



## Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico

Valente-Acosta B<sup>1</sup>, García-Acosta J<sup>2</sup>

### Resumen

La fiebre amarilla es una infección viral icterico-hemorrágica transmitida por mosquitos del género *Haemagogus* en su ciclo selvático y *Aedes aegypti* en el urbano. En México hubo brotes y epidemias en puertos del Golfo de México y del litoral del Pacífico desde la Colonia hasta mediados del siglo XX. El médico cubano Carlos J Finlay en 1881 expuso la posibilidad de transmisión por medio de vectores, lo que se corroboró en 1890 y en México, en 1903, se iniciaron trabajos de erradicación de vectores logrando el control de la enfermedad con el último caso urbano en 1923 y selvático en 1959. Sin embargo, ante el resurgimiento en nuestro continente es importante la revisión de la enfermedad y estar alertas ante la posible aparición de casos importados o autóctonos en nuestro país.

**PALABRAS CLAVE:** fiebre amarilla, arbovirus, fiebres hemorrágicas.

Med Int Méx. 2017 September;33(5):648-654.

## Yellow fever: A concise review given the current epidemiological scenario.

Valente-Acosta B<sup>1</sup>, García-Acosta J<sup>2</sup>

### Abstract

Mosquitoes transmit yellow fever, a viral infection characterised by haemorrhage and jaundice. Currently, it is endemic in African and South American countries whereas our country has been declared free of the disease since 1959 following the latest outbreaks and epidemics occurred in coastal cities from both the Gulf of Mexico and the Pacific coast that were registered from the Colony until the middle of century XX. In 1881, Carlos J Finlay, who was a Cuban physician, exposed the hypothesis concerning the transmission of yellow fever by vectors; such theory was corroborated in 1890. In 1903, Mexico started working to eradicate the disease through control of mosquitoes. Finally, in 1923 Mexico achieved the control of the disease with the last urban case registered, whereas the last jungle case was recorded in 1959. However, due to the resurgence of the disease in our continent, it is important to provide the clinician with a comprehensive review of the disease and to raise awareness of the possible occurrence of imported or autochthonous cases in our territory.

**KEYWORDS:** yellow fever; arbovirus; haemorrhagic fever

<sup>1</sup> Medicina Interna. London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido.

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 197 IMSS, Texcoco de Mora, Estado de México.

**Recibido:** 18 de abril 2017

**Aceptado:** junio 2017

### Correspondencia

Dr. Benjamín Valente-Acosta  
benjamin\_valente@comunidad.unam.mx

### Este artículo debe citarse como

Valente-Acosta B, García-Acosta J. Fiebre amarilla: revisión concisa ante el actual escenario epidemiológico. Med Int Méx. 2017 sep;33(5):648-654.  
DOI: <https://doi.org/10.24245/mim.v33i5.1560>



## ANTECEDENTES

La fiebre amarilla es una infección viral hemorrágica que ocurre en humanos y en primates. Es transmitida por mosquitos del género *Haemagogus* en su ciclo selvático, mientras que en el ciclo urbano es transmitido por *Aedes aegypti*. En la actualidad, México no se considera una zona endémica tras los últimos casos registrados en 1957.<sup>1</sup> Sin embargo, ante el escenario epidemiológico actual por los brotes en Brasil y Angola, es necesario estar preparados ante un posible resurgimiento de la enfermedad en nuestras fronteras. Esta revisión busca proveer al clínico de un marco teórico conciso acerca de la enfermedad.

### Breve reseña histórica en México

Las crónicas coloniales la refieren como una enfermedad producto de los miasmas y propia de las costas mexicanas, en particular del Golfo de México. Durante las invasiones de los ejércitos de Estados Unidos (1847) y Francia (1863), hubo muertes por fiebre amarilla entre los combatientes. En 1853 hubo un brote en Acapulco mientras que en 1883 en Mazatlán hubo una epidemia en la que murieron 2,541 personas, 16% de la población de la ciudad, afectando notoriamente a personas susceptibles previamente no expuestas, como la famosa cantante de ópera Ángela Peralta, quien falleció a 8 días de haber llegado a las costas mazatlecas.<sup>2</sup>

En febrero de 1881 el médico cubano Carlos J Finlay, en el Congreso Internacional de Salubridad en Washington y posteriormente en agosto de ese año, en la Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de la Habana, Cuba, expuso por primera vez la posibilidad de transmisión de la fiebre amarilla por medio de vectores, en el trabajo: "El mosquito hipotéticamente considerado como el transmisor de la fiebre amarilla", pero fue en julio de 1890 que el Dr. Finlay

recibió autorización para corroborar su hipótesis, mediante el apoyo del Comandante Walter Reed, presidente de una comisión de médicos del ejército de Estados Unidos, para estudiar las enfermedades infecciosas en la isla, descartando la antigua teoría del bacilo icteroide de Saranelli y concluyendo que la fiebre amarilla parecía ser producida por un virus, que no se transmitía por fómites y que la transmisión se asociaba con la picadura de los géneros de mosquitos *Culex*, *Stegomyia fasciatus* y *Aedes aegypti*, que hubiesen picado 12 días antes a un portador, dentro de los primeros 3 días de enfermedad.<sup>3</sup>

En México el Semanario la Voz de Hipócrates, tomo II, número 21, del 1 de junio de 1884, publicó un artículo basado en las observaciones del Dr. Finley. Ese mismo año, se convocó un Congreso Nacional de Higiene, donde se planteó la necesidad de organizar los servicios sanitarios de la República, pero fue el 1 de septiembre de 1903 que el presidente del Consejo Superior de Salubridad, Dr. Eduardo Liceaga comisionó al Dr. Manuel S Iglesias para iniciar trabajos en el puerto de Veracruz para erradicar a los vectores, y así de 1075 casos con 375 defunciones, se pasó al control del brote en 1910 sin casos. Entre los años 1900 a 1909 se reportaron sólo 4 casos y una defunción en Colima. En 1919, 4 casos y una defunción en Mazatlán y en ese año en el campamento militar Torin en el río Yaqui, de la guarnición de 300 elementos murieron 90, que inicialmente se asociaron con paludismo y posteriormente se ratificaron como fiebre amarilla por el Dr. Andrés Vidales.<sup>4</sup>

En 1920 en Culiacán, Sinaloa, hubo 29 casos con 24 defunciones y en Mazatlán 20 casos con 11 defunciones, con casos aislados en otras poblaciones. En 1921 el presidente Álvaro Obregón decretó la creación de una comisión especial para la campaña contra la fiebre amarilla, en colaboración con la Oficina de Higiene Internacional de la Fundación Rockefeller.<sup>5</sup> En octubre

de ese año se celebró la 1ª Convención Mexicana de fiebre amarilla, delimitando las zonas endémicas del territorio nacional. El último caso reportado no fatal se registró el 17 de enero de 1923, y en 1925 se estimó desaparecida la fiebre amarilla urbana. De 1957 a 1959 se desarrolló un brote en las selvas del sureste mexicano, que provino desde el Amazonas, en esas fechas se registraron los últimos casos de fiebre amarilla selvática en México.<sup>1</sup>

### Causa

La fiebre amarilla es causada por el virus de la fiebre amarilla, un arbovirus del género *Flavivirus* perteneciente a la familia *Flaviviridae*. En el mismo género se encuentran los virus del dengue, Zika y del Oeste del Nilo.<sup>6</sup> El virus de la fiebre amarilla tiene un genoma compuesto por ARN monocatenario de sentido positivo, sólo existe un serotipo con 5 genotipos diferentes (2 circulantes en América y 3 en África). Traduce 10 diferentes proteínas, 3 estructurales (C, M y E) y 7 no estructurales que constituyen la replicasa de ARN.<sup>7</sup>

### Epidemiología

El virus de la fiebre amarilla requiere un vector (mosquitos) para infectar a su hospedero (humanos y primates), una vez en el hospedero la infección no es contagiosa (no hay transmisión de humano a humano). Sin embargo, existen reportes de transmisión por lactancia materna<sup>8</sup> y transfusión sanguínea. Los mosquitos infectados tienen transmisión transovárica, por lo que su descendencia se ve afectada.<sup>9</sup> El virus de la fiebre amarilla tiene un ciclo primario que infecta a los primates en regiones tropicales del continente africano y Sudamérica, mientras que la transmisión del virus de la fiebre amarilla a los humanos ocurre mediante tres tipos de ciclos:

*Ciclo selvático:* el humano es accidentalmente infectado por mosquitos selváticos responsables

de perpetuar el ciclo en primates. Ocurre de manera esporádica principalmente en hombres que por razones laborales trabajan en las selvas tropicales de África y Sudamérica.<sup>10</sup> En África el vector más común en este ciclo es *Stegomyia africanus*, mientras que en Sudamérica es por mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes*.<sup>11</sup> De forma interesante, los primates en América son susceptibles a la enfermedad. La presencia de monos araña o aulladores enfermos o muertos refleja la existencia de fiebre amarilla y debe ser un punto de vigilancia epidemiológica porque precede a los casos humanos.<sup>12,13</sup>

*Ciclo intermedio:* éste ocurre cuando los mosquitos infectan indistintamente humanos y primates, formando así brotes en zonas rurales inmersas en la selva africana. El vector más importante en este ciclo es *Stegomyia simpsonii*.<sup>14</sup>

*Ciclo urbano:* este ciclo ocurre cuando la transmisión corre a cargo de mosquitos (*Aedes aegypti*) y el hospedero primario es el humano. Ocurre en forma de epidemias expansiva por el movimiento de los humanos o por la transportación de mosquitos infectados.<sup>15</sup> El periodo de incubación en *S. aegypti* es de 9 a 12 días, posteriormente el mosquito permanece infectado de por vida y es capaz de transmitir la enfermedad.

Cada año, la fiebre amarilla afecta alrededor de 200,000 personas<sup>16</sup> con mortalidad de 20 a 60%, la tasa de mortalidad es mayor en América.<sup>17</sup> En África, la fiebre amarilla es endémica en 32 naciones, cada año se registran nuevas epidemias en ciudades africanas que han evidenciado un nuevo surgimiento de la enfermedad.<sup>18</sup> Entre las causas de este resurgimiento destaca que la población no es inmune a la fiebre amarilla debido a la baja cobertura de la vacunación, la migración urbana, el cambio climático y la deforestación por el ser humano que invade terrenos propios de la transmisión selvática.<sup>19,20</sup>



En América, la fiebre amarilla es endémica de ciertas regiones selváticas de Brasil, Argentina, Paraguay, Bolivia, Colombia, Venezuela y Perú.<sup>21</sup>

Cada año se reportan aproximadamente 150 casos de fiebre amarilla principalmente de Colombia y Perú. Sin embargo, en diciembre de 2016, se comenzaron a detectar casos de fiebre amarilla en Brasil, hasta el 6 de abril de 2017 Brasil, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia y Surinam registraron casos. En Brasil, se han confirmado 604 casos con 302 muertes con tasa de mortalidad de 33%. Los casos confirmados provienen de 103 municipios en 5 estados (Espírito Santo, Minas Gerais, Pará, Río de Janeiro y Sao Paulo). Hasta el momento no se ha implicado al mosquito *A. aegypti* en la transmisión, condición que desataría el incremento exponencial de los casos. Sin embargo, esto podría cambiar porque existen casos confirmados en grandes ciudades como Vitoria y Salvador.<sup>22</sup>

### Manifestaciones clínicas

El espectro clínico de la fiebre amarilla es bastante amplio, desde infección asintomática hasta insuficiencia orgánica múltiple con choque y coagulopatía. Según estudios de campo hechos en África, la mayoría de casos son asintomáticos, por cada 7 a 12 infectados asintomáticos hay una infección por fiebre amarilla sintomática.<sup>23</sup>

Tras la picadura del mosquito, el periodo de incubación es de 3 a 6 días, en casos fulminantes la muerte sobreviene a la semana de iniciados los síntomas. El cuadro clínico se divide en 3 fases, aunque la mayoría de los pacientes que tienen infección sintomática sólo cursan con la primera fase.

*Periodo de infección:* se caracteriza por fiebre, malestar general, adinamia, cefalea intensa, fotofobia, dolor lumbosacro, mialgias en miembros pélvicos, anorexia, vómito, lipotimia. La dura-

ción de este cuadro es de uno a cuatro días. Es importante señalar un signo no patognomónico de la infección dentro de la semiología, el signo de Faget, bradicardia relativa en consideración del grado de fiebre.

*Periodo de remisión:* ocurre en aproximadamente 15% de los casos en el que hay remisión de la fiebre por un periodo que va de 6 a 24 horas para dar pie a la tercera fase.

*Periodo de intoxicación:* recurrencia de todos los síntomas vistos en la primera fase, aunada a la aparición de ictericia y hemorragias (epistaxis, sangrado gingival, hematemesis, melena). En esta fase sobreviene la insuficiencia hepática con elevación de transaminasas y depleción de los factores de coagulación, así como insuficiencia renal compuesta por albuminuria y posteriormente anuria. En un estudio retrospectivo de cohorte efectuado en Brasil, Tuboi y colaboradores reportan que la elevación de AST > 1200 UI/L y la ictericia son factores pronósticos de mortalidad.<sup>24</sup>

### Diagnóstico

En los pacientes con sospecha de fiebre amarilla es importante realizar estudios de laboratorio que detallen el estado de las células sanguíneas, hepáticas y el sistema hemostático. De acuerdo con la definición operacional de caso según la Organización Panamericana de la Salud, se considera sospechosa de fiebre amarilla a la enfermedad que se manifiesta con fiebre de inicio súbito seguido de ictericia en las primeras dos semanas del inicio de los síntomas, mientras que un caso de fiebre amarilla confirmado requiere estudios específicos de laboratorio (**Cuadro 1**).

La confirmación del diagnóstico de fiebre amarilla es esencial y puede establecerse mediante las siguientes pruebas de laboratorio:

Cuadro 1. Pruebas de laboratorio útiles en pacientes con sospecha de fiebre amarilla

Pruebas de laboratorio	Hallazgos característicos
Biometría hemática	Leucopenia con neutropenia. Trombocitopenia
Examen general de orina	Albuminuria (presente en 90% de los pacientes con fiebre amarilla)
Tiempos de coagulación	Prolongación del tiempo de protrombina, disminución de fibrinógeno, aumento de los dímeros D
Pruebas de función hepática	Elevación de aminotransferasas (AST>ALT) y bilirrubina (principalmente directa)
Química sanguínea	Elevación de nitrógeno de urea y creatinina Hipoglucemia por depleción de reservas hepáticas Elevación de lactato

*PCR en tiempo real:* detecta el ARN viral en los 5 días posteriores al inicio de los síntomas. El diagnóstico por este método es confirmatorio.

*Serología:* mediante la técnica de ELISA o inmunofluorescencia indirecta es posible detectar IgM a partir del quinto día de inicio de los síntomas. La detección de anticuerpos IgG tiene utilidad cuando se toman muestras seriadas con separación de una semana, comparando la elevación del título que resultará positivo cuando el incremento sea de cuatro veces el título inicial.

Los títulos elevados de IgM permanecen altos hasta 18 meses después de la vacunación, por lo que no siempre reflejan infección. La serología puede presentar reacción cruzada con otros flavivirus (virus del dengue o Zika).<sup>25</sup> En un estudio hecho en Colombia se encontró que la serología para dengue fue falsamente positiva en 46% de los pacientes con fiebre amarilla, pero también en 42% de los pacientes que habían sido vacunados contra fiebre amarilla, por lo que es de extrema importancia corroborar el diagnóstico mediante métodos moleculares (PCR-RT) en zonas de co-endemicidad.<sup>26</sup>

Con fines de investigación, es posible el aislamiento viral a través de sangre o líquido cefalorraquídeo de un paciente en fase virémica (1-5 días después del inicio de los síntomas). El virus se inocula en cultivos celulares y se detecta

por métodos moleculares, inmunofluorescencia o por sus efectos citopáticos.

Todas las muestras biológicas de pacientes con sospecha de fiebre amarilla son potencialmente infecciosas, por lo que deben manejarse con extremo cuidado. El personal de laboratorio que manipule las muestras debe estar vacunado contra la fiebre amarilla y éstas deben ser manejadas en laboratorios con medidas de bioseguridad clase II.<sup>27</sup>

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial es muy extenso porque el espectro clínico de la fiebre amarilla también lo es. Sin embargo, debemos enfocarnos a enfermedades que resulten en fiebre, ictericia y trastornos de la hemostasia, por lo que es importante descartar otras infecciones, como formas hemorrágicas de dengue, malaria, otras fiebres hemorrágicas (no presentes en México pero de importancia internacional como las fiebres de Marburgo, Lassa, Ébola y Crimea-Congo), sepsis por meningococo, Hantavirus, hepatitis virales (A, B y E principalmente), leptospirosis y rickettsiosis.<sup>28</sup>

Tratamiento

No existe tratamiento específico contra la enfermedad, todo el tratamiento médico está en-



caminado a medidas de soporte.<sup>16</sup> En pacientes con presentación tóxica, el tratamiento deberá administrarse en una unidad de cuidados intensivos. Es importante mantener balance de líquidos y electrolitos, administrar oxígeno según requerimientos, vigilancia de glucemia, corrección de acidosis metabólica y en caso de insuficiencia renal iniciar hemodiálisis de manera prioritaria. Respecto a la coagulación, no existe evidencia de ensayos clínicos controlados para recomendar la transfusión profiláctica de factores de coagulación, fibrinógeno o plaquetas. Sin embargo, es importante corregir las alteraciones en la hemostasia ante el menor sangrado. No hay antiviral específico. La ribavarina es eficaz *in vitro*, pero a concentraciones muy altas e incompatibles con uso clínico.<sup>29</sup>

### Prevención

La mejor estrategia de prevención de la fiebre amarilla es la vacunación. Ésta se usa como medida preventiva en viajeros a zonas de riesgo, como parte del esquema rutinario de vacunación en algunos países endémicos, así como medida de control ante un brote de fiebre amarilla.

La vacuna aplicada en la actualidad se desarrolló en 1937 como una vacuna de virus vivos atenuados de la cepa 17D. Ésta se administra de forma subcutánea, 0.5 mL, con no menos de 100 unidades internacionales,<sup>30</sup> aunque recientemente se describió que una quinta parte de esa dosis resulta en la misma respuesta inmunitaria con la subsecuente eficacia.<sup>31</sup> La vacuna desencadena una inmunización que dura de por vida, se detectan anticuerpos neutralizantes en 90% de los vacunados a los 10 días y prácticamente en 100% a los 30 días de la aplicación.<sup>23</sup>

La vacuna, al ser un virus atenuado, continúa teniendo capacidad de replicación, esto es relevante por los dos principales efectos adversos graves relacionados con la vacunación contra

fiebre amarilla. El primero es la enfermedad viscerotrópica asociada con la vacunación de fiebre amarilla, ésta se manifiesta en el mismo espectro clínico de la fiebre amarilla con disfunción orgánica múltiple. Este efecto adverso tiene tasa de mortalidad mayor que la propia fiebre amarilla (63%). Afortunadamente, este efecto es poco frecuente, con incidencia estimada en 0.4 casos por 100,000 vacunas; sin embargo, en la población mayor de 60 años es ligeramente más común: 1-2.3 casos por 100,000.<sup>32</sup> El segundo efecto es la enfermedad neurotrópica asociada con vacunación contra fiebre amarilla; la vacuna, al contener un virus vivo, puede invadir el sistema nervioso central, que se manifiesta como meningo-encefalitis o como síndrome desmielinizante. Este efecto adverso ocurre en 1 de cada 500,000 dosis aplicadas.<sup>33</sup> El riesgo es mayor cuando la vacuna se aplica a menores de 6 meses y a mayores de 60 años.

### CONCLUSIONES

En el actual mundo globalizado existe mayor riesgo de que los brotes de enfermedades infecciosas tengan un efecto mundial. En 2002, se estimaba que alrededor de 9 millones de turistas de Norteamérica, Europa y Asia visitarían áreas endémicas de fiebre amarilla.<sup>34</sup> México está ampliamente interconectado con Sudamérica, por lo que se debe reforzar el sistema de vigilancia epidemiológico para detectar a tiempo la llegada de la fiebre amarilla y ejercer acciones para limitar su potencial repercusión.

### REFERENCIAS

1. Secretaría de Salubridad y Asistencia, Control de enfermedades transmisibles, Publicación Científica No. 1 México: SSA, 1972;79-84.
2. García de Alba GJ, Salcedo RAL. Fiebre amarilla en Mazatlán 1883. *Espiral Estudios sobre Estado y Sociedad* 2006;12(35):121-147.
3. Finlay CJ. El mosquito hipotéticamente considerado como agente de transmisión de la fiebre amarilla. En: Buck C, Llopis A, Nájera E, Terris M. *El desafío de la epidemiología*.



- Problemas y lecturas seleccionadas. Publicación Científica No. 505. Washington, DC, USA: Organización Panamericana de la Salud, 1988;63-68.
4. Novo, S. Breve Historia y Antología sobre la Fiebre Amarilla. *Salud Púb Méx* 1995;37(1):99-102.
  5. García de Alba GJ, Salcedo RAL. Fiebre amarilla en México, hace 120 años. *Cir Cir* 2002;70:116-123.
  6. Staples JE, Monath TP. Yellow fever: 100 years of discovery. *JAMA* 2008;300(8):960-2.
  7. Rice CM, Lenches EM, Eddy SR, et al. Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. *Science* 1985;229(4715):726-33.
  8. Kuhn S, Twele-Montecinos L, MacDonald J, et al. Case report: probable transmission of vaccine strain of yellow fever virus to an infant via breast milk. *Can Med Assoc J* 2011;183:E243-5.
  9. Rosen L. Transovarial transmission of arboviruses by mosquitoes. *Med Trop (Mars)* 1981;41(1):23-9.
  10. Monath TP. Facing up to re-emergence of urban yellow fever. *Lancet* 1999;353(9164):1541.
  11. Goenaga S, Fabbri C, Dueñas JC, Gardenal CN, Rossi GC, et al. Isolation of yellow fever virus from mosquitoes in Misiones province, Argentina. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2012;12:986-93.
  12. Vasconcelos PFC. Yellow fever. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:275-293.
  13. Moreno ES, Spinola R, Tengan CH, et al. Yellow fever epizootics in non-human primates, São Paulo state, Brazil, 2008-2009. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2013;55:45-50.
  14. Barrett AD, Higgs S. Yellow fever: a disease that has yet to be conquered. *Annu Rev Entomol* 2007;52:209-29.
  15. Bres PL. A century of progress in combating yellow fever. *Bull World Health Organ* 1986;64(6):775-86.
  16. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, et al. Yellow fever in Africa: estimating the burden of disease and impact of mass vaccination from outbreak and serological data. *PLoS Med* 2014;11(5):e1001638.
  17. Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet Infect Dis* 2001;1(1):11-20.
  18. Monath TP, Woodall JP, Gubler DJ, et al. Yellow fever vaccine supply: a possible solution. *Lancet* 2016;387(10028):1599-600.
  19. Chan M. Yellow fever: the resurgence of a forgotten disease. *Lancet*. 2016 May 28;387(10034):2165-6.
  20. Vasconcelos PF, Costa ZG, Travassos da Rosa ES, Luna E, Rodrigues SG, Barros VL, Oliveira RC, Sousa MR, Barbosa da Silva J, Cruz AC, Martins EC, Travassos da Rosa JF. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread, *J Med Virol* 2001;65:598-604.
  21. [http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/eid\\_updates\\_2009\\_03\\_31\\_yf.pdf](http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/eid_updates_2009_03_31_yf.pdf) Consultado 10 de abril 2017
  22. <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-oministerio/619-secretaria-svs/l1-svs/27300-febre-amarela-informacao-e-orientacao> - Consultado 10 de abril 2017
  23. Monath TP, Gershman M, Staples EJ, Barrett ADT. Capítulo 36: Yellow fever vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editores. *Vaccines*. 6<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier; 2012;870-96.
  24. Tuboi SH, Costa ZG, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007 Feb;101(2):169-75.
  25. Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, Schmitz H, Preiser W. Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? *Med Microbiol Immunol* 2002 Mar;190(4):199-202.
  26. Houghton-Triviño N, Montaña D, Castellanos J. Dengue-yellow fever sera cross-reactivity; challenges for diagnosis. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2008;10(2):299-307.
  27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories (BMBL) 5<sup>a</sup> ed. 2009.
  28. Gardner C, Ryman K. Yellow fever: A reemerging threat. *Clin Lab Med* 2010;30(1):237-260.
  29. Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. *Clin Infect Dis* 2002;34:1369-1378.
  30. Sbrana E, Xiao SY, Guzman H, et al. Efficacy of post-exposure treatment of yellow fever with ribavirin in a hamster model of the disease. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:306-12.
  31. World Health Organization. WHO Working Group on technical specifications for manufacture and evaluation of yellow fever vaccines, Geneva, Switzerland, 13-14 May 2009. *Vaccine* 2010;28:8236-45.
  32. Roukens AH, Vossen AC, Bredenbeek PJ, et al. Intradermally administered yellow fever vaccine at reduced dose induces a protective immune response: a randomized controlled non-inferiority trial. *PLoS ONE* 2008;3(4):e1993.
  33. Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al. Yellow fever vaccine: an updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-63.
  34. Lindsey NP, Schroeder BA, Miller ER, et al. Adverse event reports following yellow fever vaccination. *Vaccine* 2008;26:6077-82.