

## FOCO PERMANENTE DE FIEBRE AMARILLA EN EL VALLE DEL RIO APURIMAC, AYACUCHO, PERU, Y PRIMER AISLAMIENTO DEL VIRUS DE LA FIEBRE AMARILLA EN ESE PAIS<sup>1</sup>

María R. Méndez,<sup>2</sup> Charles H. Calisher,<sup>3</sup> Hever Kruger,<sup>4</sup> Felipe Sipan,<sup>5</sup> Sara Sánchez<sup>2</sup> y John S. Lazuick<sup>3</sup>

*En 1977, 1978 y 1981 ocurrieron en el sur de Perú extensos brotes, cuyas circunstancias epidemiológicas aquí se describen, de una enfermedad hemorrágica que correspondía a la fiebre amarilla. Es esta la primera vez que se logra aislar el virus en Perú, por lo que se detallan los procedimientos empleados en seis pacientes.*

### Introducción

Es posible que ya en 1913 se haya comunicado la existencia en Perú de fiebre amarilla selvática en su forma clínica (1); sin embargo el primer brote reconocido de que se ha dado noticia es el que ocurrió en Chanchamayo (departamento de Junín) en 1925 (2). También se demostró que los niños que vivieron a lo largo del Alto Amazonas en Brasil y Perú en 1931 tenían anticuerpos contra el virus de la fiebre amarilla (3); las encuestas serológicas realizadas en 1933-1934 en la misma zona para detectar los anticuerpos pusieron de manifiesto que su prevalencia aumentaba con la edad; 10,6% de los individuos estudiados menores

de 15 años tenían anticuerpos contra el virus de la fiebre amarilla, en comparación con 50,2% de los que contaban 15 años o más (4). Por las comunicaciones de casos mortales confirmados en Perú y en otras partes de la región amazónica mediante estudios del hígado se comprobó que esta inmunidad no obedecía a infecciones causadas por cepas atenuadas del virus de la fiebre amarilla. Más recientemente se identificaron anticuerpos neutralizantes del virus de la fiebre amarilla en 64% de 208 habitantes del departamento de San Martín, dos años antes de que ocurriera, en 1969-1970, un brote de fiebre amarilla selvática que causó 86 casos de enfermedad y 61 muertes (5). En 1975 se comunicó en Perú un caso de fiebre amarilla (6).

En 1977 ocurrió un extenso brote de una enfermedad hemorrágica que correspondía a fiebre amarilla en el valle del río Apurímac, departamento de Ayacucho, en la porción central del sur de Perú. A pesar de que se emprendió un amplio programa de vacunación la enfermedad apareció nuevamente en 1978 en el departamento de

<sup>1</sup> Se publica en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization* 18(2):172-179, 1984.

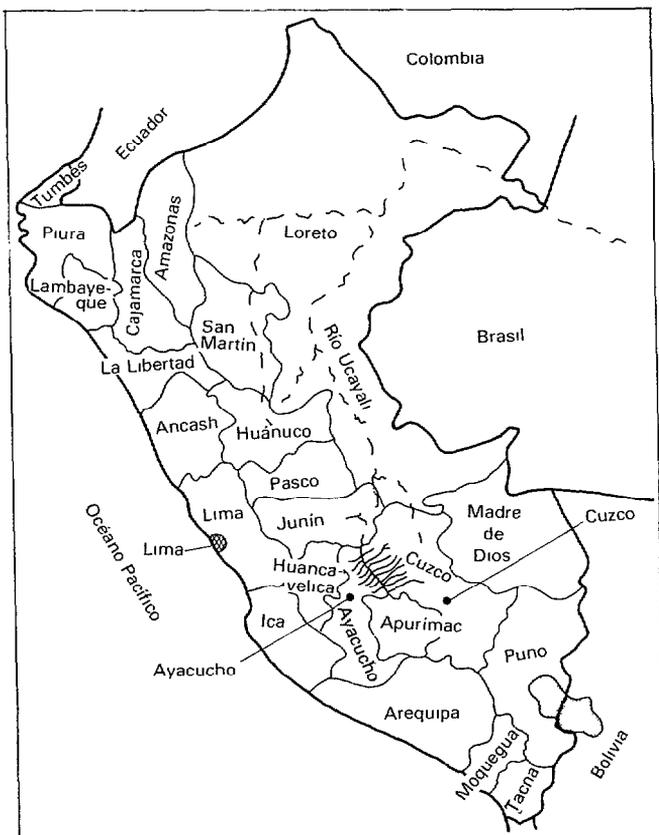
<sup>2</sup> Instituto Nacional de Salud, Departamento de Virus. Dirección postal: Calle Capac Yupanqui 1400, Apartado N° 451, Lima, Perú.

<sup>3</sup> Centros para el Control de Enfermedades, Centro de Enfermedades Infecciosas, División de Enfermedades Víricas Producidas por Vectores. Fort Collins, Colorado, EUA.

<sup>4</sup> Centro Médico Naval, Departamento de Patología, Lima.

<sup>5</sup> Ministerio de Salud Pública, Dirección de Epidemiología, Lima.

**FIGURA 1—**Mapa de Perú en el que se observan los límites de los departamentos y las ciudades de Ayacucho, Cuzco y Lima.



Ayacucho y en el vecino departamento de Cuzco (figura 1). En esta situación se dio la oportunidad de estudiar el brote y las circunstancias epidemiológicas concurrentes. Tal estudio, cuyos resultados se comunican en este artículo, puso de manifiesto condiciones que incluían el ingreso de trabajadores migratorios susceptibles en un foco enzoótico y facilitó que se dispusiera de individuos de los que se logró aislar el virus de la fiebre amarilla por primera vez en Perú.

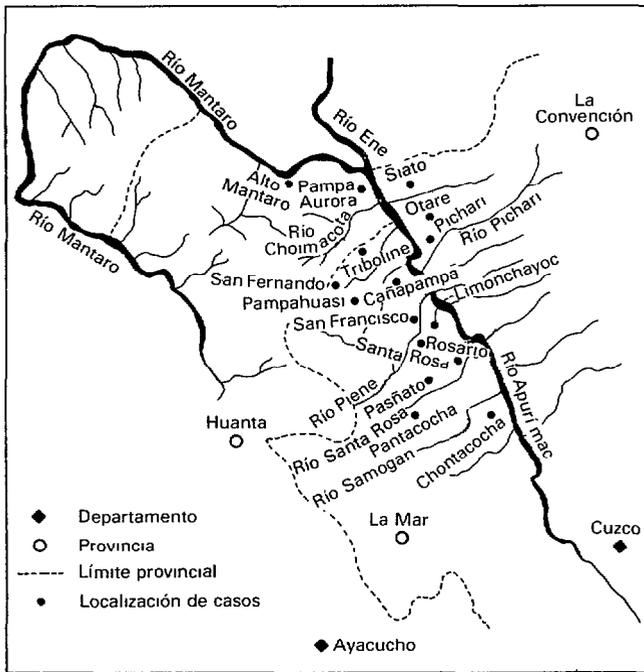
#### *Area estudiada*

Las regiones afectadas por el brote comprendían las provincias de Huanta y

La Mar en el departamento de Ayacucho, y la provincia de La Convención en el departamento de Cuzco, todas situadas alrededor de los 13° S y 73° O en un área cercana a la confluencia de los ríos Apurímac y Mantaro (figura 2). En esta parte del país el valle del río Apurímac se extiende sobre unos 500 km<sup>2</sup>, alcanza alturas que varían entre 650 y 1000 m sobre el nivel del mar y posee caracteres ecológicos de la selva alta lluviosa (7) y de los bosques tropicales secos (8). Las temperaturas más elevadas oscilan alrededor de 32 °C en junio y julio y la precipitación pluvial es de 1000 a 2000 mm entre diciembre y marzo, en tanto que la humedad relativa media es de 80%.

En esta región existen 420 poblados compuestos de unos 40000 habitantes que

FIGURA 2—Mapa de la zona del valle del bajo río Apurímac, en los departamentos de Ayacucho y Cuzco; están indicados los lugares donde ocurrieron en 1978 casos comunicados de fiebre amarilla.



ocupan casi 18 000 viviendas. Sin embargo de enero a marzo se produce una gran corriente inmigratoria. Los inmigrantes—contratados temporalmente para participar en las cosechas de café, cacao y otros productos—proviene principalmente de los departamentos de Junín, Huancaavelica y Ayacucho. En la región estudiada se habla español, quechua y dialectos locales. Las enfermedades más frecuentes son parasitosis intestinales, gastroenteritis, malaria, leishmaniasis e infecciones del aparato respiratorio.

También debe hacerse notar que, a causa de su terreno montañoso, esta región se encuentra sumamente aislada. La distancia en línea recta entre la ciudad de Ayacucho y el poblado de San Francisco (figura 2) es solo de 150 km, pero se necesitan 12 horas para cubrir esa distancia por tierra. La navegación aérea a esta región

es inconstante y para el transporte local en general se usan canoas o balsas.

En las alturas selváticas de la región la vegetación natural es exuberante. Se compone sobre todo de árboles de las familias Moracea (*Secropia tessmannii*, *Ficus anthelmintica*, *Artrocarpus incisa*), Bombacacea (*Ochroma lagopus* y *psicatoria*) y Euforbiacea (*Croton erythrochilus* y *Cedrela* sp.), de leguminosas y otras plantas y arbustos típicos de los ambientes montañosos. La fauna comprende monos de los géneros *Alouatta* y *Aotus*, pequeños venados (*Mazama americana*), pecarí de collar blanco (*Tayassu tajacu*), capibara (*Hydrochoerus hydrochaeris*), armadillo de nueve bandas (*Dasybus novemcinctus*), puercoespines (*Condeou* sp.), agutíes (*Dasiprocta* sp.) y otros animales.

No se comunicó la existencia de los primeros casos de fiebre amarilla ocurridos en

esta región, si bien desde 1963 los informes clínicos y epidemiológicos y desde 1977 los resultados de las viscerotomías realizadas confirmaron la presencia de la enfermedad (9). En 1976 se inició en Perú un programa de lucha contra la fiebre amarilla y se llevaron a cabo estudios virológicos, serológicos e histopatológicos de individuos con padecimientos hemorrágicos y otros que pudieran corresponder a esta infección.

### Materiales y métodos

En el lapso del 16 al 24 de febrero de 1978 se observaron pacientes que concurrían al hospital de San Francisco, que se empleó como centro temporal de actividades. En este hospital se tratan los habitantes de San Francisco y de las aldeas vecinas (todas situadas a 650-750 m sobre el nivel del mar). En el curso de estos nueve días se identificaron cuatro individuos que sufrían de padecimientos semejantes a los de la fiebre amarilla; dos de ellos tenían fiebre y los otros dos se hallaban gravemente enfermos.

Se intentó aislar el virus de muestras de sangre entera obtenidas de estos pacientes, así como de otros seis que enfermaron en 1977 en Ayacucho, y de cuatro más afectados en 1981 en Cuzco.<sup>6</sup> Tales intentos de aislamiento del agente infectante se llevaron a cabo mediante la inyección en ratones lactantes por vía intracraneal de 0,03 ml de sangre entera de los pacientes, y también mediante inoculación de ratones lactantes, de cultivos de células LLCMK<sub>2</sub>, Vero y C6/36 (mosquito *Aedes albopictus*); luego se examinaron los cultivos con el fin de identificar placas o efectos citopáticos. Se logró reconocer cepas del

virus aislado por medio de la prueba de neutralización por reducción de placas de dilución sérica (10) en células Vero, o por una combinación de este procedimiento y fijación del complemento (11).

Además se obtuvieron muestras de suero sanguíneo de 262 individuos sanos en zonas donde se había informado de 29 casos de fiebre amarilla en 1977 y donde existían comunicaciones de otros casos ocurridos en 1978. De estos individuos, 120 habían sido vacunados con virus de fiebre amarilla (cepa 17D) un año atrás o antes; 92 no habían recibido la vacuna y 50 carecían de antecedentes reconocidos de vacunación. Las 262 muestras de suero se sometieron a ensayos para detectar anticuerpos neutralizantes de la cepa 17D.

### Resultados

Durante el brote de 1978 se diagnosticaron 27 casos por métodos clínicos, histopatológicos o serológicos, o por aislamiento del virus. Clínicamente, los pacientes en quienes se comprobó más tarde, por las lesiones histopatológicas o las alteraciones serológicas,<sup>7</sup> que se habían infectado con virus de fiebre amarilla, tuvieron casi los mismos caracteres y curso de la enfermedad: comienzo súbito con fiebre de casi 39 °C, cefalea intensa y conjuntivas ictéricas. Posteriormente las manifestaciones clínicas se intensificaron y sobrevinieron dolor abdominal, ictericia acentuada en la piel y las membranas mucosas, coluria, hipotermia, epistaxis, inquietud y con frecuencia petequias en abdomen y tórax. En la etapa terminal los pacientes sufrieron de agitación y desorientación, manifestaciones generalizadas de hemorragia, melena, convulsiones intensas y muerte.

<sup>6</sup> De 1977 a 1981 las autoridades locales informaron episodios de fiebre amarilla, continuos y estacionales, en los departamentos de Cuzco y Ayacucho. De vez en cuando los episodios llegaban a ser verdaderas epidemias.

<sup>7</sup> Aumento de cuatro veces, por lo menos, de los títulos de anticuerpos detectados por inhibición de la hemaglutinación o por fijación del complemento.

Se hicieron observaciones histopatológicas en muestras de hígado obtenidas en las autopsias de 17 casos. Los resultados de 14 de ellos pueden considerarse típicos de la infección por virus de la fiebre amarilla, con necrosis mediozonal, degeneración grasosa microvacuolar, presencia de cuerpos de Councilman, conservación de la arquitectura lobular y discreta infiltración inflamatoria de los espacios portales. Sin embargo en las muestras de hígado de los tres pacientes restantes se advirtió necrosis difusa, con células normales (intercaladas entre las células necróticas y los cuerpos de Councilman) en los espacios periportales y alrededor de la vena centrolobulillar.

Asimismo, el material aspirado de la médula ósea de un paciente contenía células normales y abundantes megacariocitos en los que se observaron alteraciones hialinas con pérdida del núcleo que simulaban cuerpos de Councilman. (Esta necrosis de los megacariocitos es importante, puesto que las alteraciones mencionadas podrían tener relación con la trombocitopenia que acompaña a la infección por virus de la fiebre amarilla.)

Ninguno de los 27 pacientes había sido vacunado; todos menos uno eran hombres, y excepto un escolar de siete años de edad, todos eran trabajadores agrícolas provenientes de las inmediaciones de la zona donde ocurrió el brote. Las edades de los 27 casos oscilaban entre 7 y 53 años, aun-

que la mayor parte contaba entre 15 y 40 años (la edad promedio fue de 26,9 años). Los casos comenzaron a ocurrir en los meses de enero (dos casos), febrero (nueve casos), marzo (ocho casos), abril (dos casos), mayo (un caso), junio (tres casos) y julio (dos casos). Solo dos pacientes sobrevivieron. De los 25 fallecidos, 23 murieron entre 3 y 10 días después del comienzo de la enfermedad (promedio = 6,4 días).

En lo referente al aislamiento del virus de fiebre amarilla, este se logró en las muestras de sangre de tres de los seis pacientes observados en Ayacucho en 1977. (Estas muestras se conservaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ .) También se aisló el virus en las muestras de sangre recogidas de uno de los cuatro pacientes de Ayacucho en 1978 y de dos de los cuatro pacientes de Cuzco en 1981. (Estas muestras también se conservaron a  $-70^{\circ}\text{C}$ .) Además se aisló este virus de ratones centinelas expuestos cerca de Cuzco en 1981 (cuadro 1).

Durante los primeros intentos de aislamiento del virus, los siete aislamientos obtenidos causaron efectos citopáticos en las células C6/36 en 6-8 días, pero solo cinco determinaron la muerte de los ratones lactantes. De esta suerte, al líquido sobrenadante de las células C6/36 infectadas se le agregó suero bovino fetal al 20% inactivado por calor, se lo puso en conservación a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se lo empleó como semilla de virus. Acto seguido se procedió a la titulación de cada una de las preparaciones así

**CUADRO 1—Aislamientos de virus de fiebre amarilla de muestras de sangre humana y de ratón centinela obtenidas en Ayacucho y Cuzco, Perú, 1977-1981.**

Fuente	Lugar	Edad/sexo	Fecha de comienzo de enfermedad o de exposición	Fecha de obtención de muestra de sangre	Desenlace
Paciente enfermo	Ayacucho	26/M	6/11/77	6/13/77	Muerte
Paciente enfermo	Ayacucho	20/M	6/13/77	6/13/77	Muerte
Paciente enfermo	Ayacucho	35/F	6/13/77	6/14/77	Muerte
Paciente enfermo	Ayacucho	19/M	2/22/78	2/22/78	Muerte
Paciente enfermo	Cuzco	19/M	5/01/81	5/03/81	Recuperación
Paciente enfermo	Cuzco	17/M	6/05/81	6/09/81	Recuperación
Ratón centinela	Cuzco		6/02/81-6/08/81	6/12/81	

elaboradas, aplicando la prueba de placas en las células LLCMK<sub>2</sub> con una cubierta doble de agar y se llevó a cabo la identificación del virus mediante una prueba de neutralización por reducción de placas de dilución sérica en las células LLCMK<sub>2</sub> con: 1) líquidos ascíticos de ratón hiperinmune contra 10 flavivirus; 2) un líquido ascítico de ratón clasificado para este grupo, y 3) testigos adecuados. Los resultados de las pruebas figuran en el cuadro 2.

Es interesante hacer notar que cuando se intentó efectuar un nuevo aislamiento se lograron iguales observaciones con los ratones lactantes y las células C6/36, pero no se encontró una repetición clara de los efectos citopáticos en las células Vero y LLCMK<sub>2</sub>. De este modo se comprobó que los cultivos de las células C6/36 son indicadores confiables de la presencia del virus de fiebre amarilla, y que esto no ocurre con otros sistemas. Tal observación apoya y amplía la validez de los resultados obtenidos con el empleo de células AP-61 (*Ae-*

*des pseudoscutellaris*) (12). Después de un pasaje adicional del virus en ratones lactantes, los patrones de replicación del virus fueron uniformes.

De los 262 individuos estudiados en la encuesta serológica, los anticuerpos neutralizantes ( $\geq 1:10$ ) se detectaron en 106 de 120 vacunados, 61 de 92 no vacunados y 42 de 50 en los que no se conocían antecedentes de vacunación. Los resultados de estas pruebas serológicas, por edades agrupadas en decenios, figuran en el cuadro 3. Los índices de prevalencia de anticuerpos observados fueron más elevados en los tres grupos, independientemente de las edades, aunque, como es natural, fueron algo más elevados en el grupo vacunado. Los índices relativamente altos del grupo en el que no se conocían antecedentes de vacunación sugieren que la mayor parte de los miembros de dicho grupo habían sido vacunados, ya que los índices de prevalencia eran comparables con los del grupo vacunado.

**CUADRO 2—Resultados de las pruebas de neutralización (N) por reducción de placas de dilución sérica con seis cepas de virus aislados de seres humanos y uno de ratón centinela. Estos virus se ensayaron con preparaciones de anticuerpos (líquidos ascíticos de ratón hiperinmune) contra los flavivirus siguientes: fiebre amarilla (cepa 788379), encefalitis de San Luis (TBH-28), Bussuquara (BeAn 4073), Naranjal (25008), Ilheus (original), Rocio (SPH 34675), Aroa (VENA-1809), dengue-1 (Hawaii), dengue-2 (TR 1751) y dengue-3 (H-87). Asimismo se efectuaron pruebas con líquido ascítico de ratón clasificado por grupos y con testigos apropiados. Los líquidos ascíticos correspondientes a Bussuquara, Ilheus, Aroa, dengue-1 y dengue-3 produjeron, respectivamente, titulaciones de 640, 640,  $\geq 10$  240, 640 y 1 280 al ensayarse con los virus homólogos; sin embargo todas las pruebas efectuadas con los virus recuperados empleados por los autores produjeron titulaciones inferiores a 20.**

Cepa aislada	Fuente	Fecha de obtención de la muestra	Aislamiento primario en:		Titulación del anticuerpo N contra:				
			Ratón lactante, células C6/36		Fiebre amarilla	Encefalitis de San Luis	Naranjal	Rocío	Dengue-2
1362/77	Paciente enfermo	6/13/77	+	+	5 120	20	< 20	40	< 20
1368/77	Paciente enfermo	6/13/77	-	+	$\geq 2$ 560	80	< 20	< 20	< 20
1371/77	Paciente enfermo	6/14/77	-	+	1 280	40	20	40	20
287/78	Paciente enfermo	2/22/78	+	+	$\geq 2$ 560	40	< 20	< 20	< 20
1896/81	Paciente enfermo	5/03/81	+	+	5 120	40	< 20	< 20	< 20
1899/81	Paciente enfermo	6/09/81	+	+	$\geq 2$ 560	20	< 20	< 20	< 20
1914/81	Ratón centinela	6/12/81	+	+	$\geq 2$ 560	40	< 20	20	< 20
(Homólogo)					(10 240)	(640)	(640)	(640)	(640)

**CUADRO 3—Resultados de las pruebas de neutralización por reducción de placas de dilución sérica para detectar anticuerpos contra el virus de fiebre amarilla en 262 individuos, según antecedentes de vacunación preventiva de fiebre amarilla (cepa 17D) y grupos de edad.**

Edad de los individuos (en años)	Vacunados			No vacunados			Estado de vacunación desconocido		
	Anticuerpos presentes	Positivos %	Individuos sometidos a pruebas N°	Anticuerpos presentes	Positivos %	Individuos sometidos a pruebas N°	Anticuerpos presentes	Positivos %	Individuos sometidos a pruebas N°
0-10	5	83	6	62	100	2	3	100	3
11-20	29	83	35	27	59	46	15	79	19
21-30	27	90	30	14	78	18	9	82	11
31-40	18	90	20	8	67	12	7	100	7
41-50	13	87	15	6	86	7	3	100	3
51-60	5	100	5	4	67	6	2	67	3
≥ 61	7	100	7	0	0	1	2	67	3
Desconocida	2	100	2	0	—	0	1	100	1
Total	106	88,3	120	61	66,3	92	42	84,0	50

## Discusión y conclusiones

Las tabulaciones de los casos de fiebre amarilla selvática comunicados y confirmados en Perú durante 1976-1980 (cuadro 4) ponen en relieve que si bien esta enfermedad puede ocurrir periódicamente de manera epidémica, su existencia en el país es endémica. Puesto que esencialmente todos los individuos que sufrieron de fiebre amarilla en Ayacucho en 1978 eran inmigrantes de reciente arribo y la prevalencia de los anticuerpos neutralizantes entre los residentes permanentes era elevada, la presencia endémica de la fiebre amarilla junto con una campaña activa de vacunación hubieran podido, al parecer, excluir de la población en riesgo a casi todos los individuos, excepto los recién llegados.

Por lo general los trabajadores migrantes de esta región provienen de zonas montañosas elevadas donde no se ha reconocido que exista el virus de fiebre amarilla. Se ha indicado la posibilidad de que la emigración de trabajadores agrícolas de la alta sierra a las áreas selváticas elevadas de Perú donde la fiebre amarilla es endémica puede ser determinante de la incidencia anual de la infección en los humanos, si no de los brotes periódicos (5).

Por otra parte, el foco de actividad de la fiebre amarilla en el departamento de Ayacucho puede haber tenido una relación epidemiológica con las áreas endémicas de los valles vecinos.

El estudio de los datos de la población del valle del río Apurímac, de la Oficina de Estadísticas del Ministerio de Salud de Perú, pone de manifiesto que en 1977 en las aldeas de este valle ocurrieron 74,55 casos de fiebre amarilla por 100 000 habitan-

**CUADRO 4—Cuadros de fiebre amarilla humana comunicados y confirmados en zonas rurales de Perú, 1976-1980.**

Departamentos	Número de casos					Total
	1976	1977	1978	1979	1980	
Loreto (casos comunicados)			1	2	1	4
San Martín (casos comunicados)	1	19	8	43	8	79
Junín (casos comunicados)		24	57	31	10	122
Apurímac (casos comunicados)		29	27	6	11	73
Madre de Dios y Puno (casos comunicados)		10		15		25
Total de casos comunicados	1	82	93	97	30	303
Confirmados	1	6	26	53	23	109

Fuente: Registros del Instituto Nacional de Salud. Lima

tes (29 casos dados a conocer y 29 fallecimientos); en 1978 hubieron 68,47 casos por 100 000 (27 casos comunicados y 25 fallecimientos), y en 1979 se produjeron 15 casos por 100 000 (seis casos comunicados y seis fallecimientos). Sin embargo, si se considera que solo los trabajadores migrantes (que suman unos 10 000 cada año según los cálculos) son quienes se encuentran en riesgo, los índices de casos de infección por 100 000 resultan muy superiores (290 en 1977, 270 en 1978 y 60 casos en 1979), y el promedio de posibilidades de que esos trabajadores enfermaran de fiebre amarilla y murieran en esos años viene a ser, respectivamente, de uno entre 345, uno entre 400 y uno entre 1 667.

Afortunadamente, el gobierno peruano ha procedido a tomar medidas para evitar que ocurran situaciones como estas en el futuro, emprendiendo amplias campañas de vacunación en las zonas afectadas. Aun así, las dificultades que entraña el reconocimiento de los casos leves de fiebre amarilla hacen que con frecuencia no se comuniquen y la prevención se complique. A no dudar, la mortalidad excesivamente elevada de que se informa en este artículo puede denotar que el diagnóstico no se elaboró acertadamente en cierto número de casos.

Aunque al ocurrir el brote no se intentó aislar el virus de los mosquitos existentes en la región, se ha informado que en 1977 había una gran diversidad de estos insectos—incluso *Haemagogus capricornii*, reconocido vector de la fiebre amarilla en la Amazonia (13)—en áreas vecinas a las plantaciones locales de café (14). Mediante el empleo de seres humanos como cebo, en las colinas cercanas a las plantaciones de café de cuatro aldeas los autores lograron atrapar cuatro especies de *Anopheles*, tres de *Aedes*, dos de *Psorophora*, y una en cada caso de *Mansonia*, *Sabethes* y *Culex*.

Por último, este es el primer informe sobre el aislamiento del virus de fiebre

amarilla en Perú. Sin embargo, durante más de 40 años se ha contado con pruebas de la existencia del virus, y en Perú se han aislado muchos otros virus—incluso arbovirus del grupo A (encefalitis equina venezolana y encefalitis equina del este), del grupo B (encefalitis de San Luis), del serogrupo Guama (Bimiti) y del grupo C (Marituba)—de animales equinos, seres humanos, mosquitos y hámsters centinelas (15, 16). Por lo tanto se espera que este estudio, junto con trabajos realizados anteriormente, ayude a atraer la atención hacia una enfermedad que representa un problema grave y constante en las regiones rurales de Perú.

## Resumen

En 1977 ocurrió en el sur de Perú un extenso brote de una enfermedad hemorrágica que correspondía a la fiebre amarilla, y a pesar de una amplia campaña de vacunación hubieron brotes recurrentes en años posteriores. Las circunstancias epidemiológicas en que acaecieron estos brotes indican que un importante factor determinante fue el ingreso, repetido anualmente, de trabajadores migratorios susceptibles en un foco enzoótico de esta enfermedad. Durante el estudio de dichos brotes los autores intentaron aislar el virus de la fiebre amarilla de muestras de sangre obtenidas de seis pacientes en 1977, cuatro en 1978 y cuatro en 1981, en la zona endémica. Con este propósito se inyectó sangre entera de los pacientes a ratones lactantes (por vía intracraneal), y se inocularon además cultivos de células C6/36 (*Aedes albopictus*), ratones lactantes, LLCMK<sub>2</sub> y Vero. Las cepas del virus aisladas de seis de estos pacientes se identificaron posteriormente como agentes causales de la fiebre amarilla, y es esta la primera vez que se logra aislar el virus en Perú. ■

## REFERENCIAS

1. Rojas, M. A. El vómito negro de Iquitos. In: *Anales Quinto Congreso Médico Latinoamericano*. Lima, 1913. Tm 5, p. 62
2. Giles, A. y Pinto, M. Apuntes acerca de la fiebre amarilla selvática en la zona de Chanchamayo. In: *Boletín de la Dirección de Salubridad Pública*. Lima, junio de 1941. pp. 174-208.
3. Soper, F. L. Geographical distribution of immunity to yellow fever in man in South America. *Am J Trop Med* 17:457-511, 1937.
4. Strode, G. K., ed. *Yellow Fever*. New York, McGraw-Hill, 1951.
5. Morales-Ayala, F. Fiebre amarilla selvática en el Perú: I. Encuesta serológica en 208 pobladores del Departamento de San Martín. *Rev Lat Am Microbiol* 15:5-9, 1973.
6. Organización Mundial de la Salud. Yellow fever in 1975. *Wkly Epidem Rec* 51:301-305, 1976.
7. Pulgar Vidal, A. Las ocho regiones naturales del Perú. In: *Atlas histórico geográfico y de paisajes peruanos*. Lima, Instituto Nacional de Planificación, 1970. pp. 175-176.
8. Tossi, J. *Mapa ecológico del Perú*. Lima, Instituto Geofísico Militar del Perú, 1956.
9. Perú. Ministerio de Salud. Archivos, Oficina de Estadística, Lima, 1977.
10. Lindsey, H. S., Calisher, C. H. y Mathews, J. H. Serum dilution neutralization test for California group virus identification and serology. *J Clin Microbiol* 4:503-510, 1976.
11. Casey, H. L. *Standardized Diagnostic Complement-fixation Method and Adaptation to Micro Test: II. Adaptation of LBCF Method to Micro Technique*. Public Health Service, Washington, D.C., 1965. pp. 31-34. (Public Health Monograph 74, USPHS Publication 1228.)
12. Varma, M. G. R., Pudney, M., Leake, C. J. y Peralta, P. H. Isolations in a mosquito (*Aedes pseudoscutellaris*) cell line (Mos. 61) of yellow fever virus strains from original field material. *Intervirology* 6:50-56, 1975-1976.
13. Pinheiro, F. P., Travassos da Rosa, A. P. A. y Moraes, M. A. P. An epidemic of yellow fever in Central Brazil, 1972-1973: II. Ecological studies. *Am J Trop Med Hyg* 30:204-211, 1981.
14. Calderón, F. G. *Actividades entomológicas en el Río Apurímac*. Informe de la Dirección de Erradicación y Control de Enfermedades Transmisibles. Ministerio de Salud Pública, Lima, 1977.
15. Berge, T. O. ed. *International Catalogue of Arboviruses*. 2 ed. Department of Health, Education, and Welfare, Washington, D.C., 1975. (DHEW Publ (CDC) 75-8301.)
16. Scherer, W. F., Madalenoitia, J., Meneses, O. y Acosta, M. Estudio de los virus EV y aislamiento de los arbovirus ESL, EE, Grupo C, y Grupo Guama en la región amazónica de Perú en 1975. *Bol Of Sanit Panam* 89(1):1-15, 1980.

### A continuing focus of yellow fever in the Apurimac River Valley, Ayacucho, Peru, and the first isolation of yellow fever virus in that country (Summary)

Beginning in 1977, an extensive outbreak of hemorrhagic disease compatible with yellow fever occurred in southern Peru; and despite a massive vaccination effort, recurrent outbreaks occurred in subsequent years. Epidemiologic circumstances associated with the outbreaks suggest that a major contributing factor was annual reintroduction of susceptible migrant workers into an enzootic focus of the disease. In the course of studying these outbreaks, the authors attempted to isolate yellow fever virus

from blood specimens provided by six 1977 patients, four 1978 patients, and four 1981 patients from the endemic zone. For this purpose, whole blood from the patients was inoculated into suckling mice (intracranially) and also into C6/36 (*Aedes albopictus*), suckling mouse, LLCMK<sub>2</sub> and Vero cell cultures. Virus strains isolated from six of these patients were subsequently identified as yellow fever, the first time this virus had been isolated in Peru.

### **Foco permanente de febre amarela no vale do rio Apurímac, Ayacucho, Peru, e primeiro isolamento de vírus de febre amarela nesse país (Resumo)**

Em 1977 surgiu no sul do Peru um extenso surto de uma doença hemorrágica que correspondia a febre amarela. Apesar de uma ampla campanha de vacinação houve surtos recorrentes nos anos posteriores. As circunstâncias epidemiológicas sob as quais apareceram essas irrupções, indicam que um importante fator determinante foi a entrada, que se repetia todos os anos, de trabalhadores migratórios suscetíveis a um foco de zoonose transmitido ao homem. Durante o estudo desses surtos os autores tentaram isolar o vírus da febre

amarela de amostras de sangue obtidas de seis doentes em 1977, quatro em 1978 e quatro em 1981, na zona endêmica. Para esse fim injetou-se sangue inteiro dos doentes (por via intracraniana) em camundongos lactentes e além disso se inocularam culturas de células C6/36 (*Aedes albopictus*), camundongo lactente, LLCMK<sub>2</sub> e Vero. As estirpes do vírus isoladas de seis desses doentes identificaram-se posteriormente como sendo agentes causais da febre amarela. Foi essa a primeira vez que se consegue isolar este vírus no Peru.

### **Permanence d'une zone de fièvre jaune, dans la vallée de l'Apurímac, Ayacucho, Pérou, et premier isolement du virus de la fièvre jaune dans ce pays (Résumé)**

Il y a eu, en 1977, dans le sud du Pérou, de très nombreux cas d'une maladie hémorragique qui s'est avérée être la fièvre jaune. En dépit d'une grande campagne de vaccination, quelques cas se sont encore présentés au cours des années suivantes. Les circonstances épidémiologiques associées à ces derniers cas signalent que l'un des facteurs qui a le plus contribué à la permanence du virus a été l'entrée de travailleurs immigrés, susceptibles, dans une des zones enzootiques de la maladie. Au cours de l'étude de ces cas, les auteurs ont cherché à isoler le virus de la fièvre jaune à

partir d'échantillons de sang obtenus de six malades en 1977, quatre en 1978, et quatre en 1981. Le sang complet des malades a été administré, par voie intracranéale, à des souris non-sevrés; des cultures de cellules C6/36 (*Aedes albopictus*), souris non-sevrés, LLCMK<sub>2</sub> et Vero ont également été inoculées. Les souches de virus isolées à partir de six de ces malades ont été identifiées comme responsables des cas de fièvre jaune, et constituent ainsi le premier isolement de ce virus au Pérou.