

UNA DECADA DE LABOR DEL INSTITUTO CARLOS FINLAY DE COLOMBIA*†

DR. AUGUSTO GAST GALVIS

Director, Instituto Carlos Finlay, Ministerio de Salud Pública, Bogotá, Colombia

La fiebre amarilla selvática se comprobó por primera vez en Colombia por examen histopatológico del hígado, en 1933, en el municipio de Caparrapí, cercano al valle del Magdalena. Al año siguiente ocurrió un brote epidémico en Restrepo (Meta), que fue demostrado en la misma forma. Esta última localidad está situada en la cuenca del río Orinoco, junto a la Cordillera Oriental de los Andes. Los estudios que de estos casos se hicieron fueron muy limitados.

Con anterioridad a estos hallazgos, los Dres. J. A. Kerr y L. Patiño Camargo habían hecho una encuesta serológica en Muzo y Santander, comprobando mediante pruebas de protección que la fiebre amarilla era endémica en Muzo y en muchos lugares de Santander. La Fundación Rockefeller colaboró desde un principio en estos estudios y poco después se organizó la Sección de Estudios Especiales, como dependencia de lo que es hoy Ministerio de Salud Pública.

En 1936, en una antigua casa cedida por el Instituto Nacional de Higiene "Samper y Martínez", se organizaron los primeros trabajos y a tal efecto se estableció el servicio de viscerotomía, la práctica de pruebas serológicas para demostrar la inmunidad a la

* Manuscrito recibido en junio de 1960.

† Resume este informe lo más sobresaliente de la labor del Instituto en la década 1950-59, durante la cual contó con la ayuda técnica y financiera de la Oficina Sanitaria Panamericana. Muestra también cómo la Organización Mundial de la Salud (de la cual la Oficina Sanitaria Panamericana es Oficina Regional para las Américas) puede contribuir a la solución de ciertos problemas de salud, tanto de índole nacional como internacional. Al 31 de diciembre, 1959, el personal científico del Instituto era: Dr. Augusto Gast Galvis, Director; Dr. Hernando Groot Liévano, Jefe del Laboratorio; Dr. Enrique Prías Landínez, Ayudante de Laboratorio; Dr. Hernando Vidales Neira, Epidemiólogo; Dr. Alberto Morales Alarcón, Entomólogo.

fiebre amarilla, y estudios epidemiológicos más completos. En 1938 se terminó un laboratorio en Villavicencio, destinado a investigaciones epidemiológicas y que, en la actualidad, ocupa el Instituto "Roberto Franco". El actual edificio del Instituto de Bogotá se inauguró en 1939, en un lote que formaba parte del Instituto Nacional de Higiene. La inmunización con cepa 17D se inició en 1937 con vacuna preparada en los laboratorios de fiebre amarilla de la Fundación Rockefeller, de Nueva York. En 1939 se preparó ya en Bogotá y al año siguiente se empezó a distribuir a diversos países extranjeros.

El 28 de octubre de 1944, la Sección de Estudios Especiales pasó a llamarse Instituto "Carlos Finlay", como homenaje al ilustre cubano cuyos trabajos sobre fiebre amarilla merecen la gratitud del mundo.

La Fundación Rockefeller colaboró hasta 1947. El Instituto funcionó como entidad autónoma, dependiente exclusivamente del Ministerio de Salud Pública durante los años de 1948 y 1949, y a partir de 1950 se estableció un nuevo convenio entre el Ministerio de Salud Pública y la Oficina Sanitaria Panamericana, el cual sigue aún en vigencia.

La Oficina Sanitaria Panamericana da al Instituto ayuda técnica y financiera. El programa a desarrollar es el siguiente:

- a) Mantenimiento de un servicio de viscerotomía para el descubrimiento de focos de fiebre amarilla en todo el país.
- b) Producción, distribución y aplicación de vacuna contra fiebre amarilla.
- c) Realización de estudios epidemiológicos sobre la fiebre amarilla, de preferencia en zonas en donde los primates silvestres son muy escasos o no existen (por ejemplo en ciertas zonas del valle del Magdalena).
- d) Estudios de laboratorio y sobre el terreno de otras enfermedades virales transmitidas por artrópodos (arborvirus).

Según el Convenio original de 1950, el Instituto tenía la responsabilidad de administrar "La campaña de erradicación del *Aedes aegypti* en Colombia", pero este acuerdo se modificó de modo que, durante los años de 1952 a 1956, dicha administración pasó al Servicio Cooperativo Interamericano, y nuevamente en 1957, el Instituto se hizo cargo de esta misión y funcionó en oficinas del mismo edificio.

La labor científica realizada por el Instituto en los últimos 10 años, está consignada en 34 trabajos publicados en diversas revistas nacionales y extranjeras. Estos estudios versan sobre virología, epidemiología, parasitología y entomología.

PREPARACION DE LA VACUNA 17D

No obstante que la preparación de la vacuna y el origen del virus que en ella se emplea son muy conocidos, es conveniente recordar algunas generalidades.

El virus empleado en la preparación de la vacuna se originó en una cepa denominada Asibi, aislada en Africa de un caso benigno de fiebre amarilla. Este virus fue modificado mediante pases sucesivos por tejidos de embriones de pollo desprovistos de sistema nervioso central, y después de cierto número de pases se observó que el virus perdía gran parte de su neurotropismo y viscerotropismo, si bien conservaba sus propiedades antigénicas. Esta cepa, una vez modificada y atenuada, se llamó 17D, y es la usada en la preparación de la vacuna que ha servido para inmunizar a millones de personas.

La obtención de vacuna de virus 17D requiere una serie de procesos técnicos y un equipo distinto del de uso corriente en los laboratorios bacteriológicos. La vacuna se prepara cultivando el virus 17D en embriones de pollo de siete días de edad, y tras cuatro días de incubación (11 días de edad de los embriones) se extraen y trituran asépticamente. Después se centrifuga la pulpa obtenida, y el líquido sobrenadante se envasa y liofiliza, obteniéndose así un polvo anhidro de color amarillo rosado. Al terminar el proceso de desecación, las ampolle-

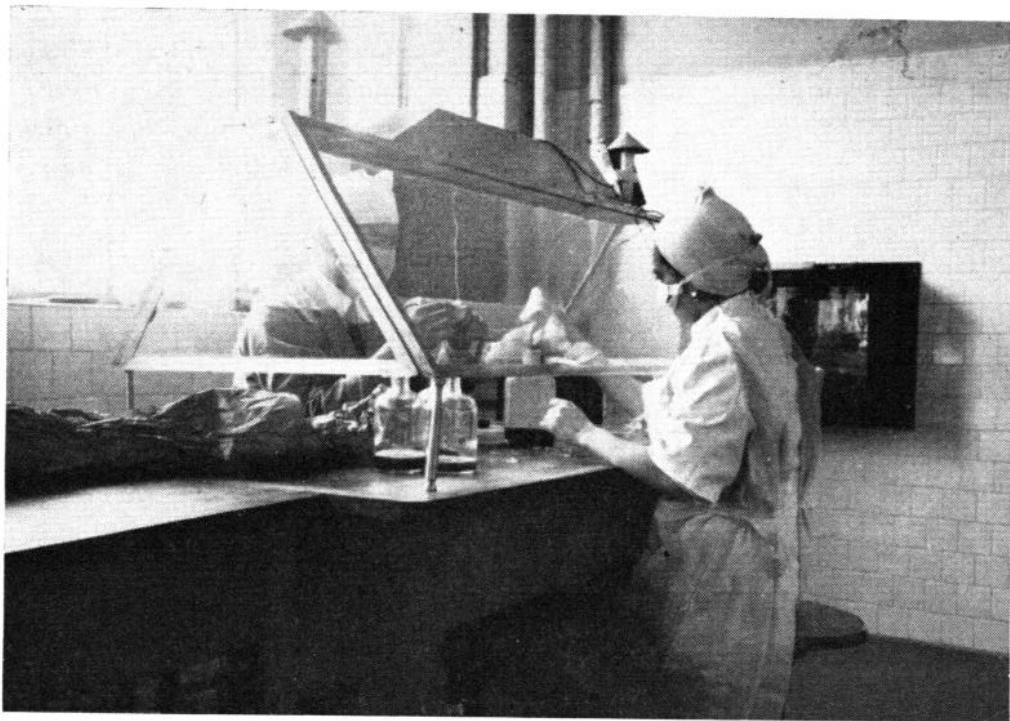
tas se llenan de nitrógeno seco para facilitar su estabilidad y se sellan individualmente. Cada lote de vacuna se controla en cuanto a su esterilidad bacteriológica, a su virulencia y cantidad de virus. Para ello se usan varios animales. El virus semilla se inocula en monos rhesus (importados de la India) para comprobar que no produce encefalitis mortal, y también en otros animales, como curies y ratones, a fin de verificar que es inocuo y contiene la debida concentración. La vacuna no contiene ningún preservativo químico, porque éste mataría el virus y la haría inefectiva. Una vez selladas las ampolletas deben conservarse a baja temperatura, pues el virus es muy sensible al calor. La elaboración de la vacuna requiere una instalación especial de congelación y desecado, y el Instituto cuenta al efecto con un equipo de liofilización, instalado en 1953, cuya capacidad permite desecar simultáneamente 1.000 ampolletas. Gracias a esto, la producción actual de vacuna puede llegar de 200.000 a 250.000 dosis mensuales.

Para que un instituto de esta naturaleza pueda producir y exportar vacuna, es necesario que se ajuste rigurosamente a las normas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). El Instituto Carlos Finlay es uno de los 10 hoy existentes en el mundo autorizados para elaborarla y suministrarla a cuantos necesiten un Certificado Internacional de Vacunación contra la fiebre amarilla.

El Instituto, como norma, prepara anualmente la suficiente vacuna a fin de contar al menos con medio millón de dosis para atender a cualquier situación de emergencia. En esta forma, al finalizar el año de 1959 disponía de 548.921 dosis. El número de dosis preparadas por el Instituto durante los últimos 10 años ascendió a 16.901.000. Hay que tener en cuenta que gran cantidad de vacuna se pierde por diversos motivos, como vencimiento del plazo de validez, contaminación, título bajo, ruptura.

La vacuna se envasa en ampolletas de 20 a 80 dosis. El hacerlo en menor cantidad es antieconómico. Cada ampolleta lleva un

FIG. 1.—La vacuna 17D se prepara en condiciones asépticas muy rigurosas.



rótulo en que figuran el número del lote, y el de las dosis que contiene, y la fecha de expiración. El costo de cada dosis producida durante 1959, se estima que fue de 0,144 pesos colombianos, o sea de 0,0215 dólares.

Una parte relativamente pequeña de la producción se destina a la campaña de vacunación en Colombia, y el resto, a atender pedidos del exterior, los cuales son gratuitos. En los años de 1950 a 1959 se remitieron al exterior 6.869.577 dosis de vacuna o sea el 41 % de la producción, mientras que, durante el mismo período, sólo se distribuyeron en Colombia 2.474.885 dosis (15%), de las cuales se aprovecharon 1.612.661 (65%). Esto no significa que el Instituto descuide su campaña interna, sino que la vacunación en Colombia está limitada a las áreas endémicas, en donde, naturalmente, la densidad de población no es muy alta.

VACUNACION CON VIRUS 17D POR INYECCION

Este tipo de vacunación se inició en Colombia en 1937, y es el método clásico de aplicarla. El número total de personas vacunadas hasta 1959, asciende a 3.226.425. Estas vacunaciones se han hecho preferentemente en regiones endémicas o potencial-

mente endémicas. Para ello se acostumbra citar a los habitantes de una zona rural en un día y sitio determinados a fin de reunir un buen número y aprovechar mejor la vacuna. Desafortunadamente, con este sistema no se logra vacunar a las personas más expuestas, pues muchas de ellas viven en lugares distantes de los caminos y les resulta difícil acudir a las citas. Además, el transporte y manejo en el campo de jeringas y agujas, así como el aprovisionamiento de hielo, hacen difícil la labor en lugares tan apartados; por consiguiente, es necesario poner en práctica el sistema de vacunación por escarificación, del cual se tratará en el capítulo siguiente.

La vacunación por inyección es el método indicado en la práctica de rutina y también en las grandes concentraciones rurales en donde es fácil el aprovisionamiento de hielo.

El costo de cada vacunación en el campo, hecha por las comisiones vacunadoras, incluyendo sueldos, viáticos, transporte y la vacuna, es de 0,874 pesos, o sea de 0,13 dólares. Es norma del Instituto averiguar si las personas fallecidas de fiebre amarilla, y cuyo diagnóstico ha sido confirmado por examen de laboratorio, han sido vacunadas previamente, y de 672 defunciones, sólo dos

tenían historia de vacunación previa, pero habían recibido ésta cuando ya la infección se había desarrollado.

La inmunidad que la vacuna produce es duradera, no obstante que las regulaciones internacionales fijan solamente seis años. El Instituto tuvo el privilegio de cooperar con el Ministerio de Salud Pública del Brasil en el estudio de un grupo de personas vacunadas hace 17 años y de una zona en donde la enfermedad nunca ha ocurrido, y fue muy satisfactorio encontrar que el 97% tenían aún anticuerpos neutralizantes en la sangre.

Los resultados de estos estudios han sido considerados en el Comité de Cuarentena Internacional de la OMS para ajustar a ellos el criterio actual de duración de Certificado Internacional de Vacunación contra la Fiebre Amarilla.

VACUNACION CON VIRUS 17D APLICADA POR ESCARIFICACION

La vacunación mediante escarificación, como se dijo ya, está indicada para la protección de las personas que viven en lugares muy apartados y a donde no es posible llevar vacuna refrigerada. Este procedimiento permite llevar la vacuna a la propia casa de las

personas que habitan en la selva, que son las más expuestas.

La primera vacunación experimental con virus 17D por escarificación, se hizo en Nigeria (Africa Occidental) hace aproximadamente 10 años. Hasta la fecha han sido vacunadas en sitios diversos de Africa cerca de 1.000 personas bajo cuidadoso control y se obtuvo un éxito promedio de inmunización del 85%.

En Colombia se iniciaron estudios similares en 1957 con el propósito principal de poner en práctica un procedimiento que permitiera administrar la vacuna con una técnica más efectiva y de fácil aplicación, aunque no necesariamente menos costosa que la habitual. Los estudios experimentales se concluyeron en 1958 con la observación de 299 niños que fueron sangrados antes y después de la vacunación, comprobándose que un 95% adquirió inmunidad. Ninguno de ellos estuvo expuesto a infección natural por fiebre amarilla desde el momento de la vacunación hasta la segunda sangría.

Con esta experiencia, se empezó otro estudio en 1959 con personal rural del municipio de San Vicente de Chucurí. Se vacunó a 2.937 personas usando cuatro lotes experi-

FIG. 2.—Maquinaria para liofilizar (secar una vez que se congela) la vacuna 17D. En los "árboles", a la derecha, pueden verse centenares de ampollitas de vacuna en la última etapa de desecación.

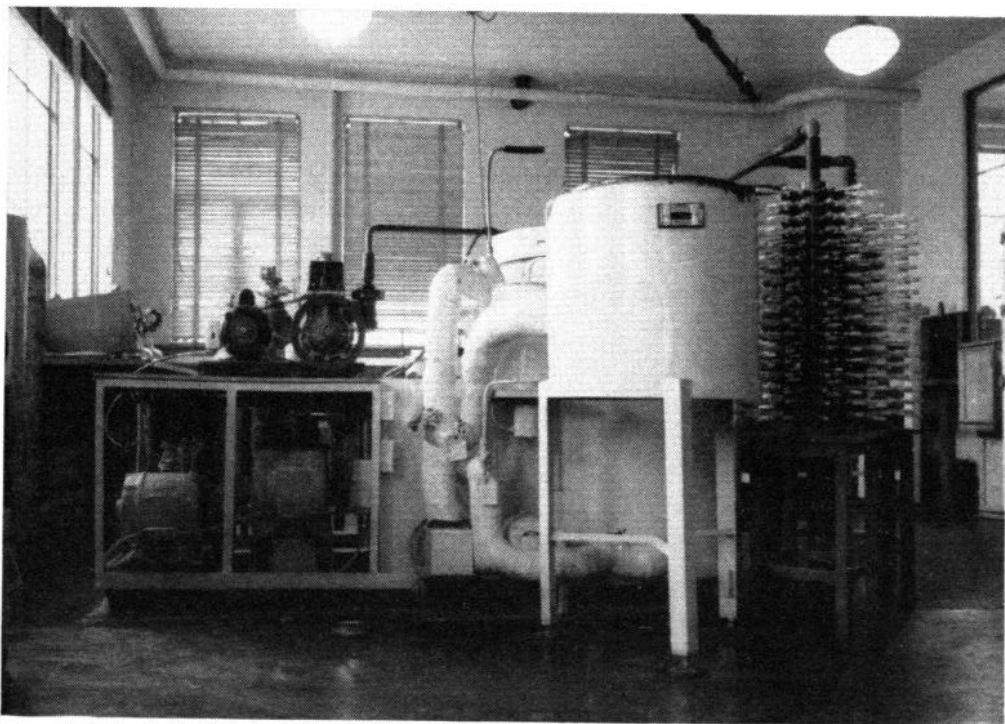
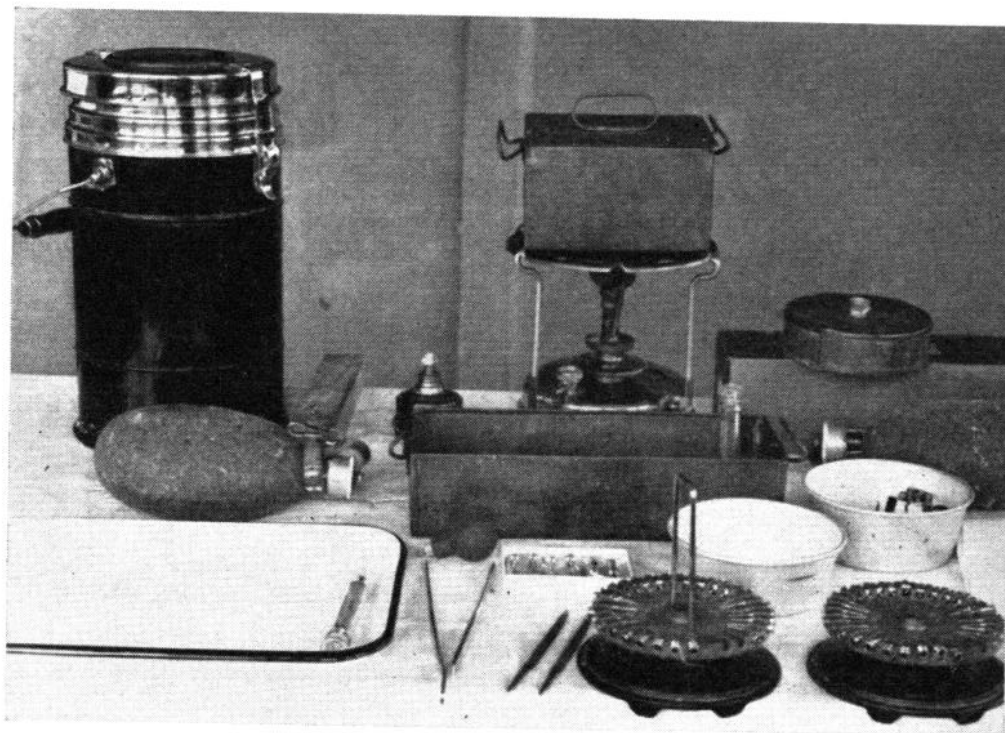


FIG. 3.—*Equipo de vacunación para inyección subcutánea.*

mentales. Los vacunadores hicieron un censo en los lugares visitados, que dio un total de 3.397 personas, distribuidas en 445 casas. Se encontró, con sorpresa, que sólo un 13 % tenía historia de vacunación anterior, no obstante haber sido el municipio visitado repetidas veces por comisiones vacunadoras en los últimos 20 años. Es lógico concluir que la vacuna aplicada por inyección no llega a la gente más necesitada, ni aun con buena propaganda.

Estas vacunaciones fueron realizadas por personal del Instituto, bien entrenado y con años de experiencia en el método de vacunación subcutánea. Los resultados no han sido aún analizados, pero se han recolectado 387 sueros de las personas vacunadas a fin de determinar su estado de inmunidad. Se ha establecido en el Instituto un procedimiento uniforme para la preparación de la vacuna que ha de ser aplicada por escarificación y cuyo punto esencial consiste en usar solamente sobrenadante del triturado, del más alto título posible, de embrión de pollo inoculado con virus 17D. Posteriormente, una muestra representativa de algunos tubos de cada lote se somete durante un mes a una temperatura de 37°C. con el fin de probar su estabilidad al calor. Sólo se aprueban para

uso en el campo aquellos lotes de vacuna que conservan un título satisfactorio bajo tan rigurosas condiciones; allí dichos lotes serán sometidos a la temperatura ambiente por dos semanas como máximo.

Con el fin de distinguir esta vacuna de la subcutánea y facilitar su transporte, se envasa en tubitos que contienen 0,2 cc. de sobrenadante desecado, suficiente para 20 personas. El vacunador lleva consigo la vacuna al campo sin refrigeración, en viajes que duran alrededor de una semana, además de cantidad suficiente de ampolletas con diluyente estéril a fin de rehidratar la vacuna a su volumen original. Las agujas para hacer la escarificación de la piel son semejantes a las que se usan en la vacunación antivariólica y se llevan al campo selladas individualmente en tubos capilares de vidrio.

Estos elementos van en un pequeño maletín que el vacunador puede transportar fácilmente a caballo. No se utiliza ningún antiséptico para esterilizar la piel, sino que ésta se limpia con un algodón humedecido en agua.

Mediante un tubo capilar estéril que se introduce en la vacuna rehidratada, se transporta la vacuna a la superficie de la piel en cantidad aproximada de 0,01 cc. Se

extiende en forma de cruz o x, cuyos trazos miden aproximadamente un centímetro. A través de la vacuna así colocada se escarifica la piel en forma suficientemente profunda para que aparezcan diminutas gotas de sangre.

VISCEROTOMIA

La viscerotomía tiene por objeto descubrir los focos de fiebre amarilla, y aunque sólo suministra una información cualitativa y no cuantitativa, sigue siendo de mucho valor pues indica cuándo y dónde la fiebre amarilla está ocasionando muertes. Este servicio fue organizado en Colombia desde 1934, en virtud de un decreto que autoriza dicha práctica en todos los lugares que el Instituto estime necesario.

En la actualidad existen 558 puestos situados en lugares donde se sospecha la enfermedad o hay historia de la misma.

Hasta fines de 1959 se habían examinado 40.886 muestras hepáticas, de las cuales 672 dieron resultado positivo de fiebre amarilla. Además, se han recibido en el Instituto 1.739 hígados de otros países de América y Africa para fines de diagnóstico.

El servicio de viscerotomía ha permitido, en el curso de 25 años, estudiar la incidencia

de la enfermedad y deslindar muy bien las zonas afectadas por ella.

La fiebre amarilla no produce alteraciones macroscópicas características en el hígado. Aunque su color puede ser variable, presenta frecuentemente un aspecto gamuza. En cambio, al microscopio se observa una necrosis de las células que es característica y que ocasiona alteraciones de su estructura. El cuadro histopatológico es bien conocido de los especialistas, y por ello nos limitamos a presentar unas microfotografías que muestran el contraste entre un hígado afectado de fiebre amarilla y otro sano.

La información suministrada por el servicio de viscerotomía no se ha limitado a la fiebre amarilla, sino que también ha contribuido al conocimiento de otras enfermedades. Gracias a ella se descubrieron por primera vez en Colombia la leishmaniasis visceral y la histoplasmosis. Además, se llamó la atención sobre la presencia de la drepanocitemia y, como una curiosidad en parasitología, se halló en el hígado un artrópodo muy raro del género *Linguatula*.

Además, se han estudiado muchos casos de hepatitis a virus, cuyos síntomas son muy semejantes a los de la fiebre amarilla y que se diagnostican frecuentemente en algunas

FIG. 4.—Equipo de vacunación por escarificación.

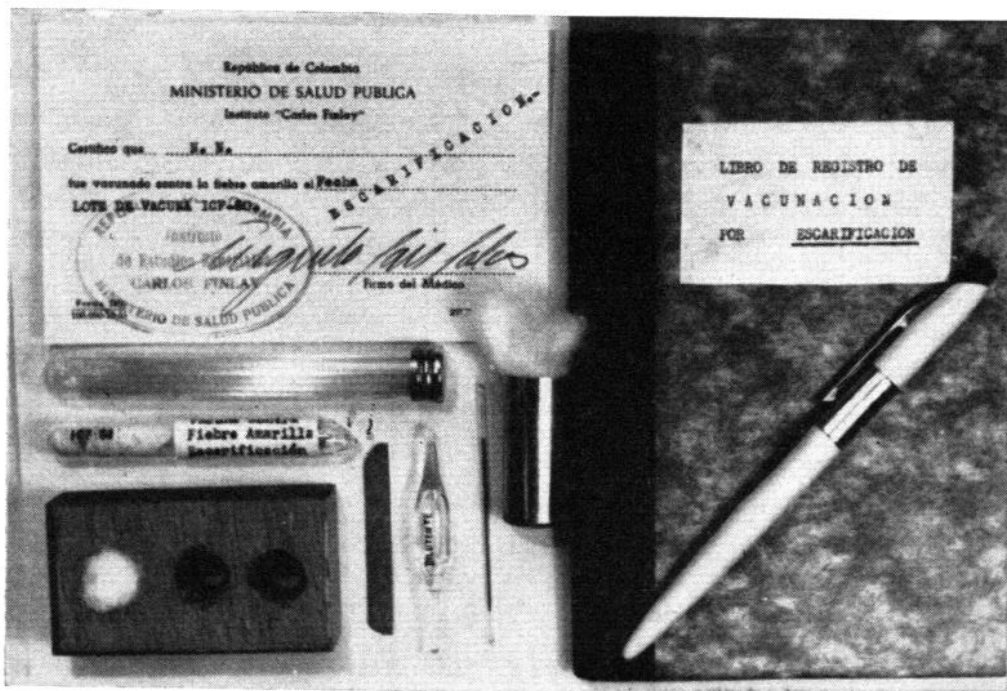


FIG. 5.—La vacuna antiamarílica 17D, para esscarificación cutánea, no necesita ser refrigerada en el campo. Este vacunador colombiano lleva en su botiquín el suministro de vacunas y agujas de vacunación para una semana.



regiones del país, como en la zona bananera del Departamento del Magdalena.

La malaria produce en el hígado un pigmento que se localiza en el sistema retículo-endotelial, y cuya presencia permite conocer la distribución geográfica de esta enfermedad. Estudiando todos los hígados recibidos en Colombia desde 1934, y tabulados por puesto y año, se ha obtenido una valiosa información para el Servicio de Erradicación de Malaria. Desde que se inició el servicio hasta hoy se ha observado un notable descenso del porcentaje de hígados palúdicos.

Por otra parte el Servicio de Viscerotomía nos ha suministrado informaciones de interés como es la ausencia del *Schistosoma mansoni*, a pesar de que en la vecina República de Venezuela esta enfermedad constituye un serio problema.

En varias ocasiones se han remitido fragmentos hepáticos de casos de fiebre amarilla a Estados Unidos, que se han utilizado con fines didácticos en el Instituto de Patología, de las Fuerzas Armadas, de Washington D. C., y de distribución a otros patólogos interesados en la materia.

La fiebre amarilla es una de las seis enfermedades cuarentenables sometidas al Regla-

mento Sanitario Internacional y, por lo tanto, cada caso que ocurra debe notificarse a la OMS tan pronto como se diagnostique. Como el diagnóstico clínico es bastante difícil y está sujeto a muchos errores, se ha convenido en la práctica, no notificar más que los casos confirmados por métodos de laboratorio. El diagnóstico histopatológico es el usado más frecuentemente y después, el aislamiento de virus de la sangre del paciente en los primeros días de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de la fiebre amarilla selvática se viene estudiando desde 1934. De todos es conocido que este tipo de fiebre amarilla es básicamente una enzootia que accidentalmente ataca al hombre. El virus se mantiene en la selva gracias a la presencia de vertebrados susceptibles y en artrópodos transmisores, pero aún quedan interrogantes que no se han aclarado lo bastante, como es el comportamiento del virus en los reservorios extrahumanos. Hay regiones del país, especialmente en el valle del Magdalena, donde la fiebre amarilla ocurre frecuentemente y no existen monos o son muy escasos; en otras ocasiones, se observa también

una baja densidad de mosquitos *Haemagogus*, lo que hace pensar que, a más de monos y *Haemagogus*, pueden intervenir otros mecanismos de transmisión.

En relación con la fiebre amarilla selvática, se habla de áreas endémicas, pero en realidad la enfermedad no se presenta en forma permanente en los mismos sitios, sino que ocurren en ellas casos aislados o pequeños brotes epidémicos, a intervalos de dos a cinco años. El último de estos brotes ocurrió en el Caquetá a fines de 1959, y ocasionó muchas defunciones cuya causa se comprobó

por viscerotomía y aislamientos del virus de fiebre amarilla.

Son cuatro las zonas del país principalmente afectadas: el valle meridional del río Magdalena, de donde provienen la mayoría de los casos; la cuenca del río Catatumbo, en donde la periodicidad de los brotes es bien marcada, habiéndose registrado dos brotes con seis años de intervalo, el último en 1952; la zona llamada Pie de Monte, en Orinoquia, donde los intervalos son más cortos, y finalmente la Amazonia, donde el número de casos registrados es menor. En todas estas

FIG. 6.—Corte de hígado humano, a) normal; b) muy deteriorado por la fiebre amarilla.

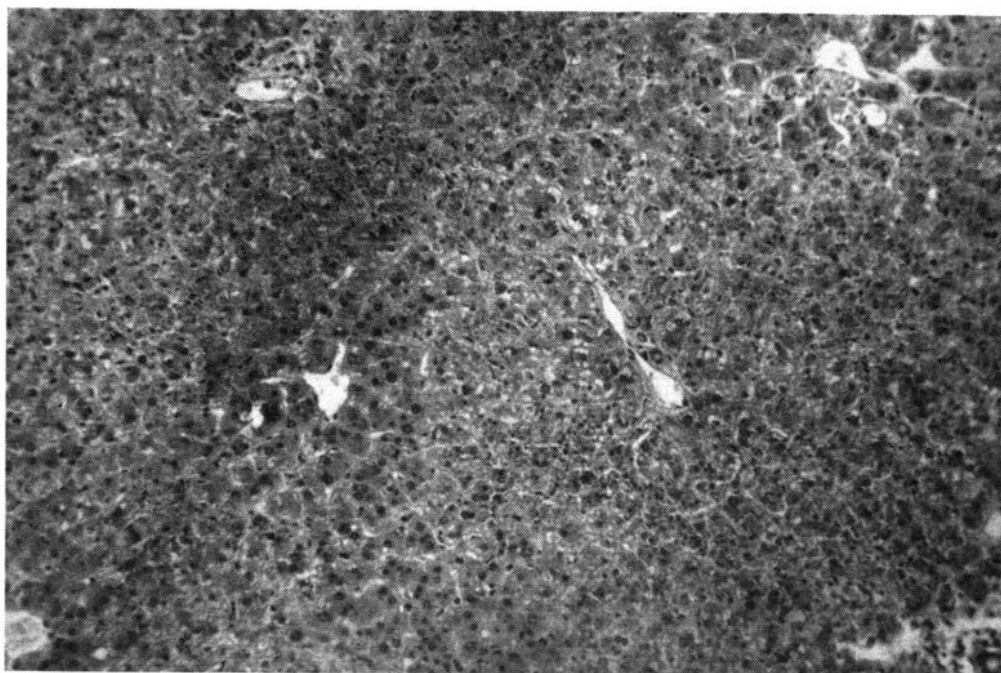
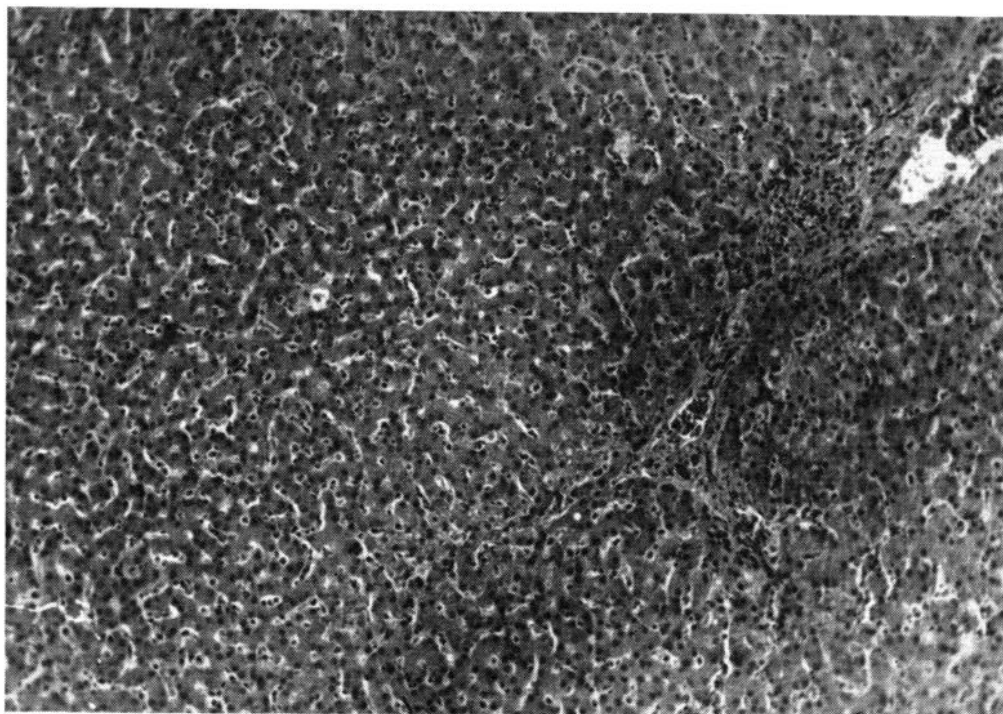


FIG. 7.—*Aotus trivirgatus*, mono nocturno de tamaño pequeño, muy susceptible a la fiebre amarilla, pero poco numeroso.



zonas la fiebre amarilla es más frecuente en las estribaciones de las cordilleras, cerca de los valles y en lugares recientemente abiertos a la agricultura o ganadería, que mantienen aún alguna relación con la selva primitiva o con pequeñas áreas de montaña. Los casos se registran más frecuentemente entre 400 y 800 m. Aunque pueden presentarse entre altitudes límites de 0 a 1.600 m.

El virus parece tener carácter errante dentro de ciertos límites y sólo permanece en una zona hasta que encuentra vertebrados susceptibles, distintos del hombre.

Otros animales, como los marsupiales, han sido mencionados como reservorios del virus, pero no cumplen con todos los requisitos que el elemento vertebrado requiere. Las aves podrían ser un vehículo eficaz de diseminación del virus, y desempeñan este papel respecto de otros virus transmitidos por artrópodos, pero hasta ahora no se ha podido demostrar que sirvan de reservorio o de vehículo diseminador del virus.

Los estudios epidemiológicos más completos hasta la fecha se están llevando a cabo en San Vicente de Chucurí (Santander), porque en esa localidad han sido confirmados por viscerotomía 81 casos de fiebre

amarilla en el curso de 23 años; los últimos casos ocurrieron en 1958. No obstante, es en el municipio de San Vicente donde se ha hecho mayor número de vacunaciones. La persistencia de casos, a pesar de la campaña de vacunación, se explica porque a dicho municipio afluye periódicamente gran cantidad de trabajadores, y también porque no se ha logrado que la vacunación llegue a lugares apartados, donde la población vive más expuesta.

ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

Estos estudios se realizaron a fin de conocer la historia de los arborvirus (virus animales transmitidos por artrópodos), mediante el descubrimiento de anticuerpos en la sangre. Para el efecto se utilizaron diferentes pruebas serológicas. La más específica es la prueba de neutralización en ratones; otras se hacen *in vitro*, y son la inhibición de hemaglutinación y la desviación del complemento.

Las investigaciones retrospectivas se hicieron principalmente en San Vicente de Chucurí y para ello se tomaron 1.285 muestras de sangre, en su gran mayoría, de habitantes de la cordillera. En relación con la fiebre amarilla se encontró que un 75% de las muestras poseían anticuerpos neutralizantes. Estos resultados se interpretaron principalmente como una consecuencia de las numerosas vacunaciones llevadas a cabo en el municipio, aunque también han podido deberse a ataques benignos de fiebre amarilla.

Con respecto a otros arborvirus, se comprobó la presencia de anticuerpos para algunos de los grupos A y B (según Casals): del grupo A; la encefalitis tipo venezolano (EV) y Mayaro; y del grupo B; a más de la fiebre amarilla, dengue, Ilheus y San Luis.

La encefalitis tipo venezolano fue aislada por primera vez en Venezuela. En la región estudiada se encontró una alta proporción de positivos en el valle (34%) y muy pocos en la cordillera.

El virus Mayaro se aisló por primera vez en Trinidad, en 1954, y más tarde, en Belén

(Brasil). Un 3% de los sueros recolectados en San Vicente mostraron anticuerpos para este virus.

El dengue se ha diagnosticado en tiempos pasados en Colombia y es posible que haya una forma selvática de él en las Américas. Los sueros estudiados se probaron en relación con una cepa del virus Dengue-2, aislada en Trinidad y designada como Tr. 1751. De 254 personas entre 5 y 29 años y que han permanecido toda su vida en la zona de la cordillera, sólo 3% fueron positivas de dengue; en cambio, entre los que habitan en el valle, se encontró un 10% entre 96 examinados, lo que indica que esta enfermedad fue más activa en el valle.

El virus Ilheus se llama así por la localidad del Estado de Bahía (Brasil) donde se aisló, en 1947. En San Vicente, las pruebas de neutralización revelaron anticuerpos más numerosos entre los habitantes del valle (15%) que entre los de la cordillera.

El virus San Luis se encuentra con frecuencia en el Oeste y parte central de Estados Unidos. También se encuentra en Panamá, cerca de la frontera con Colombia, y en Trinidad. Los resultados obtenidos mostraron anticuerpos en proporción semejante en el valle (8%) y en la cordillera (5%).

La mayoría de estas virosis son enzootias que se mantienen, bien en mamíferos o en aves, siendo el hombre un huésped accidental.

Además, se comprobó la presencia de anticuerpos neutralizantes para el virus Guaroa, que fue aislado por vez primera en los Llanos Orientales, y que pertenece a otro grupo de los arborvirus.

Departamento de Cundinamarca

Se hicieron encuestas en Villeta (842 m. de altitud), en Agua de Dios (552 m.) y en Girardot (326 m.). En todos ellos se encontró una alta proporción de personas inmunes al dengue, y se notó que la prevalencia de anticuerpos aumentaba con la edad.

En Villeta, donde con frecuencia se diagnosticaba clínicamente el dengue, se encontró un 82% de personas con anticuerpos

entre los mayores de 50 años; en cambio, los menores de 7 años dieron resultados negativos. Se deduce la gran actividad de este virus en tiempos pasados, en contraste con la situación actual y después de 1952, en que el *Aedes aegypti* fue erradicado. En cuanto a los virus de fiebre amarilla, de San Luis y de fiebre venezolana, se concluye que no han tenido actividad en Villeta, y el virus Ilheus, muy probablemente, tampoco.

En Girardot se encontró inmunidad a otros virus del grupo B, y los resultados obtenidos indican que ha habido una exposición del hombre, frecuente e intensa, a uno o varios virus de dicho grupo.

La fiebre venezolana aparentemente no ha tenido actividad intensa en los últimos años en Girardot, no obstante los casos comprobados en 1952 en la vecina población del Espinal.

Llanos Orientales

Se estudiaron sueros de diferentes localidades, y se observó que había anticuerpos de fiebre amarilla en un 52% de entre 880 personas examinadas, consecuencia, en su mayoría, de las vacunaciones realizadas en la región.

En lo que respecta a dengue, Ilheus y fiebre venezolana, la frecuencia de anticuerpos es reducida. En cambio, se observaron anticuerpos del virus Guaroa en un 75% de 69 personas sangradas y procedentes de la zona en donde se aisló el virus.

ESTUDIOS SOBRE PRIMATES

Se han estudiado diferentes especies de monos a fin de observar su grado de inmunidad a la fiebre amarilla y a otras enfermedades virales. En Colombia parece que los monos son más resistentes al virus de la fiebre amarilla que en Centro América, pues sólo en una ocasión, en el año de 1945, en el departamento del Magdalena, hacia la región del Catatumbo, se observó mortalidad entre ellos, coincidente con casos humanos. Hubo oportunidad de observar el hígado de uno de estos monos confirmando que había sucumbido por fiebre amarilla.

Del valle del Magdalena se han recibido informes aislados de los campesinos sobre el hallazgo de algunos monos muertos, en coincidencia con casos humanos. En cambio, en el Meta, donde la fauna es muy abundante, no se sabe que se hayan encontrado monos muertos en las zonas endémicas de fiebre amarilla.

En San Vicente la fauna es muy pobre en la zona de la cordillera, que es la más afectada por la fiebre amarilla; en cambio, hacia el valle del Magdalena, hay más primates y los casos de fiebre amarilla no son tan frecuentes. De esta región se obtuvieron sueros de 21 ejemplares, con los que se hicieron pruebas de neutralización, y se encontró un 86% con anticuerpos de esta enfermedad. También en el Meta se recolectaron 27 sueros de monos capturados cerca del río Túa, 37% de los cuales estaban inmunes. Estos resultados demuestran la susceptibilidad de los primates colombianos al virus y también el alto número de los que dejan de desempeñar papel en la transmisión por estar inmunes.

En cuanto a la inmunidad para Ilheus entre los primates de San Vicente, ninguno de los sueros probados contenía anticuerpos neutralizantes de este virus. En cambio, de 20 sueros probados para dengue, uno fue positivo, lo que hace pensar en la posibilidad de una forma de dengue selvático. Los resultados en cuanto al estado de inmunidad para encefalitis tipo venezolano, muestran que el 62% eran positivos, lo que pone de manifiesto gran actividad de este virus entre los primates de la región.

Los primates más abundantes en las zonas endémicas, pertenecen a los géneros *Aotus*, *Saimiri*, *Ateles* y *Alouatta*.

El *Aotus* es el más susceptible y predomina en las áreas cultivadas cercanas al monte primitivo y se ha encontrado en todas las áreas endémicas, pero su población es relativamente escasa para mantener el virus. Las especies de los géneros *Ateles* y *Alouatta* son también susceptibles, pero no abundan en las zonas endémicas del valle del Magdalena, donde la fiebre amarilla es más frecuente.

Los *Saimiri* son al parecer los menos sus-

ceptibles al virus. En el laboratorio se ha demostrado que pueden mantenerlo. Algunos sucumben ante una infección experimental, pero el aspecto del hígado no es tan característico como en los demás géneros, y a veces mueren sin que el hígado muestre lesiones atribuibles a fiebre amarilla.

ESTUDIOS EXPLORATORIOS

Estos estudios tienen relación con los virus que se han aislado en diferentes investigaciones y, en especial, con el programa en curso en San Vicente de Chucurí, en donde la fiebre amarilla hace apariciones periódicas.

Estas investigaciones se iniciaron en 1958 con el fin de observar los reservorios extrahumanos del virus en un plan a largo plazo. A tal efecto, se construyeron seis estaciones de captura, cada una con una pequeña plataforma al nivel de la copa de los árboles. Están estas estaciones distribuidas en la carretera entre Barrancabermeja y San Vicente, a una altitud que varía de 180 a 800 m., cuatro de ellas situadas en el valle y las otras dos en la cordillera. Las capturas se hacen a intervalos de 40 días aproximadamente y durante las visitas se hacen dos capturas diurnas, empleando 3 horas en la plataforma, y el mismo tiempo en el suelo cerca del árbol en donde se encuentra la instalación; además, se lleva a cabo una captura nocturna en cada estación, empleando una trampa tipo Shannon que encierra una lámpara, cuya luz atrae los mosquitos. El material capturado se coloca en frascos cuyo interior está recubierto con yeso; los mosquitos se refrigeran y luego se remiten al Instituto para su clasificación e inoculación en ratones. El número total de mosquitos capturados asciende a cerca de 40.000, y se han repartido en 678 grupos, o "pools", para inocular a ratoncitos de dos a tres días de edad. La gran mayoría de los mosquitos proceden de capturas verificadas en el valle.

De este material se ha logrado hacer los siguientes aislamientos:

Virus Mayaro: Aislado en cuatro ocasiones de *Psorophora ferox* y *P. albipes*.

Virus Ilheus: Aislado tres veces de *Psorophora ferox*.

Virus de fiebre venezolana: Aislado cuatro veces, dos de ellas de *Psorophora ferox* y las demás de *Culex* sp. capturados con la trampa Shannon.

Virus 41922: Pertenece al grupo B de Casals y ha sido clasificado como una cepa de Bussuquara.

Todos los aislamientos se efectuaron en mosquitos capturados en las estaciones ubicadas en el valle y a nivel del suelo.

Estos estudios son cualitativos y confirman las observaciones retrospectivas en lo que se relaciona con los estudios inmunológicos observados en humanos y animales de la misma región.

En humanos fue aislado el virus de encefalitis venezolana en dos oportunidades y en una zona del valle, equidistante entre Barrancabermeja y San Vicente; de uno de ellos se tomó la muestra de sangre porque se sospechó se trataba de un caso de fiebre amarilla. En otra oportunidad, el epidemiólogo tuvo ocasión de tomar muestra de sangre a un enfermo en Buenavista (Caldas), del cual se aisló también este virus. Estos hallazgos ponen de relieve la prevalencia de la encefalitis tipo venezolano en el valle del Magdalena.

En San Carlos de Guaroa (Mcta) se descubrió otro virus hasta entonces desconocido que tiene afinidad inmunológica con algunos de Norte América y Africa. Se denominó virus Guaroa. Se aisló en seis casos de un grupo de trabajadores que habían llegado recientemente a la región y que habían sufrido ataques febriles, pero en el momento de tomar la muestra de sangre no mostraban fiebre, ni otros síntomas dignos de mención.

Otro virus aislado en el Instituto Franco de Villavicencio, procedía de un hombre que tenía un poco de fiebre e indisposición general. Al hacer su identificación, se observó que era similar al 17D de la vacuna, e investigaciones posteriores demostraron que el paciente había sido vacunado una semana antes de tomarse la muestra. Se logró ob-

tener así una cepa de virus que se puede afirmar que ha sido "humanizada".

Durante la epidemia de fiebre amarilla ocurrida en el Caquetá el año pasado, se hicieron dos aislamientos de virus con fines de diagnóstico.

CAMPAÑA CONTRA EL AEADES AEGYPTI

El *Aedes aegypti* vino de Africa a América en los barcos negreros. Siguiendo el curso de los grandes ríos, penetró en el interior del país hasta altitudes de 1.230 m. (Socorro) y 1.250 m. (Ibagüé). La región Sudoriental de Colombia no llegó a infestarse porque la navegación por el Orinoco y otros afluentes del Amazonas era muy escasa.

La lucha contra el vector urbano se inició en 1923 en Bucaramanga, con motivo de la epidemia de fiebre amarilla que allí estalló en dicho año.

La campaña de erradicación comenzó en 1950, a raíz de la firma de un convenio entre el Gobierno y la Oficina Sanitaria Panamericana. Se usó DDT al 2,5 % (emulsión y luego suspensión). La erradicación se logró en el 84 % de las localidades con una sola aplicación del insecticida, a pesar de que los índices hallados fueron muy altos. Los rociamientos del Servicio Nacional de Malaria, consolidaron la obra.

Cúcuta: En 1923 fecha en que Dunn y Hanson hicieron la primera encuesta en el país, hallaron en esta ciudad un índice del 90 % en las casas examinadas. Se inició una activa campaña basada en los métodos de entonces, y en 1952 el Servicio *Anti-aegypti*, sólo encontró un índice de 0,6 %. La primera verificación hecha 4 años más tarde, sólo acusó 15 casas positivas (0,1 %) en el sector central, lo que indica que, muy seguramente, la cepa hallada en 1952 era sensible al DDT y la infestación desapareció después del tratamiento.

Esta mínima infestación de 1956 fue combatida con DDT, pero la verificación hecha en 1957 encontró que 2.059 casas (13 %) se hallaban infestadas, lo cual indicó que esta nueva cepa denominada "Cúcuta", era altamente resistente al DDT, hecho que posteriormente se corroboró en el "Technical

Development Laboratory", de Savannah, Georgia. La captura de imagos en tres vehiculos procedentes de Venezuela, indicó que la infestación procedía de este país. De septiembre a diciembre de 1957, mientras se determinaba el insecticida de elección, y con el objeto de bajar el índice, se hizo una activa campaña para poblar los grandes depósitos de peces larvófagos; los resultados fueron muy mediocres. Finalmente, de enero a abril de 1958 se aplicó dieldrin por el método perifocal a una concentración del 0,5%. Un total de 996.994 depósitos fueron tratados así, lográndose la negatividad pocos meses después. Recientemente se hallaron de nuevo 4 casas positivas en un radio de 50 m.; después de detenido estudio, se concluyó que esta reinfestación se debió a resistencia ovular a la desecación en algún pequeño depósito que, ovulado, estuvo seco durante 18 meses y que luego fue llenado de agua.

En 10 años y a un costo de \$3.693.504,31 quedó concluida la erradicación. En el presente año el país se halla en fase de vigilancia.

COLABORACION INTERNACIONAL

Esta colaboración consiste en suministro de vacuna a los países que la soliciten, en estudios serológicos para investigar inmunidad a la fiebre amarilla y a otros virus, y exámenes histopatológicos del hígado para el diagnóstico de fiebre amarilla.

La vacuna se principió a enviar en 1940; desde ese entonces hasta fines de 1959, se remitieron 7.475.417 dosis, y en los 10 años a que este informe hace especial referencia, 6.869.577.

En América se ha remitido vacuna a 16

países, 8 de la zona del Caribe, 4 posesiones británicas, 2 holandesas y 2 francesas. Al Africa sólo se mandó vacuna a Nigeria.

También se recibieron 3.975 sueros, de procedencia humana y animal, para estudios serológicos, y 1.739 muestras de hígado para diagnóstico histopatológico.

VISITAS AL INSTITUTO

En los últimos 10 años, el Instituto ha recibido visitas de distinguidos profesionales de todo el mundo interesados en conocer la labor realizada, y de algunos becarios de organismos internacionales o fundaciones, que han permanecido varias semanas.

PRESUPUESTO

Desde 1950 a 1959, la asignación presupuestaria al Instituto por parte del Gobierno Colombiano se ha duplicado. Las subvenciones anuales en dólares de la Oficina Sanitaria Panamericana se han mantenido constantes.

Año	Gobierno Colombiano	Oficina Sanitaria Panamericana		Presupuesto Total
		US\$	Col.\$	
1950	\$145.000,00	31.600	50.000,00	\$225.000,00
1951	190.000,00	31.600	60.000,00	250.000,00
1952	190.000,00	31.600	60.000,00	250.000,00
1953	250.000,00	31.600	79.000,00	329.000,00
1954	250.000,00	31.600	79.000,00	329.000,00
1955	300.000,00	31.600	101.000,28	401.000,28
1956	300.000,00	31.600	141.293,32	441.293,32
1957	350.000,00	31.600	190.778,26	540.778,26
1958	350.000,00	31.600	233.287,57	583.287,57
1959	350.000,00	31.600	245.110,00	595.110,00

A DECADE OF ACTIVITY OF THE CARLOS FINLAY INSTITUTE, MINISTRY OF PUBLIC HEALTH, COLOMBIA (Summary)

The summary covers the years 1950-1959, a period of technical and financial cooperation with the Pan American Sanitary Bureau, Regional Office for the Americas of the World Health Organization, and shows how an international organization can cooperate effectively with a government in the solution of problems of national and international importance.

The Institute began its operations as the Section for Special Studies shortly after the demonstration of the existence of jungle yellow fever in Colombia in 1933. The early years of activity, up to 1948, were in cooperation with The Rockefeller Foundation.

The current agreement between the Pan American Sanitary Bureau and the Instituto calls

for the maintenance of a "viscerotomy" (partial autopsy: liver only) service for the recognition of yellow fever in the whole country; for the production, distribution, and application of 17D yellow fever vaccine; for the execution of epidemiological studies of yellow fever, especially in areas in which monkeys are scarce or non-existent; and for field and laboratory studies of other diseases caused by arborviruses.

Originally the cooperative agreement included the *Aedes aegypti* eradication operations. This activity was later turned over to the Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública but in 1957 was back again in the Instituto, for the terminal phases of the campaign.

The laboratory of the Institute is one of ten in the world that is authorized by the World Health Organization to manufacture 17D yellow fever vaccine for administration to persons who desire to have an International Certificate of Vaccination against Yellow Fever. The amount of vaccine used for this purpose, however, is very small compared with the amount used to protect people who live and work in the moist tropical forest areas of the Americas, and are therefore exposed to the risk of contracting yellow fever.

In the decade of this report some 16,901,000 doses of vaccine have been prepared. Of this amount 6,869,577 doses have been shipped to other countries, but there is no record of the number of people vaccinated with this vaccine. In Colombia 2,474,885 doses were issued for use, in the decade, with reports of 1,612,661 persons vaccinated. All vaccine is supplied free of charge to the persons or countries receiving it. At the end of 1959 there were 548,921 doses of vaccine in stock at the Institute, ready for immediate issue in case of need. The cost of manufacturing the vaccine in 1959 was the equivalent of US\$0.012 per dose.

Almost all this vaccine was prepared for administration by the subcutaneous route: with syringe and hypodermic needle. The total number of persons vaccinated in Colombia since 1937, when 17D vaccine first became available, is 3,226,425—but yellow fever continues to kill people in Colombia. This is due to the difficulty of getting the vaccine to the people who need it most. And these people live in the most inaccessible parts of the country.

Since 1957 studies have been under way to evaluate the usefulness of the application of 17D vaccine by cutaneous scarification. Early trials gave success rates as high as 98%—people with

demonstrable antibodies after vaccination. This justified a field trial with vaccine of lots prepared in the ordinary way, but with high titer that had in addition successfully passed a heat stability test (sample ampules are kept for a month at 37°C.). Such vaccine would maintain its titer for a week or two in the field even though it was not refrigerated. Such vaccine could be taken house-to-house by a lay vaccinator, and delivered to the very people who needed it the most.

In 1959 a field trial of this method was made in San Vicente de Chucuri, involving 3,397 persons living in 445 houses. The evaluation of the results is not yet complete, but 250 post-vaccination sera have been collected, and are under study by the neutralization test. Preliminary tests with the HI test indicate a satisfactory result.

Up to the end of 1959 a total of 40,886 "viscerotomy" specimens of human liver from Colombia had been examined, with 672 positive for yellow fever, all of it of the jungle type. The areas of yellow fever in Colombia have been clearly outlined as a result of these studies. Currently, the viscerotomy data serve to show where the vaccination against yellow fever is most urgently needed.

As a by-product of the viscerotomy service visceral leishmaniasis and histoplasmosis were discovered in Colombia. Attention has been called to sickle-cell anemia and to the absence of *Schistosoma mansoni*. Valuable information about the distribution and intensity of malaria has been obtained.

The field epidemiological studies can be thought of as of two types: retrospective, and prospective. The former involves a search for antibodies to yellow fever, and other arborviruses, in the blood serum of man, monkeys, and birds in a number of different places. The most detailed study was made on human bloods collected in San Vicente de Chucuri. This municipio (county) extends from the bottom of the Magdalena Valley well up into the foothills of the Andes, providing a wide variety of ecological conditions.

Of 1,285 persons tested for immunity by means of the mouse neutralization test 75% were found to have yellow fever antibodies. This is the combined result of naturally acquired immunity and repeated vaccination campaigns. Antibodies to several other arborviruses were also found: to Venezuelan equine encephalitis and to Mayaro virus, as well as to dengue, Ilheus and St. Louis viruses, and the new Colombian virus, Guaroa.

Serological studies made on human sera from

three places in the Department of Cundinamarca and from several places in the eastern portion of the country ("Llanos Orientales") revealed evidence of previous contact with the viruses of dengue-2, and several other viruses. Sera of primates from a number of places were also made, with similar results.

The prospective studies are essentially attempts to determine where a virus is presently active, and requires the isolation of the virus. This has been done a few times from man, but mainly for diagnostic purposes, involving yellow fever, 17D, Venezuelan equine encephalitis, and the Guaroa virus.

The more recent work has involved the systematic capture of mosquitoes in San Vicente de Chucuri and the testing of them for virus by inoculating triturates of the mosquitoes intracerebrally into 2-3 day old mice. In 1958-1959 some 40,000 mosquitoes were captured in San Vicente, mostly with human bait, identified, and tested in 678 pools. Twelve strains of virus have been iso-

lated, from three species of mosquitoes. The viruses have been identified as Mayaro, Venezuelan Equine Encephalitis, Ilheus and a Casals Group B virus, which may possibly be new. Yellow fever virus was not isolated; *Haemagogus* mosquitoes comprised only a small proportion of the total mosquitoes captured.

Aedes aegypti was very widespread in Colombia when the aegypti eradication operations began in 1950. In 1959 the only known infested place was the city of Cúcuta, where a DDT-resistant population of aegypti had developed. The use of dieldrin by the Perifocal Method was perfected in Cúcuta. The small amounts of dieldrin used were harmless, even though the insecticide was placed in the drinking and other domestic water containers.

During the decade the Government of Colombia increased its appropriation from pesos \$175,000 to \$350,000, while the annual grants from the Pan American Sanitary Bureau remained fixed at US\$31,600.