con la cepa 17D, permaneciendo protegidas frente a la enfermedad. En 1981 la OMS publicaría un estudio que confirmaba la persistencia de anticuerpos neutralizantes 30-35 años después de la inmunización con vacuna 17D a estos veteranos de guerra³⁷.



VNF: vacuna neurotrópica francesa FA: fiebre amarilla

Evolución de las vacunas contra la fiebre amarilla

La vacuna 17D fue también utilizada ampliamente en África, Kenia, en la década de 1941 a 1951, 379.000 vacunados o en Mombasa, donde se inmunizó a 78.000 personas de otras etnias durante ese periodo 38. La aparición de 15 casos de encefalitis en el Reino Unido, Estados Unidos y Francia sirvió de base en 1951 para recomendar la no utilización de la vacuna 17D en menores de 6 meses.

Entre 1950 y 1953, se produjeron fuertes brotes de fiebre amarilla en el sureste de Brasil, por lo que se emprendieron intensas campañas de vacunación, llegando a producirse 12 millones de inmunizaciones⁴. El uso del pedojet a partir de los años 60⁷ facilitó la posibilidad de inmunizar hasta 500 personas cada hora.

En 1957 el Comité de Expertos en Fiebre Amarilla de la OMS concluyó que la elección de la cepa vacunal debería estar bajo control de las autoridades sanitarias, expresando la necesidad de poseer lotes de siembra primarios y secundarios controlados para su fabricación. En 1976, se establecieron las pruebas de seguridad a las que debe someterse la vacuna y las pruebas de estabilidad. En la década de los 80 se consiguió solventar la inactivación de la vacuna 17D por el calor, gracias a un excipiente producido por el Instituto Pasteur de Dakar que la hacía termoestable.

Vigilancia y perspectivas

La fiebre amarilla padece un grave problema de infranotificación. La relajación en la vigilancia epidemiológica, lo que lleva al recrudecimiento de la enfermedad en zonas endémicas, ha hecho que desde 1984 a 1994 se notificaran 22.431 casos y 5.889 muertes de fiebre amarilla en el mundo, la cifra más alta desde 1948⁴.

Actualmente la cobertura vacunal es mejor en regiones endémicas de Sudamérica, entre un 80-90%, que en África, donde la cobertura oscila entre 1-40% en la mayoría de los países. La exclusión de los niños en las campañas de vacunación durante los brotes ha llevado en las últimas epidemias a una afectación de los menores de 15 años. La OMS junto con la Alianza Global para Vacunas e Inmunización (GAVI) promueve la incorporación de la vacuna de la fiebre amarilla en los programas de vacunación infantil y conseguir un alto nivel de cobertura.



Países con endemia de fiebre amarilla

En 2005, de entre 31 países en riesgo de la Región Africana, 22 habían incorporado la

vacuna de la fiebre amarilla en sus programas de inmunización. De ellos, 11 lo hicieron en los últimos 5 años, aumentando su cobertura vacunal. El total de niños protegidos en 2004 era de 3,1 millones, en comparación con 1,6 millones en el año 2000.

Países con endemia de fiebre amarilla

En los 11 países de América con riesgo de fiebre amarilla, se declararon 204 casos y 97 muertes en 1999. Después, se ha visto una reducción significativa en el número de casos gracias al énfasis puesto en la inmunización, dándose 102 casos y 51 muertes en 2000, y 80 casos con 46 muertes en 2001. En Brasil, en la década de los 90', se ha incrementado la vacunación frente a la fiebre amarilla para hacer frente a los casos registrados en 1993³⁹. En Colombia, hubo un brote de fiebre amarilla entre diciembre de 2003 y enero de 2004 declarándose 28 casos, con 11 muertes, un 39% de casos fatales. Para garantizar la cobertura al 100% en zonas rurales y urbanas, se proporcionaron 3 millones de vacunas de la fiebre amarilla.



El mosquito *Aedes aegypti*

En la actualidad la única vacuna que se produce es la de virus vivos atenuados de la cepa 17D, cuya distribución se lleva a cabo sólo en los centros aprobados por la OMS, se utilizan las subcepas 17DD (Brasil) y 17D-204 (resto de fabricantes). La vacunación no se recomienda en menores de 9 meses, y está contraindicada en menores de 6 meses, en embarazadas y en pacientes con inmunodeficiencia por cáncer, VIH/SIDA o tratamiento inmunosupresor.

En 1998 se creó la ENIVD “Red Europea para el Diagnóstico de Enfermedades Virales Importadas”, un sistema de vigilancia y notificación de reacciones adversas que incluye a la fiebre amarilla y que está proporcionando información sobre casos de efectos indeseables de tipo viscerotrópico o neurotrópico.

Red Europea para el Diagnóstico de Enfermedades Virales Importadas



Para entrar en países endémicos o viajar desde éstos a países infestados por *Aedes aegypti*, se exige un certificado de vacunación de acuerdo con la International Health Regulations, recomendándose la revacunación cada 10 años³. Una red de Centros de Vacunación Internacional (CVI) en todo el mundo permite la inmunización de los viajeros frente a la fiebre amarilla.



Certificado Internacional de Vacunación

En España existe un dispositivo de CVI dependientes de la Subdirección General de Sanidad Exterior del Ministerio de Sanidad y Consumo, a los

que se han ido sumando otros que han obtenido una encomienda de gestión y donde se completan en adultos las vacunaciones recomendables para trasladarse a otros países, la quimioprofilaxis antipalúdica y los consejos generales sobre la protección de la salud que debe tomar un viajero.

Enfermedad con una fuerte carga histórica, sobre la que aun queda mucho por investigar en sus aspectos inmunológicos, su patogenia o las posibles alternativas a la vacuna 17D y sobre la que es necesario valorar sus probabilidades de eliminación, continuará revelando sus misterios, el último de los cuales, gracias a la secuenciación genómica, es que el virus de la fiebre amarilla (flavivirus) evolucionó de otros arbovirus hace 3.000 años, probablemente en África desde donde fue llevada al Nuevo Mundo³.

Bibliografía

1. Goodyear JD. The sugar connection: a new perspective on the history of yellow fever. *Bull Hist Med.* 1978; 52:5-21.
2. Bres PLJ. Un siècle de progrès dans la lutte contre la fièvre jaune. *Bull WHO* 1987; 65:149-160.
3. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 11-20.
4. Fièvre jaune. WHO/EPI/GEN/98.11. WHO/CDS/CSR/EDC/2000.1.
5. Macfarlane Burnet F, White D. *Natural History of Infectious Diseases.* 4th ed. Cambridge University Press, 1972.
6. Sheldon Watts. *Epidemias y poder. Historia, enfermedad, imperialismo.* Barcelona, Editorial Andrés Bello, 2000.
7. Harcourt-Smith S. 'Yellow Jack': Caribbean fever. *Hist Today.* 1973; 23: 618-24.
8. Toledo Curbelo GJ. Iatrohistoria de la fiebre amarilla en Cuba, 1492-1909. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2000; 38: 220-7.
9. Monlau Roca PF. *Elementos de Higiene Pública.* 3ª ed., Madrid: Moya y Plaza, 1871.
10. López Sánchez J. Tomas Romay and the yellow fever. *J Hist Med Allied Sci.* 1951; 6:195-208.
11. Finlay CJ. Nuevas consideraciones acerca de la historia de la Fiebre Amarilla. Sesión de la Academia de Ciencias Médicas de 28 de junio de 1885. En: Finlay Barrés CJ. *Obras Completas.* 6 tomos. Compiladas por César Rodríguez Expósito. Ed. Academia de Ciencias de Cuba. La Habana. 1965-1981.
12. Parish HJ. Yellow Fever. In: Parish HJ. *A History of Immunization.* Ed Livingstone, Edinburgh & London, 1965:
13. Labat, JB. *Nouveau voyage aux îles de l'Amérique.* Paris: C. Cavalier, 1722.
14. Chastel C. La "peste" de Barcelone. Epidémie de fièvre jaune de 1821. *Bull Soc Pathol Exot.* 1999; 92: 405-7.
15. Geggus D. Yellow fever in the 1790s: the British army in occupied Saint Domingue. *Med Hist.* 1979; 23: 38-58.
16. Strode GK. *Yellow Fever.* New York: McGraw-Hill Book Company, Inc. 1951.
17. Sánchez Pager G, et al. Finlay, científico cubano. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 2000; 38: 145-50.

18. Chiong MA. Dr. Carlos Finlay and yellow fever. *CMAJ*. 1989; 141:1126.
19. Lopez Sanchez J. La conquista de la fiebre amarilla por Carlos J. Finlay y Claudio Delgado. *Med Hist (Barc)*. 1997; 69: 5-28.
20. Darmon P. *L'homme et les microbes, XVII-XX siècle*. Paris, ed Fayard, 1999.
21. Delgado García G. Trascendencia de la obra científica del doctor Carlos J. Finlay en el 170 aniversario de su nacimiento. *Rev Cubana Med Trop*. 2004; 56:6-12.
22. López Espinosa JA. La prioridad de Carlos J. Finlay en el descubrimiento del vector amarílico. *ACIMED*, ene.-feb. 2004, vol.12, no.1, p.0-0. ISSN 1024-9435.
23. López Espinosa JA, Díaz del Campo S. Introducción al estudio bibliométrico de la bibliografía activa de Carlos J. Finlay. *ACIMED*, sep.-oct. 2003, vol.11, no.5, p.0-0. ISSN 1024-9435.
24. Finlay CJ. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. *An Acad Cien Med Fis Natur Habana* 1881; 18: 147-169.
25. Chastel C. Le centenaire de la découverte du virus de la fièvre jaune et de sa transmission par un moustique. (Cuba 1900-1901). *Bull Soc Pathol Exot*. 2003; 96:250-6.
26. Delaporte F. Historia de la fiebre amarilla. Nacimiento de la medicina tropical. México DF, CEMCA IIH-UNAM, 1989.
27. Guereña-Burgueño F. The centennial of the Yellow Fever Commission and the use of informed consent in medical research. *Salud Pública Mex*. 2002; 44:140-4.
28. Kruif P. *Los cazadores de microbios*. Aguilar Ediciones, Madrid, 1954.
29. Patterson R. Dr. William Gorgas and his war with the mosquito. *CMAJ*. 1989; 141: 596-9.
30. Tran D, Chastel C, Cenac A. Paul-Louis Simond et la mission Marchoux au Brésil. *Bull Soc Pathol Exot*. 1999; 92: 388-91.
31. Lowy I. Yellow fever in Rio de Janeiro and the Pasteur Institute Mission (1901-1905): the transfer of science to the periphery. *Med Hist*. 1990; 34: 144-63.
32. Monath TP. Yellow fever vaccines: the success of empiricism, pitfalls of application, and transition to molecular vaccinology. En Plotkin S, Fantini B eds. *Vaccinia, vaccination and vaccinology: Jenner, Pasteur and their successors*. Paris: Elsevier, 1996.
33. Laigret J. La petite histoire de la découverte la vaccination contre la fièvre jaune, 1900-1905. *Med Trop (Mars)*. 2005;65: 290-2.

34. Pam AA. Tesis Doctoral: Fièvre jaune et ordre colonial au Sénégal (1850-1960). Defendida en La Sorbonne, París, en 2000.
35. Moreau JP, Girault G, Drame I, Perraut R. Réémergence de la fièvre jaune en Afrique de l' Ouest: leçons du passé, plaidoyer pour un programme de contrôle. Bull Soc Pathol Exot. 1999;92: 333-6.
36. Chambon L, Wone I, Brès P, Cornet M et al. Une épidémie de fièvre jaune au Sénégal en 1965. L'épidémie humaine. Bull WHO. 1967, 36, 113-150.
37. Poland JD, Calisher CH, Monath TP, et. al.. Persistence of neutralizing antibody 30-35 years after immunization with 17 yellow fever vaccine. Bull WHO. 1981; 59: 895-900.
38. Lumsden WH et al. The dissemination of 17D yellow fever vaccine in Africans in Kenia in relation to the interpretation of results of protection-test surveys. Bull WHO. 1954, 11, 403-442.
39. Vasconcelos PF. Febre amarela. Rev Soc. Brasil. Med Tropical. 2003; 36:275-293.