

El Dr Hideyo Noguchi y la fiebre amarilla de Guayaquil en 1918. El fracaso de un paradigma científico

Dr M Sc Byron Núñez Freile

Profesor Agregado de la Escuela de Medicina de la Universidad Central del Ecuador.

Médico Infectólogo del Hospital Carlos Andrade Marín. I.E.S.S.

Quito, Ecuador.

"I shall not return to my native home if I do not achieve my objective".

Hideyo Noguchi

Resumen

La fiebre amarilla era una enfermedad transmisible importante en el puerto de Guayaquil a inicios del siglo XX, por lo que desde la apertura del Canal de Panamá, en 1914, este se convirtió en un puerto estratégico para el control de las enfermedades transmisibles hacia la costa este de los EE. UU. En 1918 la Fundación Rockefeller, interesada en el control de las enfermedades tropicales, envió una misión liderada por el bacteriólogo Hideyo Noguchi para el estudio y control de la enfermedad amarillita en el puerto guayaquileño. El médico japonés identificó en los pacientes con fiebre amarilla de los hospitales de la localidad la presencia de una *Leptospira* a la que denominó *Leptospira icteroides*, concluyendo que estaba causada por un microorganismo bacteriano. Paradigma que sesostuvo luego de investigaciones en otras ciudades de Latinoamérica hasta que fue cuestionado en 1924 por un grupo de médicos cubanos liderados por el Dr. A. Agramonte, que refutó el origen leptospiral de la fiebre amarilla. Esto motivó un replanteo de los objetivos de la Fundación Rockefeller, que trasladó sus investigaciones al África occidental. Allí, a pesar de la presencia de Noguchi, que viajó a Ghana en 1927, demostraron que la etiología de la fiebre amarilla no está causada por leptospiros. El Dr Hideyo Noguchi falleció en Accra el 29 de mayo de 1928, infectado del virus de la fiebre amarilla.

Palabras claves. Noguchi, fiebre amarilla, *Leptospiras*, Guayaquil, Fundación Rockefeller.

Dr Hideyo Noguchi and the Guayaquil Yellow Fever in 1918. The failure of a scientific paradigm

Summary

Yellow fever was an important communicable disease in the port of Guayaquil at the beginning of the 20th century, so since the opening of the Panama Canal in 1914, it has become a strategic port for the control of communicable diseases towards the east coast of the USA. In 1918, the Rockefeller Foundation, interested in the control of tropical diseases, sent a mission led by the bacteriologist Hideyo Noguchi to study and control yellow fever in the port of Guayaquil. The Japanese doctor identified the presence of a *Leptospira* in patients with yellow fever from local hospitals, which he called *Leptospira icteroides*, concluding that it was caused by a bacterial microorganism. Paradigm that sustained it after investigations in other Latin American cities, until it was questioned in 1924 by a group of Cuban doctors led by Dr. A. Agramonte who refuted the leptospiral origin of yellow fever. This motivated a rethinking of the objectives of the Rockefeller Foundation who transferred its research to West Africa. There, despite the presence of Noguchi, who travelled to Ghana in 1927, they showed that the yellow fever etiology is not caused by leptospires. Dr Hideyo Noguchi died in Accra on May 29, 1928 infected with the yellow fever virus.

Correspondencia. Dr M Sc Byron Núñez Freile
Correo electrónico: nunez_freile@hotmail.com

Key words. Noguchi, yellow fever, *Leptospiras*, Guayaquil, Rockefeller Foundation.

Introducción

La fiebre amarilla apareció en América luego de la conquista española, en el año 1656, en la isla de Santo Domingo (República Dominicana), asolando al continente por varios siglos, predominantemente a los puertos del Caribe, el Atlántico y el Pacífico americano. Se presume que llegó a Guayaquil en el siglo XVIII, en el año 1740, traída por los tripulantes de la Armada de los Galeones de la Mar del Sur, procedente de Panamá. Desde ese momento, en Guayaquil tomó el apelativo de “mal de Siam” y se piensa que pudo haber reingresado con las sucesivas invasiones de piratas y corsarios británicos. El impacto más atroz de la fiebre amarilla en Guayaquil tuvo lugar en 1842, cuando era gobernador del puerto el insigne Vicente Rocafuerte; la mortandad fue tan grande que se presume que atacó a la mitad de la población porteña, de unos nueve mil habitantes en aquella época. La epidemia se introdujo desde la goleta Reina Victoria, que traía pasajeros procedentes de Jamaica, y en la goleta Buya, que trasladó enfermos desde la ría al puerto. Desde aquella época, la fiebre amarilla reapareció constantemente en brotes, afectando especialmente a los inmigrantes, no inmunes, procedentes del interior del país, que residían en el puerto guayaquileño.¹

Guayaquil en 1918

Un estudio de la Universidad de Harvard realizado en Guayaquil, coincidiendo con la apertura del Canal de Panamá en 1914, describe las difíciles condiciones socioeconómicas de la mayor parte de sus habitantes, los cuales vivían en los esteros alrededor del centro de la ciudad, muy deficitaria especialmente en relación con la ausencia de agua potable, alcantarillado, pavimentación y presencia de mosquitos.² El Dr. Carlos Coello, médico militar de origen guayaquileño y asistente del cirujano del

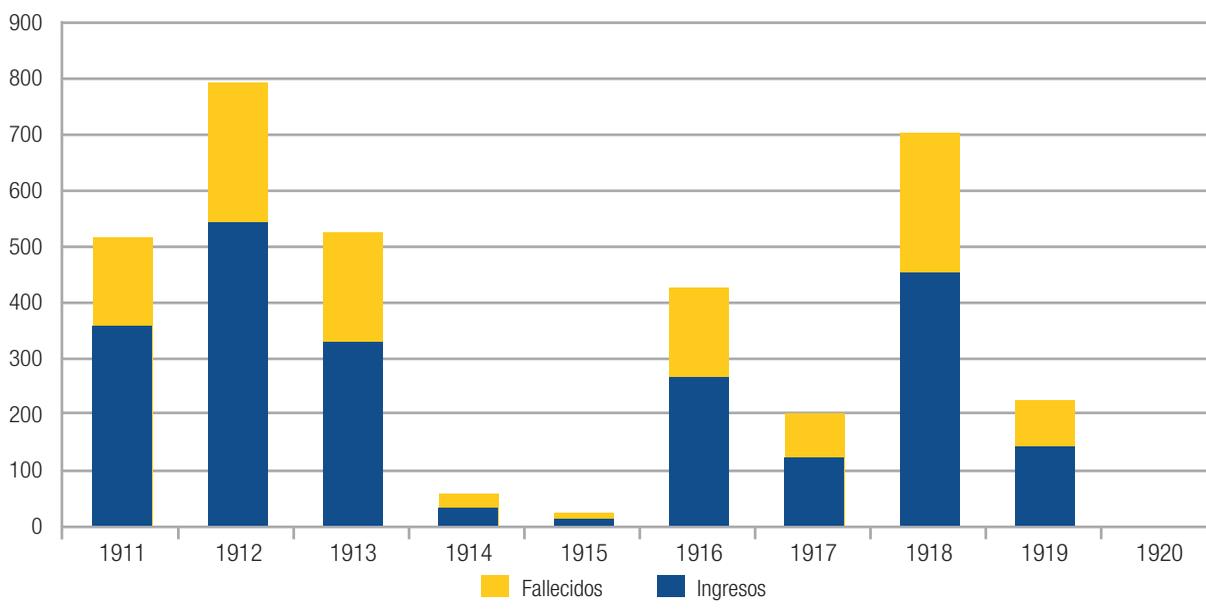
Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos, describe detalladamente que Guayaquil en el año 1918 tenía una población de alrededor de 100.000 habitantes. La ciudad había sido devastada por el incendio de 1895, y sus habitantes pobres residían en los suburbios en precarias condiciones sanitarias: “Sin embargo, en los suburbios, las calles, los patios y el terreno debajo de las casas están totalmente sumergidos durante la temporada de lluvias”.³

La ciudad tenía serios problemas en el sistema de abastecimiento de agua, drenaje y alcantarillado. El agua era tomada de arroyos en las montañas, a 90 km de la ciudad, y era intubada para pasar por debajo del río Guayas hacia la ciudad de Guayaquil. La escasez del agua era tal que no pasaba de un aporte diario de 20 litros per/cápita. A su vez, la distribución estaba limitada de dos a tres horas diarias, lo que obligaba a los habitantes a almacenarla en tanques, cisternas, barriles y todo tipo de recipientes, que se convertían en criaderos de mosquitos. Hacia el sur de la ciudad se hallaba una zona pantanosa alimentada por el flujo de la marea del golfo de Guayaquil, con agua salobre que, ventajosamente, prevenía el desarrollo del mosquito *Aedes calopus*.

Epidemiología de la fiebre amarilla en Guayaquil

La incidencia de la fiebre amarilla, junto con otras enfermedades tropicales, era muy alta en el puerto de Guayaquil. En el informe del Hospital del Lazareto, se aprecia la incidencia anual durante una década: de 1911 hasta 1920 se presentaron 4328 casos, con una mortalidad del 26,6%. A la vez, se observa que la incidencia anual era oscilatoria, siendo el año de 1918 el segundo más alto de la década estudiada. Junto con la fiebre amarilla también coexistían la malaria, el dengue y la fiebre tifoidea, entre otras enfermedades tropicales (Figura 1).⁴

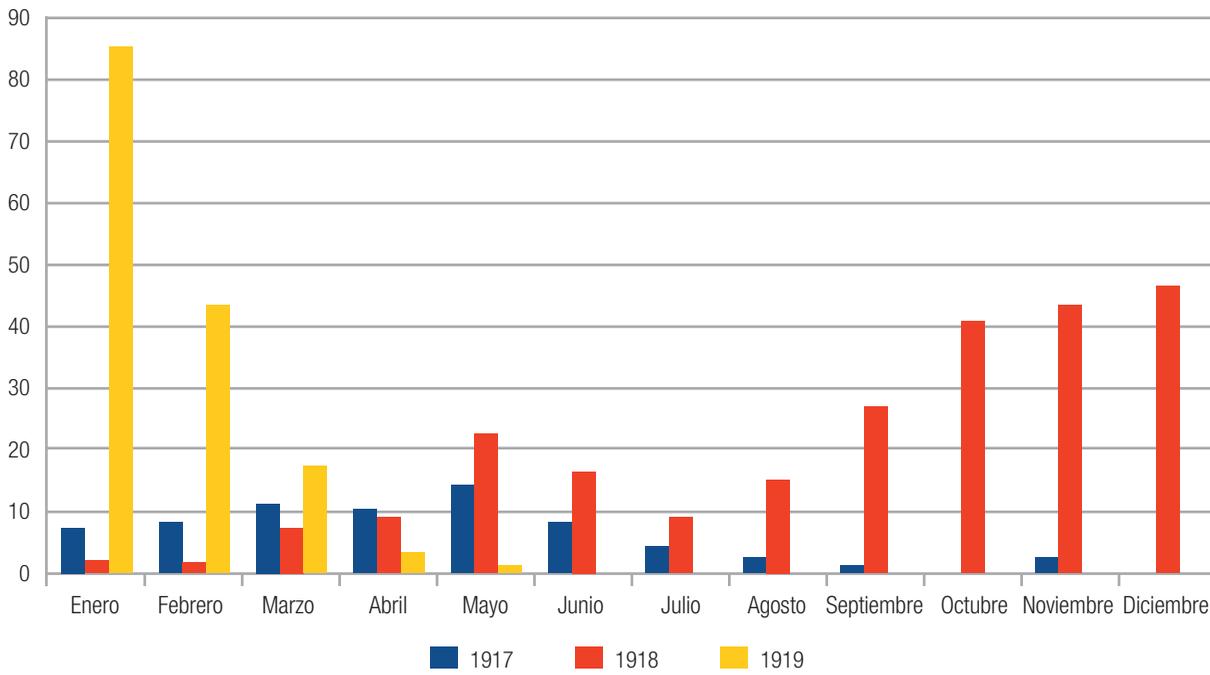
Figura 1. Incidencia anual de fiebre amarilla en el Lazareto de Guayaquil. Número de ingresos y fallecidos.⁴



De la misma manera, la incidencia mensual de fiebre amarilla durante los años 1917 a 1919 demuestra un incremento importante de los ca-

sos en la época seca del año 1918, coincidiendo con la presencia de la Comisión Rockefeller (Figura 2).⁵

Figura 2. Incidencia mensual de la fiebre amarilla en Guayaquil 1917-1919.⁵



La Fundación Rockefeller

La presencia de la Fundación Rockefeller en el Ecuador, al poco tiempo de inaugurado el Canal de Panamá en 1914, nos advierte de los importantes e inmediatos intereses que esta tenía con relación al control de las enfermedades transmisibles, especialmente en el puerto de Guayaquil. Ya que, se presumía que desde allí las epidemias y pestes podían transmitirse a los puertos vecinos, las islas del Caribe y la costa este de los EE. UU. Por ese motivo, la fundación envía sendas Comisiones al Ecuador, con el fin de establecer un acuerdo de cooperación con el objetivo de estudiar la enfermedad y prevenir su expansión. La primera Comisión Rockefeller llegó el 25 de junio de 1916, y estuvo integrada por el médico militar Dr. William Gorgas, quien la presidía, y el asistente del Cirujano General del Ejército norteamericano, William Rose Carter. Esta llegó hasta Quito y se entrevistó con el Presidente Leónidas Plaza Gutiérrez. El 9 de julio de 1918 arribó al puerto de Guayaquil la segunda Comisión Rockefeller, conformada por el Dr. Arthur Kendall (presidente), Charles Elliot (clínico), Mario García Lebrado (clínico cubano) y los asistentes Herman Radenbaugh, Milton Wiley y J. Guzmán; los acompañaban las enfermeras Anita Way, Vera Richmond y Augusta Rather (Figura 3).

Figura 3. Integrantes de la Misión Rockefeller en Guayaquil (Archivo Histórico de Guayaquil).



Hideyo Noguchi y sus hallazgos bacteriológicos

A los pocos días del arribo de la segunda Comisión Rockefeller, y debido a un retraso en los navíos, desembarcó el 15 de julio el médico bacteriólogo japonés Dr. Hideyo Noguchi, llevando consigo los más

modernos microscopios e insumos de diagnóstico microbiológico de la época, junto con un importante número de animales de experimentación. Noguchi se puso a trabajar inmediatamente, lo que determinó la admiración de los médicos y de la sociedad porteña. Sus investigaciones se publicaron al año siguiente en el *Journal of Experimental Medicine*, en 14 artículos de altísima calidad científica entre 1919 y 1922. Su editor era el Dr. Simon Flexner, quien a la vez era director del Instituto Rockefeller. En el primero de los artículos, el microbiólogo japonés hace una descripción minuciosa de la evolución clínica, laboratorial e histopatológica de una cohorte de los casos encontrados.⁷

El hallazgo del microorganismo causal de la fiebre amarilla lo realizó el 24 de julio de 1918 a partir del cultivo de la sangre de la paciente Asunción Arias, el cual fue inoculado en conejillos de indias. La paciente era originaria de Latacunga, ciudad de la serranía ecuatoriana, y había estado hospitalizada durante cinco días. En ella Noguchi realizó el hallazgo del germen causante de la fiebre amarilla, al que llamó *Leptospira icteroides*, a diferencia de la *Leptospira icterohaemorrhagiae*, causante de la enfermedad de Weil o ictericia infecciosa, esta última entidad una enfermedad infecciosa que los médicos locales no la habían diagnosticado previamente en la ciudad de Guayaquil (Figura 4).⁸

Figura 4. El Dr. Hideyo Noguchi.⁶



Asunción Arias

Es importante y necesario transcribir la historia clínica de la paciente Asunción Arias, originaria de Latacunga, quien estuvo hospitalizada durante cinco días y en la que Noguchi realizó el hallazgo del germen causante de la fiebre amarilla.⁹

Caso 1

Nombre: A.A.

Mujer de 17 años de edad, sirvienta, nativa de Latacunga (9.055 pies sobre el nivel del mar). Había llegado a Guayaquil tres meses antes.

14 de julio de 1918: Inicio de su cuadro clínico: cefalea, escalofríos, fiebre y dolor severo en todo el cuerpo.

15 de julio: Vomitó un contenido de color achocolatado y sintió dolores en región epigástrica.

19 de julio: Ingresó al hospital. Estaba muy enferma y vomitó un contenido oscuro sanguinolento. Conjuntivas intensamente inyectadas y claramente ictericas. Hígado no palpable. Ictericia general de la piel. Se extrajo sangre de vena basilica media en solución de citrato y fue inoculada en cobayas inmediatamente y también después de tres días de cultivo a 25 °C.

20 de julio: La paciente se sintió mejor, pero las encías comenzaron a sangrar. Dolor abdominal no marcado.

22 de julio: La condición de la paciente empeoró. La paciente muy enferma, vomitaba constantemente. ("vómito en pozo de café"). Ictericia bien marcada. Hígado blando e hinchado. Tumefacción de los muslos debido a la menstruación.

23 de julio: Delirio e insomnio. Con intenso dolor epigástrico.

Julio 24: 9 pm. Fallece.

Traducción del original en inglés.⁸

Figura 5. Identificación de la *Leptospira icteroides* en el cultivo de la paciente Asunción Arias.⁸

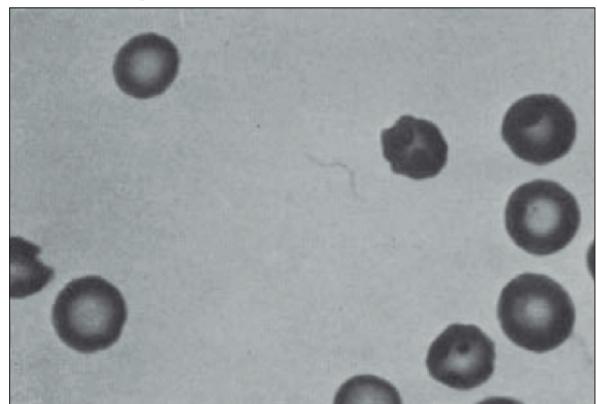
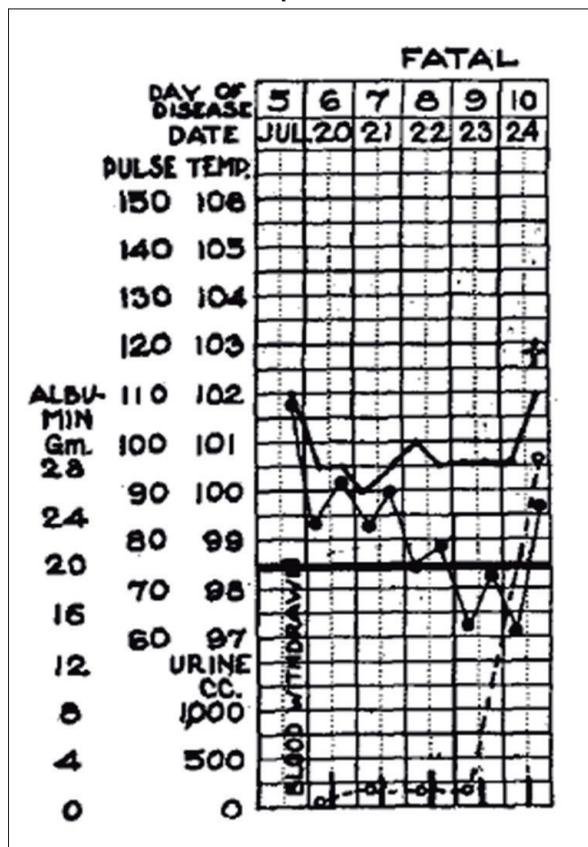


Figura 6. Imagen de registros de las constantes vitales de la historia clínica de la paciente Asunción Arias.⁸



En el resto de investigaciones publicadas durante tres años en el *Journal of Experimental Medicine*, Noguchi describió de manera minuciosa los hallazgos microbiológicos, inmunológicos, serológicos, terapéuticos y profilácticos de la *L. icteroides*, tanto en animales como en mosquitos, a lo que él consideró ser el agente causal de la fiebre amarilla de Guayaquil.¹¹

Más Leptospiras: Paita, Mérida y Salvador de Bahía

Luego de su retorno al Instituto Rockefeller en Nueva York, donde completó las investigaciones realizadas en Guayaquil, Noguchi continuó realizando varios periplos en Latinoamérica, desde 1919 hasta 1923, en los cuales descubrió la *L. icteroides* como causal de la fiebre amarilla. En Perú, ante un brote de fiebre amarilla en el puerto de Paita, evidenció la presencia de la *L. icteroides* en los pobladores enfermos.¹² En México, en la ciudad de Mérida, encontró leptospiras en los enfermos afectados de fiebre amarilla.¹³ Y en Brasil, en el Instituto Oswaldo Cruz de Salvador de Bahía, junto con el equipo del Dr. Carlos Chagas, encontraron *L. icteroides* en pacientes del noreste brasileño con fiebre amarilla.¹⁴ De esta manera, el hallazgo leptospiral como causante de

la fiebre amarilla se posicionaba en el entorno científico internacional, y especialmente en el latinoamericano.

Los hallazgos clínicos del Dr. Elliot

El Dr. Charles Elliot, miembro de la Comisión Rockefeller en la ciudad de Guayaquil, publicó en 1920, en los Archivos de *Internal Medicine*, una descripción muy amplia de los hallazgos clínicos, patológicos y laboratoriales de un medio centenar de casos de fiebre amarilla ingresados en el Hospital de Lazareto de julio a septiembre de 1918. Allí hace una descripción epidemiológica en la que relata el tiempo del inicio de los síntomas hasta su ingreso, la severidad, la condición económica de los pacientes, profesión o actividad, origen y el lugar de residencia en la ciudad. Hace una descripción clínica muy minuciosa que abarca la anamnesis, el examen físico, la temperatura, el pulso, la respiración, el análisis de la ictericia, la orina y las heces, así como la descripción clínica evolutiva con sus respectivas complicaciones, especialmente las hemorrágicas. Se aprecian estudios de laboratorio, como los hematémtricos, muy detallados, y los de orina con énfasis en la albuminuria. Así, definió el diagnóstico clínico de la fiebre amarilla en siete criterios: el origen del paciente, la fiebre junto con la bradicardia, náusea y vómito negro, el dolor epigástrico, el desarrollo rápido y progresivo de la nefritis, el eritema facial y conjuntival y fundamentalmente la ictericia de apareamiento gradual y progresivo. El documento se acompaña a la vez de un plano de Guayaquil donde localiza la residencia de los pacientes, evidenciándose que la mayor parte de ellos habitaban alrededor del centro de la ciudad (Figura 7).¹⁵

Figura 7. Mapa de Guayaquil en el que señala la residencia de los pacientes ingresados al Hospital del Lazareto.¹⁵



Los cubanos y el cuestionamiento al *L. icteroides* de Noguchi como agente causal de la fiebre amarilla

Dentro de la historia de la fiebre amarilla en América, existe un grupo importante de médicos de origen cubano que hicieron un gran aporte al desarrollo del conocimiento de la enfermedad: Juan Carlos Finlay (1833-1915), Juan Guiteras (1852-1925), Aristides Agramonte (1868-1931) y Mario García-Lebreo (1876-1931). Finlay, a fines del siglo XIX, posicionó el concepto de la transmisibilidad de la fiebre amarilla por el mosquito *Aedes* o *Stegomyia*. Además, Guiteras, Agramonte y García Lebreo, contemporáneos en sus labores, tenían un conocimiento muy amplio e integrado de la clínica y la epidemiología de la enfermedad amarilla.

Mario García Lebreo, compañero de la Misión Rockefeller en Guayaquil, fue el primer cubano en cuestionar a Noguchi con relación al agente causal de la fiebre amarilla, en el Proceedings of the American Society of Tropical Medicine de la ciudad de Atlanta, en junio de 1919; menos de un año después del hallazgo en Guayaquil, cuestionó rotundamente el modo de transmisión experimental de la enfermedad, desde el mosquito al cobayo.¹⁶

Juan Guiteras, siendo uno de los integrantes de la Misión Rockefeller a África Occidental, ya en el año de 1920 y de manera experimental cuestionó la causalidad microbiana de la fiebre amarilla por parte de las Leptospiras:

“Establecimos nuestro campamento de expectación en Lagos ocupando nuestro tiempo en estudio de la *Leptospira* de Noguchi, del que llevaba el Dr Stokes cultivos, en busca de *Leptospira icterohaemorrhagiae* en las ratas nativas, y en probar las reacciones de inmunidad en individuos que hubiesen tenido recientemente la fiebre amarilla o que presentasen actualmente síntomas sospechosos. Intentamos también la transmisión al curiel de la infección de Noguchi por medio del mosquito *A. calopus*, estudiamos las glándulas salivares de este después de haber picado curieles infectados. Los resultados de estas investigaciones fueron negativos y nunca encontramos un caso de fiebre amarilla”.¹⁷

Por último, en la International Conference on Health Problems in Tropical America, en la ciudad de Kingston (Jamaica), en julio de 1924, el Dr. Aristides Agramonte, compañero de Walter Reed en el control de la fiebre amarilla del Canal de Panamá, cuestionó de manera frontal al H. Noguchi en su aseveración acerca del origen leptospiral de la enfermedad, considerando que esta era la enfermedad de Weil (ictericia infecciosa), causada por *L. icterohaemorrhagiae*, y no la fiebre amarilla descrita por Finlay en Cuba. La información se obtuvo de un do-

cumento publicado bajo el auspicio de United Fruit Company, (Boston, Massachusetts, 1924).¹⁸

Debido al sólido cuestionamiento científico por parte de los médicos cubanos acerca de la etiología de la fiebre amarilla, de manera inmediata, la Fundación Rockefeller detuvo sus proyectos de investigación de la fiebre amarilla en Latinoamérica y los trasladó a un escenario más óptimo de investigación, en el África Occidental, sin la participación del Dr. Noguchi.

África Occidental

Pasaron tres años desde la conferencia de Kingston en 1924 hasta el año de 1927 en que se fueron posicionando nuevas evidencias de la etiología no microbiana de la fiebre amarilla, iniciando en la concordancia clínico microbiológica de la ictericia infecciosa (enfermedad de Weil) con la enfermedad descubierta en Guayaquil, así como de la similitud microbiológica de la *L. icteroides* con la *L. icterohaemorrhagiae*.¹⁹ Por lo que Noguchi, al verse seriamente cuestionado, decidió trasladarse a Nigeria y la Costa de Oro (Ghana) en el continente africano, el 22 de octubre de 1927, con el objetivo de defender científicamente la veracidad del hallazgo leptospiral como causante de la fiebre amarilla de Guayaquil.²⁰

No pasaron tres meses de su partida cuando el Dr. Adrian Stokes publicó en el *Journal of American Medical Association* y en el *American Journal of Tropical Medicine* la evidencia de la transmisión de la fiebre amarilla al *Macacus Rhesus* y, de esta manera, el origen no bacteriano de la misma.^{21, 22}

Luego de intensas investigaciones durante más de medio año en el continente africano, pretendiendo sostener, equivocadamente, su paradigma científico, el Dr. Hideyo Noguchi falleció en Accra (Ghana) el 29 de mayo de 1928, infectado con el virus de la fiebre amarilla.²⁰

Epílogo: el fracaso del paradigma leptospirósico

La presencia de la Rockefeller Foundation hace un siglo en Ecuador se explica por los intereses que tienen tanto la fundación como los Estados Unidos en el control sanitario de los puertos del Pacífico Sur. Guayaquil era una fuente potencial de epidemias hacia sus vecinos, los países del Caribe y los puertos de la costa este de la Unión Americana, a través del canal de Panamá. Guayaquil, por lo tanto, se convirtió en un objetivo estratégico comercial y militar de los estadounidenses. A la vez, en esa época, Ecuador vivía un período de gobierno al mando de los ricos banqueros liderados por el presidente Alfredo Baquerizo Moreno; era el gobierno de la plutocracia,

que llevó al país a una grave inequidad social, y especialmente a los habitantes del puerto agroexportador cacaotero de Guayaquil.²³

El bacteriólogo H. Noguchi fue un gran investigador en el mundo de las espiroquetas, la sífilis y las leptospiros, lo que le permitió llevar una posición defensiva de un paradigma científico sustentado en el modelo del Rockefeller Institute for Medical Research, cuyo director, Simon Flexner, era una autoridad mundial en ese campo. Esta particularidad del pensamiento científico de Noguchi le llevó a afirmar, de manera errada, que un agente espirilar, al que lo llamó *L. icteroides*, era el agente causal de la fiebre amarilla de Guayaquil.²⁴ Lo que Noguchi descubrió era el agente causal de la ictericia infecciosa o enfermedad de Weil, que los médicos locales no habían identificado previamente, debido a la falta de conocimiento y de desarrollo tecnológico y microbiológico. A esto se añadía la falta de experticia de los clínicos estadounidenses integrantes de la Misión Rockefeller, quienes tampoco sospecharon que la ictericia infecciosa o enfermedad de Weil era parte de las enfermedades tropicales endémicas transmisibles de los pacientes internados en los hospitales del puerto guayaquileño.^{2, 25, 26}

Hideyo Noguchi, como un integrante del Instituto Rockefeller, fue un defensor de la doctrina positivista de intervención en los mecanismos microbiológicos causales de las enfermedades transmisibles como solución a los problemas de salud pública, la cual se hallaba en auge a inicios del siglo XX. Por medio de ella, se pretendía dar una solución estrictamente biológica a los problemas de salud de la sociedad de aquella época, ignorando los determinantes económicos, sociales, y culturales que se daban en la ciudad de Guayaquil como causales de las enfermedades transmisibles de origen tropical, como la fiebre amarilla. Doctrina científica que, a la vez, encajaba perfectamente con los intereses de la oligarquía agroexportadora cacaotera del Ecuador, que necesitaba garantizar una mejor condición de salud de los trabajadores del puerto guayaquileño, para, de esta manera, aprovechar su fuerza laboral en las haciendas agrícolas y en los procesos de almacenamiento y transporte de los productos agrícolas como el cacao, el café y el banano.²⁷

Referencias

1. León L. Hideyo Noguchi. La Fiebre Amarilla en Guayaquil y su erradicación. Revista Ecuatoriana de Medicina. 1982; XVIII (1): 47-61.
2. Strong PP, Tyzzer EE, Brues CT, Sellards AW, Gastiburu JC. Guayaquil. Sanitary conditions and prevailing diseases. Harvard School of Tropical Medicine, Report of the first expedition to South America, 1913. Cambridge 1915: 180-200.
3. Coello C. The present sanitary conditions at Guayaquil with special reference to yellow fever. American Journal of Public Health 1922; 12 (marzo): 188-192.
4. Dirección Salud Pública. La Fiebre Amarilla en 10 años. Informe que presenta el Director General de Sanidad Pública Año 1920. Servicio de Sanidad Pública. Guayaquil 1921: VIII.
5. Pareja W. A brief account of Yellow Fever in Guayaquil. Proceedings Of The American Society Of Tropical Medicine. Atlantic City Meeting, New Orleans Medical and Surgical Journal 1919; 72 (8): 271-291.
6. Plesset I. Hideyo Noguchi Memorial Association. Noguchi and his patrons. Associated Press 1980: 185.
7. Noguchi H. Etiology of Yellow Fever I. Symptomatology and pathological findings of the yellow fever prevalent in Guayaquil. The Journal Of Experimental Medicine 1919; XXIX (6): 547-564.
8. Noguchi H. Etiology of Yellow Fever II. Transmission Experiments on Yellow Fever. The Journal Of Experimental Medicine 1919; XXIX (6): 565-584.
9. Lazo R. Hideyo Noguchi. Su vida y su obra. Imprenta Universidad de Guayaquil 1985: 43-44.
10. León N. La salud pública en el Ecuador durante las primeras décadas del siglo XX. En Revolución Juliana y salud colectiva. Ed. Germán Rodas Chávez. Quito. UASB y CEN. Editorial Ecuador. 2012: 49-78.
11. Noguchi H. Pathology and Bacteriology. In Studies from de Rockefeller Institute for medical research. New York, Waverly Press 1920; XXXIV: 27-128.
12. Noguchi H, Kliger IJ. Experimental studies on yellow fever in Northern Peru. J Exper Med 1921; 33: 239-253.
13. Noguchi H, Kliger IJ. Immunological Studies With a Strain of Leptospira Isolated From a Case of Yellow Fever In Merida, Yucatan. J Exper Med 1920; 32: 601-627.
14. Noguchi H, Muller H, Torres O, Silva F, et al. Experimental studies on Yellow Fever in northern of Brazil. JAMA 1924; 83 (11): 820-823.
15. Elliott Ch. A clinical study of Yellow Fever. Observations made in Guayaquil, Ecuador in 1918. Arch Intern Med (Chic) 1920; 25 (2): 174-205.
16. Lebreo M. Proceedings of the American Society of Tropical Medicine Atlantic City Meeting. New Orleans Medical and Surgical Journal 1919; 72 (8): 499-512.
17. Guiteras J. Expedición al África. Anales de la Academia de Ciencias de la Habana 1921; 57: 265.
18. Proceedings of the International Conference on Health Problems in Tropical America, Kingston, Jamaica, 1924. The Indian Medical Gazette 1925; August: 378-394.
19. Sellards A. The relationship between Weil's disease and Yellow Fever. Porto Rico Health Review. Official Bulletin of Department of Health 1927; 2: 3-9.
20. Plesset I. West Africa. En Noguchi and his patrons. Associate University Presses. Toronto 1980: 256-268.
21. Stokes A, Bauer J, Hudson P. The transmission of the yellow fever to macacus rhesus. JAMA 1928; 90 (4): 253-254.

22. Stokes A, Bauer J, Hudson N. Experimental Transmission of Yellow Fever Virus to Laboratory Animals, *American Journal of Tropical Medicine* 1928; 8 (2): 103-164.
23. Estrella E. *Economía Agroexportadora (1895-1930). Medicina y estructura socio económica*. Editorial Belén, Quito 1980: 261-271.
24. Kuhn T. La prioridad de los paradigmas. En *La estructura de las revoluciones científicas*. Fondo de Cultura Económica. México 2013: 161-172.
25. Palacios Chacón M, Borodulina T. La Fundación Rockefeller en el Ecuador. *Yachana* 2013; 2 (1): 231-243.
26. Breilh J. Episteme y praxis social. Cómo se transforman, avanzan o retroceden los conocimientos científicos. En *Epidemiología crítica, ciencia emancipadora e interculturalidad*. Lugar Editorial, Argentina. 2003: 93-104.
27. Birm AE. Skirting de Issue: Women and international health in historical perspective. *Am J Pub Health* 1999; 89 (3): 399-406.