

Guía de atención de la fiebre amarilla

*Ministerio de la Protección Social
Programa de Apoyo a la Reforma de Salud
Universidad Nacional de Colombia
Instituto de Investigaciones Públicas*

Carlos Álvarez
Revisor

Manuel Vargas
Revisor

Fabio Rivas
Revisor

Carlos Agudelo Calderón
Director del Proyecto

Rodrigo Pardo
Coordinador

Hernando Gaitán
Coordinador

Pío Iván Gómez
Coordinador

Análida Pinilla Roa
Coordinadora

Juan Carlos Bustos
Coordinador

Claudia Liliana Sánchez
Asistente de Investigación

Francy Pineda
Asistente de Investigación

Lista de participantes en la socialización

Ministerio de la Protección Social

Martha Velandia

Julio Padilla

Jesús Chacón

Salud Coop EPS

Gloria Osorio Carmona

Instituto Nacional de Salud

Édgar Parra

Néstor Vera

Secretaría Distrital de Salud

Lilia López Rojas

Universidad Nacional

Rosa Prieto

Esperanza Muñoz

Manuel Vargas

Fabio Rivas

Análida Pinilla

Lady Rodríguez

Universidad El Bosque

Jaime Castellanos

Universidad Javeriana

Gina Garzón



1. Introducción

La fiebre amarilla es la primera de las enfermedades hemorrágicas virales reconocidas en el mundo, siendo una entidad de gran interés en salud pública por su potencial epidémico y su alta letalidad, además de ser evitable mediante vacunación y controlable por medio de acciones regulares a partir de los sistemas de vigilancia. Se trata de una zoonosis de regiones tropicales que ha causado varias epidemias con elevada mortalidad. Los únicos continentes donde ocurre en forma endémica son África y América del Sur, lugares donde ocasiona hasta 200.000 casos anualmente [1].

Los revisores declaran no tener conflicto de intereses frente a las recomendaciones generadas. Éstas son acciones terapéuticas y diagnósticas que se sabe y se cree ejercen una influencia favorable en la evolución de los pacientes. Se sugiere revisar esta Guía en forma periódica, como quiera que los avances en terapéutica pueden modificar las recomendaciones presentes y, entonces, tener una vigencia temporal de tres a cinco años.

2. Metodología

Esta Guía de práctica clínica ha sido diseñada con el objeto de proporcionar a las diversas instituciones y trabajadores del área de la salud de diferentes niveles de atención, herramientas para el diagnóstico, tratamiento, vigilancia y control de la fiebre amarilla. Se destacan los aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad, así como las estrategias de prevención y control.

Como primer paso para la recopilación de las fuentes de información primaria se procedió a utilizar MEDLINE a través del servicio gratuito PUBMED. Como estrategia de búsqueda se usó como palabra clave el término MeSH: “*yellow fever*”. Se aplicó como limitante de tiempo diez años. Asimismo, como método de detección de la evidencia científica actual se procedió a limitar la búsqueda a experimentos clínicos controlados, meta-análisis y guías de práctica clínica (“*randomized controlled trial*”, “*metaanalysis*” y “*practice guideline*”). Para incluir datos de países latinoamericanos, se procedió a efectuar una nueva búsqueda con los mismos parámetros en LILACS, base de datos cooperativa del sistema BIREME (www.bireme.br) que comprende la literatura relativa a ciencias de la salud publicada en los países de Latinoamérica y el Caribe, desde 1982. Los resultados se anotan en la **tabla 1** (fecha de búsqueda: marzo de 2006).

Al aplicar restricciones a los términos de búsqueda, especificando en referencias sobre diagnóstico, tratamiento, prevención y control, usando los términos booleanos “AND” y “OR”,

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en fuentes de información primaria				
Base de datos	Término MESH	Limitante de tiempo	Limitante de tiempo por publicación	Número de referencias encontradas
MEDLINE Pubmed www.pubmed.com	“Yellow fever”	10 años	Ninguno	1.072
			Experimento clínico controlado	18
			Metaanálisis	0
			Guía de práctica clínica	3
LILACS Bireme www.bireme.br	“Fiebre Amarilla”	No	Ninguno	405
			Experimento clínico controlado	0
			Metaanálisis	0
			Guía de práctica clínica	2

en conjunto con el término MESH “yellow fever”, se obtuvieron igual número de referencias. En la parte de prevención y control todas las referencias estaban centradas en el área de inmunizaciones.

Como fuentes de información primaria adicionales se recurrió a los datos de vigilancia rutinaria aportados por el Instituto Nacional de Salud (INS) a través del Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN) disponible en la página web del INS (www.ins.gov.co). De igual modo, se consultaron datos de revistas locales no indexadas, comunicaciones del Ministerio de la Protección Social y libros de texto actualizados descritos en la bibliografía.

Como fuentes de información secundarias se acudió a la colaboración COCHRANE, analizando las distintas bases de datos de The Cochrane Library Plus en español (Issue 1, 2006). En The Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) se encontraron tres documentos con el término de búsqueda, pero las revisiones no eran pertinentes. En las bases de datos de Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos, Bandolera, Informes de Gestión Clínica y Sanitaria y Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias tampoco se encontraron resultados alusivos. En CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), se encontraron 42 referencias, todas relativas al tema de inmunización y vacunación.

Se buscaron Guías de práctica clínica (GPC) alusivas al tema, valorando los principales centros de almacenamiento de GPC internacionales (*National Guideline Clearinghouse* y *CMA Infobase Clinical Practice Guidelines*). Con el término MESH “fiebre amarilla” solo se encontró una guía de vacunación alusiva. Como complemento a lo anterior, se revisaron las GPC existentes en el país hasta el momento, Guía de atención de la febre amarilla, Ministerio de Salud, resolución 00412 de febrero de 2000 [2] y guías de práctica clínica basadas en la evidencia Ascofame - ISS (1997-1998) dengue y fiebre amarilla [3].

La evidencia recopilada fue clasificada de acuerdo con las siguientes tablas, (**tablas 2 y 3**) derivadas de las usadas por la Red Escocesa Intercolegiada de Guías (SIGN), la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas y el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (IDSA-USPHS) [13], y la adaptación española de Jovell.

A lo largo del documento se cita la evidencia enunciando primero el grado de recomendación y, luego, el nivel de evidencia, por ejemplo: grado de recomendación A, nivel de evidencia 1: (A1).

Tabla 2. Clasificación de la evidencia científica [4]

I ^a	1	Evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada
	2	Metaanálisis de alta calidad
	3	Metaanálisis bien conducido (resultado de una colección de estudios con riesgo de sesgo)
II ^a	1	Evidencia obtenida a partir de estudios de cohorte o caso-control bien diseñados, realizados preferentemente en más de un centro o por un grupo de investigación
	2	Evidencia obtenida a partir de múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención
III ^a		Opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, poblacionales o informes de comités de expertos, incluidos los consultados en el proceso de desarrollo de esta guía Series clínicas sin grupo control Conferencias de consenso
IV ^b		Anécdotas o casos clínicos - opinión
a. De mayor (I) a menor (III) calidad		
b. Este tipo de evidencia también incluye resultados muy llamativos en experimentos sin grupo control		

Tabla 3. Grados de recomendación basados en la evidencia disponible (5)		
Fuerza de la recomendación	Nivel de evidencia sobre la que se basa	Definición
Grado A	Existe evidencia satisfactoria, por lo general de nivel 1 (meta-análisis o ensayos clínicos aleatorizados y controlados) que sustentan la recomendación	Hay buena o muy buena evidencia para recomendarla
Grado B	Evidencias de nivel 2 (ensayos clínicos bien diseñados y controlados aunque no aleatorizados)	Existe evidencia razonable para recomendarla
Grado C	Existe pobre evidencia. Hallazgos inconsistentes. Deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso	Después de analizar las evidencias disponibles en relación con posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención
Grado D	Existe muy pobre evidencia. Evidencia empírica pobre o no sistemática	Los estudios disponibles no pueden ser utilizados como evidencia, pero el grupo de consenso considera por experiencia que la intervención es favorable y la recomienda

3. Justificación

El Ministerio de la Protección Social debe actualizar y reformular la Guía a la luz del conocimiento vigente, para el desarrollo de actividades que favorezcan la atención integral del paciente.

La zona de ocurrencia de casos de fiebre amarilla selvática sigue restringida a la región norte del continente sudamericano, e incluye la Guayana Francesa, Surinam, Guyana, Venezuela, Trinidad y Tobago, Colombia, Ecuador, Perú, Bolivia, y la región centro-oriental del Brasil. En el período comprendido entre 1985 y septiembre de 2004 se han notificado a la OPS un total de 3.559 casos de fiebre amarilla selvática que dejaron un saldo de 2.068 defunciones. El país que más casos presentó en ese período fue Perú (1.939 casos), seguido por Bolivia (684), Brasil (539), Colombia (246), Ecuador (93), Venezuela (57) y la Guayana Francesa (6).

La detección y el control de la fiebre amarilla implican un enfoque multidimensional cuyo objetivo debe ser la prevención, la detección temprana y el tratamiento adecuado y oportuno que evite la aparición de complicaciones.

4. Epidemiología

En Colombia, en los últimos años, se habían presentado casos esporádicos con respecto a la forma selvática de la fiebre amarilla en varios departamentos del país (entre cinco y diez anualmente en la última década), dando muestra de su comportamiento endemoepidémico, pero en los años 2003 y 2004 se detectó una epidemia sin precedentes. La ocurrencia de casos en proximidad de zonas densamente pobladas y con elevados índices de infestación por *Aedes aegypti* implica un alto riesgo de urbanización de la enfermedad, lo cual obliga a su permanente y sistemática vigilancia en todo el territorio.

Se reconocen dos ciclos de transmisión, uno urbano, de tipo epidémico y usual en África pero ausente en Colombia desde 1929, cuando ocurrió el último brote en El Socorro, departamento de Santander [7], y otro ciclo selvático o enzoótico, el único que existe actualmente en América del Sur. La forma urbana es una antroponosis, mientras la selvática es una zoonosis que circula entre diferentes especies de primates, animales que también sufren la enfermedad y pueden morir a causa de ella [8].

El ciclo urbano se inicia cuando una persona que ha adquirido la infección en la selva se desplaza durante la fase en que el virus circula en su sangre (viremia) hacia centros urbanos con elevada densidad de *Aedes aegypti*, y ahí es picada por este vector que, a su vez, transmite el virus a otra persona susceptible, estableciéndose de esta forma la cadena de transmisión de la enfermedad. En Colombia, la infestación por este vector se ha extendido a 70% del territorio nacional, detectándose en ciudades, caseríos, veredas y viviendas aisladas en áreas rurales. Los huevos del mosquito pueden resistir períodos de sequía de más de un año. Las larvas se desarrollan en depósitos de agua limpia y estancada formados por recipientes abandonados, albercas y recipientes de agua almacenada para consumo humano. El ciclo de la fiebre amarilla es similar al del virus dengue. El *Aedes albopictus* se constituye en un vector útil tanto en ciclos selváticos como urbanos.

El ciclo selvático se sostiene entre reservorios animales (principalmente monos) y es transmitido al ser humano mediante la picadura de hembras de mosquitos del género *Haemagogus* y *Sabethes*, cuando penetra en la selva por diferentes razones. En el ambiente selvático los huevos del vector eclosionan en los huecos de los árboles llenos de agua situados en la zona baja y sombría de la selva. El blanco natural de los mosquitos son las manadas de micos que pueblan los árboles en donde ingieren hojas o frutos silvestres. Cuando pican y chupan la sangre de un animal con viremia, los mosquitos se infectan e inician el ciclo enzoótico. Una vez transcurrido el período de incubación extrínseco en el mosquito, los insectos pican por segunda vez y transmiten el virus que se ha multiplicado en su interior. Con mayor frecuencia resultan más afectados los hombres entre 15 y 40 años y ello está relacionado con que son ellos quienes más se exponen al riesgo en labores como tala de árboles en zonas endémicas. Otros grupos humanos en riesgo de sufrirla son los cultivadores de coca, las personas que hacen parte de los grupos armados, los soldados de las fuerzas oficiales que penetran las zonas selváticas, los desplazados por razones del conflicto o por otros motivos y, en general, quien visite las zonas selváticas del país. La prevención de la fiebre amarilla selvática solo es posible por medio de la vacunación. Para prevenir la forma urbana de la enfermedad, otra medida, además de la vacunación, es la puesta en marcha de programas de control del vector (**figura 1**) [9].

La enfermedad confiere inmunidad vitalicia, no se han reportado casos de segundos ataques. La inmunidad pasiva transitoria transferida por la madre inmune al recién nacido se prolonga por seis meses. Después de la vacunación contra la fiebre amarilla, la inmunidad probablemente también es vitalicia, pero oficialmente se recomienda un refuerzo después de diez años.

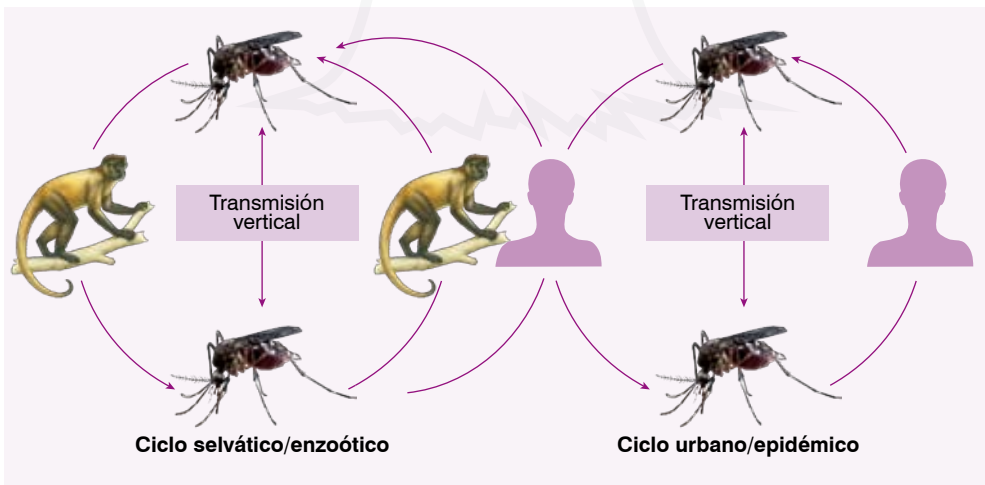


Figura 1. Ciclos de vida selvático y urbano en el caso de fiebre amarilla [10].

4.1. Epidemiología en Colombia

El doctor Augusto Gast Galvis, hacia 1934, creó el Programa nacional de viscerotomía cuya base es el diagnóstico histopatológico de muestras hepáticas de sujetos fallecidos con fiebre e ictericia. Este programa permitió caracterizar el comportamiento de la fiebre amarilla espacial y temporalmente en el territorio colombiano. La zonas en Colombia donde tradicionalmente ha ocurrido la transmisión a seres humanos a partir de fuentes selváticas son el valle del río Magdalena, el pie de monte oriental de la cordillera del mismo nombre, la hoya del río Catatumbo y las estribaciones de la Sierra Nevada de Santa Marta (figura 2 y tabla 4) [11].

La vigilancia de la fiebre amarilla en el país ha permitido observar como esta entidad tiene un comportamiento endemo-epidémico. Desde la introducción de la vacuna, en 1936, la incidencia ha disminuido gradualmente, sin dejar de presentarse picos durante toda la serie de tiempo con brotes cada seis años aproximadamente, con tendencia al comportamiento estacional con dos picos en el año: diciembre a enero y julio a agosto. La entidad ha mostrado algunos picos en los años 1978-1979 y 2003-2004 (figura 3).

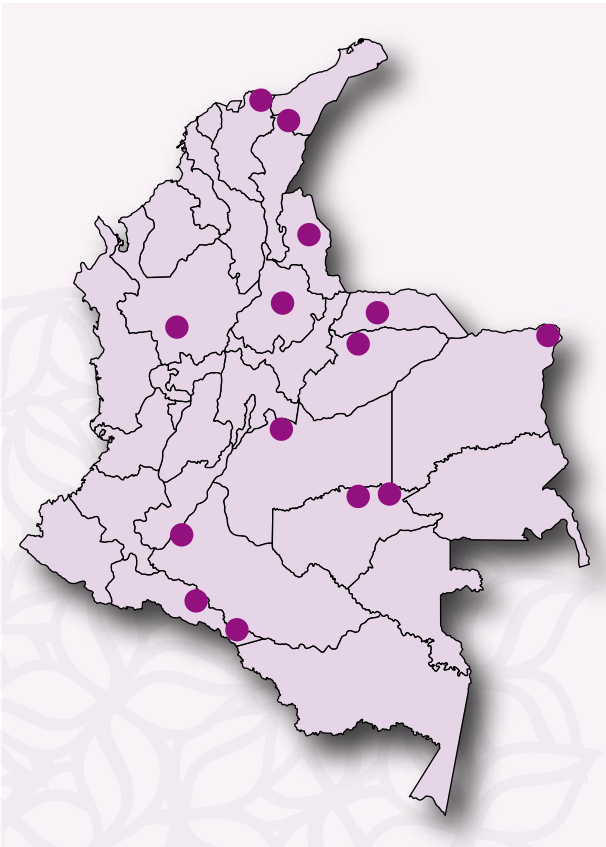


Figura 2. Zonas geográficas de Colombia en las que se han reportado casos de fiebre amarilla entre 1991 y 2000.

Tabla 4. Focos enzoóticos donde se han presentado casos confirmados entre 1988 y 1998			
Departamento	Municipio	Departamento	Municipio
Antioquia	Zaragoza, Tarazá, Uramita, Peque	Putumayo	Puerto Asís, Orito, Puerto Leguízamo
Magdalena	Santa Marta	Amazonas	Leticia, Puerto Nariño
Boyacá	Puerto Boyacá	Guaviare	San José del Guaviare, Guayabero
Santander	Cimitarra, Puerto Parra, Betulia, Lاندázuri, Bolívar, Curití, Albania, El Carmen	Meta	Macarena, San Martín, San Carlos de Guaroa, San Juan de Arama, Mapiripán, Vista Hermosa
Norte de Santander	Sardinata	Caquetá	San Vicente del Caguán, Guacamayas, Montañita, Valparaiso, Cartagena del Chairán
Cauca	Santa Rosa	Vaupés	Mitú
		Vichada	Puerto Carreño, Cumaribo

Fuente: UAECD - Epidemiología PAI, Minsalud - INS.

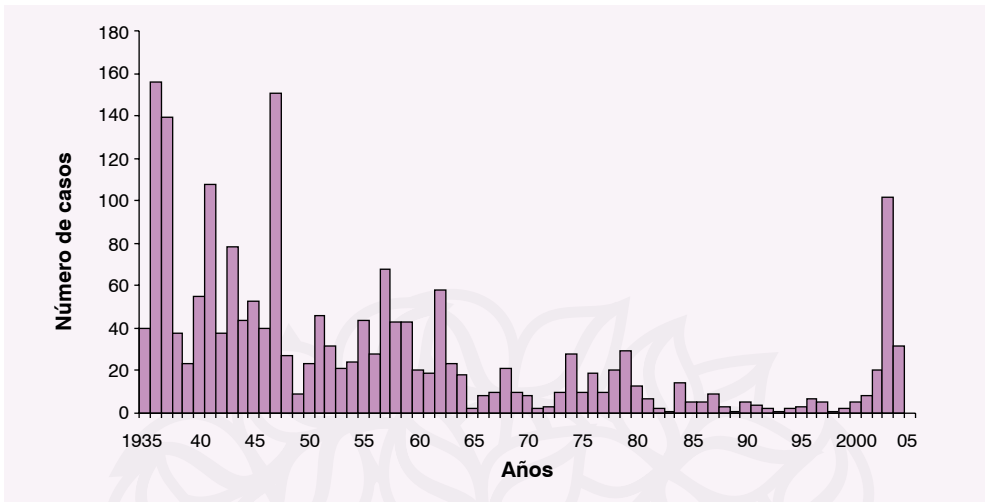


Figura 3. Número de casos de fiebre amarilla reportados en Colombia de 1934 a 2004

En la epidemia ocurrida en los años 2003 y 2004 se reportaron casos en áreas selváticas cercanas de grandes ciudades de la zona Caribe (Valledupar y Santa Marta). En 2003, los primeros casos se registraron en los departamentos de Guaviare y Casanare. Ese año, se notificaron 101 casos humanos confirmados y 45 fallecidos (letalidad 44,5%), la gran mayoría se registró en el departamento de Norte de Santander, frontera con Venezuela, en donde el brote había comenzado hacia las dos últimas semanas de 2002. El promedio de edad de los sujetos afectados fue 21 años, con rango entre 1 y 54, 61% de los casos ocurrió en hombres. La letalidad en los últimos años derivada de la enfermedad se muestra en la **tabla 5**.

Se reconocen dos ciclos de transmisión, uno urbano, de tipo epidémico y usual en África pero ausente en Colombia desde 1929, cuando ocurrió el último brote en El Socorro, (Santander), y otro ciclo selvático o enzoótico, el único que existe actualmente en América de Sur.

5. Objetivo

Estandarizar los procedimientos diagnósticos y de manejo de casos de fiebre amarilla en todo el territorio nacional con el fin de brindar una mejor atención a las personas afectadas.

6. Definición y aspectos conceptuales

6.1. Definición de la enfermedad

La infección con el virus de fiebre amarilla, de forma similar al dengue, muestra un amplio espectro de manifestaciones, desde formas asintomáticas hasta severas, pasando por cuadros leves y moderados [12].

La fiebre amarilla es una enfermedad febril aguda, causada por un arbovirus, es decir, un agente que se transmite a las personas a través de la picadura de mosquitos. El virus pertenece a la familia *Flaviviridae* y se multiplica principalmente en el hígado, produciendo cambios variables en su estructura y función. La enfermedad puede llevar a la muerte hasta 80% de las personas infectadas durante las epidemias [13].

Tabla 5. Letalidad de la fiebre amarilla por departamento, 2000 a 2005					
Año	Departamento	Total	Muerto	Vivo	Letalidad
2000	Guaviare	2	2	0	100
	Meta	2	1	1	50
	Vichada	1	1	0	100
	Total 2000	5	4	1	80
2001	Amazonas	1	1	0	100
	Guainía	1		1	0
	Guaviare	4	3	1	75
	Meta	1	1	0	100
	Vichada	1	0	1	0
	Importado Perú	1	1	0	100
	Total 2001	9	6	3	66,7
2002	Amazonas	1	0	1	0
	Casanare	3	1	2	33,3
	Guaviare	12	5	7	41,7
	Meta	1	1	0	100
	Vichada	3	2	1	66,7
	Total 2002	20	9	11	45
2003	Caquetá	1	1	0	100
	Casanare	2	1	1	50
	Cesar	6	4	2	66,7
	Guaviare	1	1	0	100
	La Guajira	3	1	2	33,3
	Magdalena	4	1	3	25
	Meta	2	2	0	100
	Norte de Santander	83	33	50	39,8
	Total 2003	102	44	58	43,1
2004	Cesar	12	3	9	25
	La Guajira	3	1	2	33,3
	Magdalena	11	4	7	36,4
	Meta	2	2	0	100
	Norte de Santander	2	1	1	50
	Importado Perú	1	1	0	100
	Vichada	1	1	0	100
	Total 2004	32	13	19	40,6
2005	Caquetá	8	8	0	100
	Putumayo	6	2	4	33,3
	Santander	1	1	0	100
	Total 2005	15	11	4	73,3

6.2. Descripción clínica

El período de incubación varía entre tres y seis días después de la picadura de un mosquito infectado. La enfermedad presenta un amplio espectro de severidad desde la infección subclínica, que en África llega a 80% de las infecciones durante epidemias, hasta la forma fatal que puede llegar también a 80% de las enfermedades aparentes, durante epidemias. Típicamente, la enfermedad se caracteriza por inicio súbito con fiebre, escalofrío, malestar, cefalea, mialgias generalizadas, lumbalgia, náusea y mareos.

Desde la óptica clínica, la enfermedad se ha dividido en tres períodos característicos (**figura 4**): infección, remisión e intoxicación.

6.2.1. Período de infección

Corresponde a la fase congestiva de inicio súbito y síntomas generales como fiebre, escalofríos, disociación pulso-temperatura (signo de Faget), cefalea, hipermia conjuntival, dolor lumbar por lo general severo, mialgias generalizadas, postración, dolor a la palpación abdominal, náusea y vómito, que duran entre uno y cinco días. Los exámenes de laboratorio muestran usualmente leucopenia. Durante esta etapa, el enfermo puede servir de fuente de infección de un mosquito e iniciar, entonces, un nuevo ciclo de transmisión y, desde luego, en

esta etapa es probable aislar el virus de las muestras de sangre con fines de diagnóstico.

6.2.2. Período de remisión

Inicia hacia el tercero o cuarto día de enfermedad; el paciente presenta una mejoría transitoria (entre 24 y 48 horas), reduciéndose o desapareciendo la fiebre y los síntomas generales. El virus, en esta etapa, desaparece bajo la acción de la respuesta inmune del sujeto

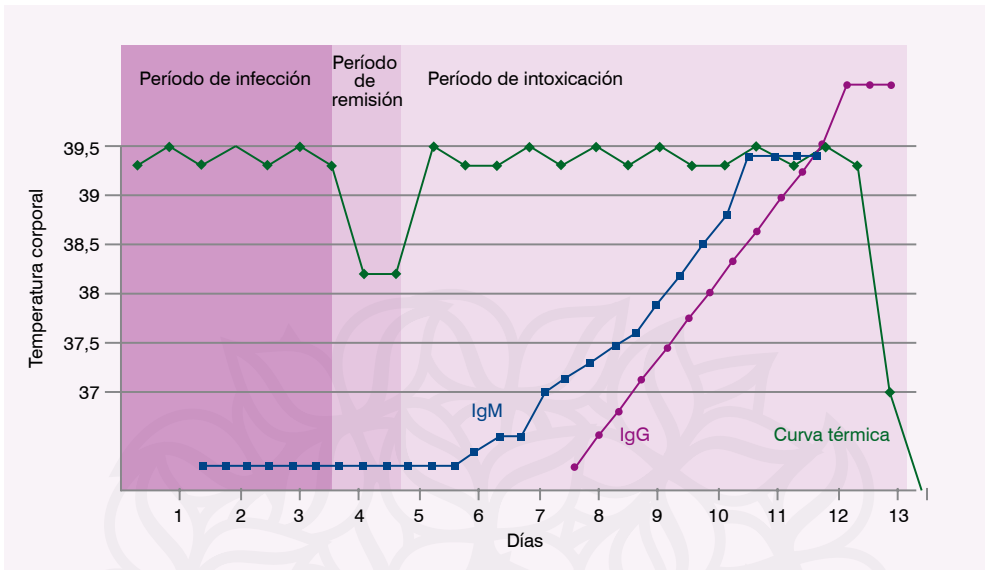


Figura 4. Curva térmica, curso natural y respuesta inmune de la fiebre amarilla [10].

afectado quien, por lo tanto, ya no sirve de fuente de infección a un mosquito que eventualmente le pique y las probabilidades de aislar el virus con fines diagnósticos son prácticamente nulas. Aquellos pacientes en quienes la enfermedad aborta en este momento, se recuperan sin más signos ni síntomas. Alrededor de 15% a 25% de los sujetos pasan de ésta a la siguiente fase en que la enfermedad reaparece con mayor compromiso sistémico y severidad.

6.2.3. Período de intoxicación

Está caracterizado porque predominan síntomas de insuficiencia hepática y renal, presentándose ictericia, hematemesis, melenas u otras manifestaciones hemorrágicas, oliguria, albuminuria y postración intensa. Entre las variadas manifestaciones hemorrágicas se incluyen petequias, equimosis, epistaxis, gingivorragia o sangrado por los sitios de venopunción. En los casos fatales, además de la hepatitis, pueden ocurrir miocarditis, glomerulonefritis y encefalitis.

En los casos fatales, la hiperbilirrubinemia aparece en los primeros tres días alcanzando niveles máximos entre el día sexto y el octavo, cuando las condiciones del paciente son críticas. En aquellos no fatales, la hiperbilirrubinemia aparece más tarde y disminuye rápidamente. En todos los casos las aminotransferasas (AST, ALT) se elevan y en los fatales esto ocurre también tempranamente. Algunas veces, el aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) es mayor que el de la alanina aminotransferasa (ALT) debido, probablemente, al mayor compromiso miocárdico que hepático. La fosfatasa alcalina permanece normal o un poco aumentada.

7. Factores de riesgo

- Ingreso a cualquier región enzoótica sin haber sido vacunado previamente. Quienes trabajan en labores de tala de árboles tienen mayor riesgo, debido a que el corte hace que los mosquitos desciendan al nivel del suelo.

Los desplazamientos de población por causa del conflicto armado que afecta el país, favorecen la presencia de asentamientos de poblaciones no vacunadas en áreas selváticas.

- La enfermedad suele ocurrir con mayor frecuencia al final de la época de lluvias, cuando la densidad de los vectores es alta y la gente está cortando los bosques para preparar las tierras para la siembra o la ganadería. Esto explica por qué la mayoría de los casos son adultos jóvenes con edad comprendida entre 15 y 40 años y por qué los hombres son afectados cuatro veces más que las mujeres.
- Los factores que actualmente condicionan la urbanización de la fiebre amarilla, se relacionan con la expansión geográfica y el alto nivel de infestación de las zonas urbanas por *Aedes aegypti*. Un individuo que sale de la selva con viremia puede ser picado por el vector urbano e iniciar la cadena de transmisión humano-*Aedes aegypti*-humano.
- Los desplazamientos de población por causa del conflicto armado que afecta el país favorecen la presencia de asentamientos de poblaciones no vacunadas en áreas selváticas.
- Bajas coberturas de vacunación en áreas endémicas.
- Ausencia o falta de procesos de vigilancia en salud pública, incluyendo vigilancia activa centinela en zonas priorizadas.

8. Factores protectores

El principal elemento protector es la vacunación de la población susceptible [16]. Se recomienda que la vacuna debe ser administrada al menos diez días antes del ingreso a la zona de riesgo, pero estudios de viajeros a estas zonas muestran que estos lapsos no siempre son respetados. Si bien la vacuna puede conferir protección vitalicia, de una manera conservadora se estima que la duración del estado de protección es de diez años (A, 1).

Para personas que viajan a zonas endémicas, se sugiere el uso de insecticidas como permetrina en la ropa, cuyo efecto es de larga duración resistiendo cuatro a cinco lavados y repelentes de uso tópico que contengan DEET en concentraciones entre 30% y 35%. Debe ser aplicado en la piel expuesta con la precaución de evitar contacto con las conjuntivas y otras mucosas debido a su toxicidad. En niños, se recomiendan concentraciones no mayores de 30% (B, 2b) [17].

9. Factores pronósticos

Los hallazgos clínicos que se asocian con mal pronóstico son:

- Temperatura muy elevada al inicio de la enfermedad.
- Progreso rápido al período de intoxicación, con aumento acelerado de la bilirrubina.
- Trastorno hemorrágico severo con coagulación intravascular diseminada.
- Falla renal con necrosis tubular aguda; aparición temprana de hipotensión, choque, coma y convulsiones.

10. Población objeto

Toda la población colombiana.

11. Características de la atención

Las medidas más importantes son de carácter preventivo, el diagnóstico rápido de los casos sospechosos y el tratamiento sintomático de los pacientes afectados.

12. Inmunización

La fiebre amarilla es una enfermedad inmunoprevenible. Una sola inoculación subcutánea de vacuna 17D de virus vivos atenuados induce, en diez días, la producción de anticuerpos específicos. La vacuna es eficaz, segura y se la utiliza hace más de sesenta años para la inmunización activa de niños y adultos contra la infección por el virus de la fiebre amarilla. Confiere inmunidad duradera, quizá para toda la vida, pero se recomienda aplicar refuerzos cada diez años [18-21] (A, 1a).

La vacuna se mantiene liofilizada a 4°C y una vez reconstituida debe aplicarse antes de seis horas y preferiblemente en la primera hora, pues el título viral decrece muy rápido porque el virus es termolábil. Su vigencia internacional es de diez años, contados a partir del décimo día de aplicada. Algunos pacientes presentan dolor en el sitio de la aplicación, fiebre y malestar ocasional a la semana de aplicada o reacciones urticarianas en los alérgicos a proteínas del huevo [22, 23], (A, 1a).

El Plan nacional de vacunación contra la fiebre amarilla tiene tres etapas según priorización hecha con base en la presencia de circulación viral o vectores urbanos y las condiciones ecoepidemiológicas para presentar fiebre amarilla. La primera etapa de este plan se ha cumplido al 100% en los departamentos de Norte de Santander, La Guajira, Cesar, Magdalena y el distrito de Santa Marta. En estos lugares, se ha logrado vacunar al 100% de los mayores de un año residentes en los municipios con evidencia de circulación viral y sus municipios vecinos infestados por *Aedes aegypti*. El resto del plan comprende la vacunación de 16 millones de colombianos en 2006 [24]. De igual modo, se continúa con la vacunación a todos los niños de un año en todo el territorio colombiano.

12.1. Contraindicaciones de la vacuna antiamarílica

Las siguientes se constituyen en contraindicaciones para la aplicación de la vacuna contra la fiebre amarilla:

- Ser menor de seis meses de edad [25]. Se han descrito casos de encefalitis posvacunal (enfermedad neurotrópica) por el virus 17D en menores de cuatro meses (tasa de 500 a 4.000/1.000.000 de dosis aplicadas), por lo que la vacuna está contraindicada para menores de seis meses, estableciéndose así un margen mayor de seguridad [26].
- La edad recomendada de vacunación es a partir de los nueve meses de vida. Sin embargo, en casos de epidemias se pueden vacunar pacientes entre los seis meses y un año [27] (B, 2b).
- Se puede aplicar simultáneamente cualquier vacuna, incluso con otras inyectables de virus vivo, tales como sarampión, SRP (sarampión, rubéola y paperas), SR (sarampión, rubéola) y varicela, siempre y cuando se apliquen en sitios diferentes [28-30] (A, 1a).
- Si la vacuna contra la fiebre amarilla no se administra simultáneamente con otras vacunas inyectables de virus vivo (sarampión, SRP, SR y varicela), se respetará un intervalo mínimo de cuatro semanas entre las aplicaciones (A, 1a).
- La única excepción es la vacuna contra el cólera, que no se debe administrar simultáneamente con la vacuna contra la fiebre amarilla. Estas dos vacunas se deben aplicar con un intervalo mínimo de tres semanas, para que generen una buena respuesta inmunitaria (B, 2b) [31].
- Reacciones alérgicas a las proteínas del huevo.
- Presencia de enfermedad febril aguda.

- Mujeres embarazadas, salvo en situación de emergencia epidemiológica y siguiendo recomendaciones expresas de las autoridades de salud.
- Por razones teóricas, no se recomienda la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla a mujeres embarazadas; sin embargo, no hay pruebas de que cause anomalías en el feto [16, 32]. Para tomar la decisión de vacunar, debe evaluarse el riesgo epidemiológico frente al riesgo de desarrollo de la enfermedad en este grupo (C, 3).
- A personas de cualquier edad que padezcan alguna enfermedad relacionada con el timo (B,1b).
- Personas inmunodeprimidas por enfermedad (por ejemplo, cáncer, leucemia, etc.) o por medicamentos.
- Existen estudios que demuestran garantía en la aplicación de la vacuna antiamarilica a pacientes con infección por VIH, siempre y cuando su recuento de linfocitos CD4 esté por encima de las 200 células/mm³ (C, 33).
- Mayores de 60 años de edad. Presentan mayor posibilidad de reacciones adversas [34] (B, 2b).

Si existe alguna de las condiciones anteriores, el médico deberá ponderar en cada caso individual el riesgo de exposición contra el riesgo de inmunización y considerar otros medios alternativos de protección.

Es importante tener en cuenta que menos de 5% de los vacunados desarrollan cefalea moderada y dolor muscular entre los cinco y diez días posteriores a la vacunación [35-37].

Se han reportado algunas complicaciones de tipo viscerotroppo y neurotroppo, principalmente en personas mayores de 75 años (38).

13. Diagnóstico

Todo síndrome febril icterico proveniente de áreas enzoóticas de fiebre amarilla y sin antecedente de vacunación, es sospechoso, lo cual obliga al estudio de todos los casos de fiebre con ictericia a fin de descartar el diagnóstico de fiebre amarilla con la suficiente rapidez que requiere el carácter de la enfermedad desde la óptica de la salud pública. La confirmación de tales casos requiere el diagnóstico específico de laboratorio, el cual se hace en forma similar al dengue, tanto por identificación del virus como por procedimientos serológicos.

Los criterios de confirmación por laboratorio son también similares al dengue ya que ambos virus pertenecen a la misma familia *Flaviviridae*.

13.1. Proceso diagnóstico y clasificación

Para efectos de facilitar el proceso diagnóstico y la vigilancia en salud pública se han adoptado las siguientes definiciones de caso:

Caso probable: toda persona con enfermedad consistente en fiebre de comienzo brusco seguida de ictericia dentro de las dos semanas siguientes al inicio de la fiebre, residente o procedente de zona de riesgo de fiebre amarilla y, que además, presente uno de los siguientes síntomas: epistaxis, gingivorragia, petequias/equimosis, sangrado digestivo; o que haya fallecido en las tres siguientes semanas de iniciados los síntomas a que se ha hecho referencia.

Caso confirmado: caso probable con confirmación de laboratorio por uno de los siguientes métodos:

- Aislamiento del virus de la fiebre amarilla en sangre o tejido hepático.
 - Presencia del antígeno vírico en sangre o tejido hepático detectado por técnicas inmunohistoquímicas.
 - Presencia de genoma viral detectado por RT-PCR.
 - Evidencia de infección viral aguda por aislamiento del virus en células AP61 derivadas de *Aedes pseudoscutellaris*, o de líneas celulares de mamífero como Vero, SW13, BHK-21 (B, 2b) [39].
- Presencia de IgM específica en suero inicial o un aumento de cuatro veces los títulos de anticuerpos para fiebre amarilla entre el suero tomado en la fase aguda, en comparación con el suero tomado durante la convalecencia.
 - En la fase aguda de la enfermedad se puede demostrar la presencia de anticuerpos virales en suero mediante el uso de pruebas ELISA, que utilizan anticuerpos monoclonales. Esta prueba tiene una sensibilidad de 69% y una especificidad de 100%, comparada con el aislamiento [40].
 - Una sola prueba no reactiva de IgM tomada después del sexto día descarta la infección por virus de la fiebre amarilla.
 - Una sola prueba reactiva de IgM puede ser confirmatoria apoyada, además, en criterios clínicos y epidemiológicos (B, 2b).
- Presencia de lesiones típicas en el hígado observadas en cortes de anatomía patológica.
 - Lesiones histopatológicas típicas leídas con hematoxilina y eosina en casos que no pueden ser estudiados con tinciones inmunohistoquímicas.
 - Este ha sido el método tradicional y más poderoso en casos mortales.
 - Se debe tomar un muestra hepática a todas las personas fallecidas con enfermedad febril de menos de diez días de evolución en los que se sospeche fiebre amarilla y otras entidades que afecten el hígado, como hepatitis viral fulminante, tuberculosis miliar, hepatitis fulminantes, leishmaniasis visceral y dengue hemorrágico.
 - Asociación epidemiológica: en brotes en los cuales ya se confirmó la presencia del virus de la fiebre amarilla y se conoce la presencia del vector.

En todo caso, es necesario recordar que un paciente no vacunado que procede de una zona endémica y muere de ocho a diez días después de haber desarrollado fiebre con ictericia y hemorragias, albuminuria y bradicardia, es fuertemente sospechoso de fiebre amarilla.

Brote: por lo menos un caso confirmado.

13.2. Otros laboratorios

Existen algunos paraclínicos que se pueden correlacionar con la evolución de la enfermedad (**figura 5**) (C, 3).

Día	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Hemorragia				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Ictericia				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Oliguria				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Albuminuria				=====	=====	=====	=====	=====	=====
Viremia	++++	++++	++++	++	+/-				
Anticuerpos neutralizantes					+	++	++	+++	++++

Figura 5. Cinética de algunos marcadores biológicos de infección

13.2.1. Cuadro hemático

- Leucopenia con linfopenia y plaquetopenia en los primeros días de enfermedad.
- Incremento de la velocidad de sedimentación globular (VSG).

13.2.2. Tiempos de coagulación

- Tiempos de trombina y coagulación aumentados.

13.2.3. Aminotransferasas

Incremento en las cifras de aspartato y alanino aminotransferasas, además de los niveles de bilirrubinas (predominio de directa). Mientras más elevadas, indican mayor daño hepático y peor pronóstico.

La biopsia hepática está contraindicada dado el alto riesgo de hemorragia letal.

13.3. Diagnósticos diferenciales

- Infecciones virales: hepatitis virales B, hepatitis delta, hepatitis E, dengue, influenza, fiebres hemorrágicas por arnavirus.
- Infecciones bacterianas: leptospirosis, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar y paratifoidea.
- Infecciones por rickettsias: fiebre recurrente por garrapatas, tifo, fiebre Q.
- Infecciones parasitarias: malaria, leishmaniasis visceral.
- Hepatotoxicidad por medicamentos y tóxicos: tetracloruro de carbono.

14. Tratamiento

Todo paciente en quien se sospeche fiebre amarilla debe hospitalizarse y mantenerse bajo un toldillo con el fin de reducir las probabilidades de ser picado por *Aedes aegypti* [41]. Durante la fase aguda de fiebre amarilla, los pacientes deben ser protegidos de picaduras de mosquitos para evitar la diseminación de la infección y, además, establecer las precauciones de bioseguridad en el manejo de sangre y agujas (B, 2b).

Como se señaló, no existe un tratamiento específico para la enfermedad ni se dispone de drogas antivirales realmente eficaces que puedan ser utilizadas de rutina o de primera elección para atenuar el cuadro clínico.

Para reducir la morbilidad asociada con la enfermedad se recomienda hospitalizar al paciente en unidades de cuidados intensivos en casos de compromiso hemodinámico (presión arterial sistólica menor a 90 mmHg refractaria a infusión en bolo de líquidos endovenosos, asociada con signos de hipoperfusión y oliguria), trastornos ácido básicos (acidosis metabólica severa), riesgo de falla hepática fulminante (PT prolongado >2 veces del control normal o >18 segundos, hipoglicemia o encefalopatía hepática) y falla renal aguda con requerimiento de soporte vasopresor. La vigilancia del paciente debe ser estrecha (C, 3).

Debe vigilarse la aparición de síntomas o signos que sugieren descompensación hepática, renal del paciente e inmediatamente instaurar tratamientos. Otras complicaciones que pueden presentarse son: coagulación intravascular diseminada, infecciones bacterianas secundarias, parotiditis, shock, coma y muerte. El manejo de las diversas complicaciones se hará de acuerdo con los protocolos de las diversas instituciones.

Si el paciente presenta falla hepática deben hacerse controles frecuentes de los tiempos de coagulación (TP, TPT) cada 24 horas; evitar la hipoperfusión y el uso de medicamentos que actúen sobre el sistema nervioso central (benzodiazepinas y barbitúricos), que pueden precipitar o agravar el compromiso encefálico. Asimismo, se recomienda mantener el aporte calórico necesario y evitar la hipoglicemia (C, 3).

El acetaminofén puede ser usado como antipirético y analgésico; el ácido acetilsalicílico está contraindicado debido a que favorece los fenómenos hemorrágicos, empeora la acidosis y causa irritación de la mucosa gástrica. Antiácidos y bloqueadores H2 tipo cimetidina y ranitidina se usan para reducir el riesgo de hemorragias digestivas. La administración de oxígeno, los expansores de volumen plasmático y el remplazo de sangre, pueden ser requeridos en los casos que presentan complicaciones como hipotensión, oliguria, inbalance electrolítico, hemorragia, y choque. La terapia dialítica puede ser necesaria en caso de falla renal. En casos de coagulación vascular diseminada puede ser requerido el uso de anticoagulantes, pero esto es muy controvertido. La terapia antibiótica adecuada debe administrarse oportunamente ante la evidencia de aparición de complicaciones infecciosas, las cuales suelen ser frecuentes en los casos severos (C, 3).

15. Viscerotomía

Si el paciente fallece, debe ser sometido a una autopsia completa o, al menos, una viscerotomía, o biopsia hepática postmortem, la cual deberá practicarse a toda persona que fallezca por un cuadro febril de menos de diez días de evolución (C, 3).

Su técnica es la siguiente:

Materiales necesarios:

1. Cuchillo pequeño, bisturí o cuchilla.
2. Frasco con formol a 10% para depositar el tejido hepático obtenido.
3. Seda y aguja de sutura para cerrar la incisión practicada o algodón para taponar la incisión.
4. Agua y jabón para lavado de manos.
5. Guantes de cirugía.

Procedimiento:

1. No deben estar presentes los familiares pero debe haberse explicado previamente la razón de hacerlo, además de la obligatoriedad del procedimiento. El cadáver no necesita ser sacado del ataúd.
2. Ubique el reborde costal inferior derecho.
3. Practique una incisión de aproximadamente 7 cm de longitud, paralela a este reborde, la cual debe incluir la piel, el tejido celular subcutáneo, el músculo y el peritoneo a fin de alcanzar la cavidad peritoneal.
4. Identifique el hígado y corte un fragmento de tejido de 2 x 1 cm, el cual se extrae e introduce en el frasco con formol al 10%.
5. Cierre la herida con sutura o un tapón de algodón.
6. Deseche la cuchilla u hoja de bisturí utilizada y lave sus manos con abundante agua y jabón.

La muestra debe obtenerse dentro de las siguientes ocho horas después de la muerte y a fin de lograr una fijación adecuada hacia el diagnóstico, se debe tener en cuenta lo siguiente:

1. La muestra obtenida no debe ser muy gruesa pues no penetra el formol a las partes más profundas del espécimen. Si es mayor de 2x1 cm, divídala al tamaño sugerido.

2. El formol debe cubrir completamente la muestra o muestras para el estudio. Idealmente, la cantidad debe ser diez a veinte veces mayor que el volumen del tejido hepático.
3. En caso de no disponer de formol neutro (el indicado), puede usarse formol salino, reactivo que puede prepararse así: formol comercial 10 mL; agua 90 mL; sal de cocina 1 g. Si no hay formol, puede usarse alcohol comercial corriente e inclusive bebidas alcohólicas como aguardiente o ron.

16. Actividades en salud pública

16.1. Investigación de caso y notificación

La fiebre amarilla es una de las enfermedades de notificación internacional de acuerdo con el reglamento sanitario. En esta clase de enfermedades es obligatoria la información de casos individuales sospechosos de forma inmediata desde la IPS al municipio y de éste al departamento y la nación. Por tanto, se debe utilizar la vía más rápida de comunicación.

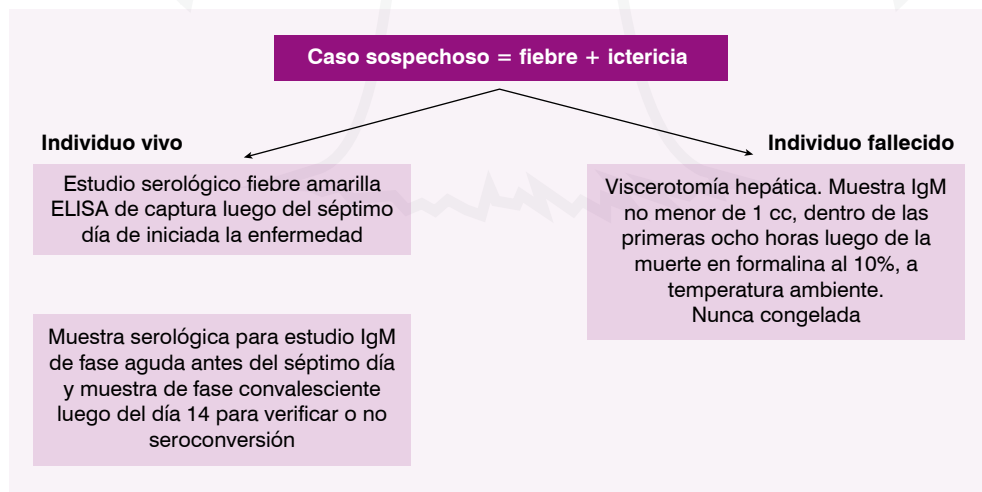
Para la identificación de los casos se hará uso de las definiciones operativas de caso probable y confirmado, adoptadas en los protocolos de vigilancia en salud pública.

En caso de epidemia de fiebre amarilla selvática, se fortalecerá la inmunización de todas las personas residentes en zonas selváticas o áreas cercanas o que circulan por las mismas. Además, se requiere tratar siempre de evitar que personas no vacunadas penetren a senderos de selva donde se ha localizado la transmisión. En estas áreas, se deberá intensificar la vigilancia, la vacunación de residentes mayores de nueve meses y la inmunización de toda la población que viaje a ellas.

16.2. Labores de vigilancia en salud pública

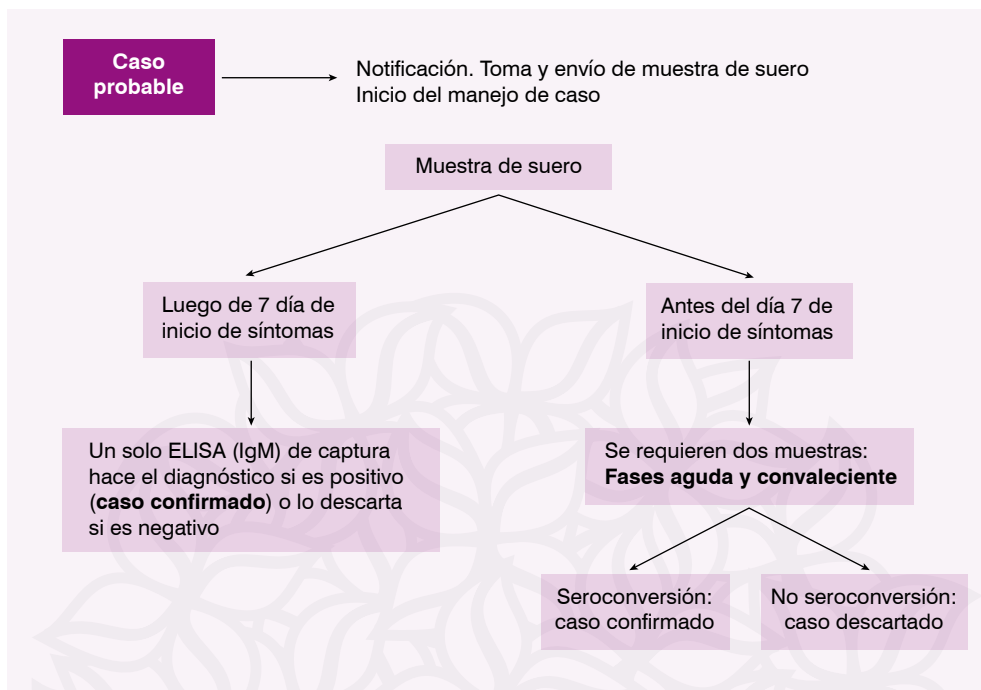
Veáse el protocolo de vigilancia en salud pública correspondiente.

17. Flujogramas



Flujograma 1. Para la vigilancia centinela.

Nota: Si el ELISA de captura luego del día 7 es positiva, el caso es confirmado y, por lo tanto, hay brote y deben desencadenarse las acciones de control. Igualmente, si hay seroconversión entre las dos muestras o el estudio inmunohistoquímico es positivo.



Flujograma 2. Para la vigilancia pasiva.

Nota: Si el paciente fallece y solamente pudo tomarse la muestra de fase aguda, debe hacerse una viscerotomía para estudio histopatológico e inmuno-histoquímico con el cual se confirmará o descartará el diagnóstico.

Bibliografía

1. **Monath T.** Yellow fever: an update. The Lancet Infectious Diseases Vol 1 August 2001: 11-20.
2. **República de Colombia.** Ministerio de Salud. Decreto 412 de 2000. Guía de atención fiebre amarilla. 2000.
3. **ASCOFAME ISS.** Guía de práctica clínica basada en la evidencia. Dengue y fiebre amarilla 1998.
4. **Kish MA.** Guide to Development of Practice Guidelines. Clinical Infectious Diseases 2001; 32: 851-4.
5. **Jovell AJ, Navarro-Rubio MD.** Evaluación de la evidencia científica. Med Clin (Barc) 1995; 105: 740-743.
6. **OPS/OMS.** Control de la fiebre amarilla. Guía práctica. Publicación científica 603. Washington, 2005.
7. **Ministerio de Salud, Servicio de erradicación de la malaria, Instituto Nacional de Salud.** Fiebre Amarilla en la Sierra Nevada de Santa Marta: Estudio y control de una epidemia. Imprenta del Servicio de erradicación de la malaria. Bogotá, Marzo 1980.
8. **Vega A.** Fiebre amarilla: a propósito de la alerta. MedUNAB 2004; 7: 15-20.
9. **Rodríguez G, Velandia MP, Boshell J.** Fiebre amarilla la enfermedad y su control, Instituto Nacional de Salud, Bogotá 2003.
10. **Vargas MA.** Virología Médica. Universidad Nacional de Colombia, 2002.
11. **Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud.** Informe Quincenal Epidemiológico Nacional. Volumen 9, Número 10. Mayo 30 de 2004.
12. **Jones M, Wilson D.** Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. Bulletin of the World Health Organization 1972; 46: 63-5.
13. **Monath T.** Yellow fever: a medically neglected disease. Report on a seminar. Rev Infect Dis 1987; 9: 165-75.
14. **Benenson A.** OPS/OMS. Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Publicación Científica 564. Decimosexta edición. 1997: 188-92.
15. **Kerr J.** The clinical aspects and diagnosis of yellow fever. In, Strode G, editor, Yellow Fever. NY/McGraw-Hill, 1951: 29-40.
16. **Monath T, Nasidi A.** Should yellow fever vaccine be included in the expanded program of immunization in Africa? A cost-effectiveness analysis for Nigeria. Am J Trop Med Hyg 1993; 48: 74-9.
17. **Miot HA, Batistella RF, Batista KDA.** Comparative study of the topical effectiveness of the Andiroba oil (Carapa guianensis) and DEET 50% as repellent for Aedes sp. Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. 2004; 46 (5): 253-6.
18. **Pfister M, Kürsteiner O, Hilfiker H, et al.** Immunogenicity and safety of BERNAYF compared with two

- other 17D yellow fever vaccines in a phase 3 clinical trial. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005; 72 (3): 339-46.
19. **Belmusto-Worn VE, Sánchez JL, McCarthy K, et al.** Randomized, double-blind, phase III, pivotal field trial of the comparative immunogenicity, safety, and tolerability of two yellow fever 17D vaccines (Arilvax and YF-VAX) in healthy infants and children in Peru. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2005; 72 (2): 189-97.
20. **Monath TP, Nichols R, Archambault WT, et al.** Comparative safety and immunogenicity of two yellow fever 17D vaccines (ARILVAX and YF-VAX) in a phase III multicenter, double-blind clinical trial. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2002; 66 (5): 533-41.
21. **Osei-Kwasi M, Dunyo SK, Koram KA, et al.** Antibody response to 17D yellow fever vaccine in Ghanaian infants. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79 (11): 1056-9.
22. **Lang J, Zuckerman J, Clarke P, Barrett P, Kirkpatrick C, Blondeau C.** Comparison of the immunogenicity and safety of two 17D yellow fever vaccines. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 1999; 60 (6): 1045-50.
23. **Roche JC, Jouan A, Brisou B.** Comparative clinical study of a new 17D thermostable yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1986; 4 (3): 163-5.
24. **Ministerio de la Protección Social, Programa Nacional de Salud, 2002-2006.** Bogotá: 2003.
25. **WHO, "Global Advisory Committee on Vaccine Safety (2-3 December 2004)".** *Wkly Epidemiol Rec*. 2005; 80 (1): 3-7.
26. **Jennings A, Gibson C, Millar L, et al.** Analysis of a yellow fever virus isolated from a fatal case of vaccine associated human encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 169: 512-8.
27. **Osinusi K, Akinkugbe FM, Akinwolere OA, Fabiyi A.** Safety and efficacy of yellow fever vaccine in children less than one-year-old. *West African journal of medicine*. 1990; 9(3): 200-3.
28. **Stefano I, Sato HK, Pannuti CS.** Recent immunization against measles does not interfere with the sero-response to yellow fever vaccine. *Vaccine*. 1999; 17 (9-10) : 1042-6.
29. **Adu FD, Omotade OO, Oyedele OI, Ikusika O.** Field trial of combined yellow fever and measles vaccines among children in Nigeria. *East African medical journal* 1996; 73 (9): 579-82.
30. **Lhuillier M, Mazzariol MJ, Zadi S.** Study of combined vaccination against yellow fever and measles in infants from six to nine months. *Journal of biological standardization*; 1989; 17 (1): 9-15.
31. **Kollaritsch H, Que JU, Kunz C, Wiedermann G, Herzog C, Cryz SJ.** Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalarial drugs, oral polio vaccine, or yellow fever vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 1997; 175 (4): 871-5.
32. **Robert E, Vial TB, Schaefer CS.** Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine* 1999; 17: 283 - 285.
33. **Tattevin P et al.** Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV infected patients. *aids* 18: 825-827, 2004.
34. **Kitchner S.** Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the yellow fever 17D vaccine ARILVAX. *Vaccine* 2004: 2103-5.
35. **Cetron MS, Marfin AA, Julian KG, Gubler DJ, Sharp DJ, Barwick RS, et al.** Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR* 2002; 51 (RR-17): 1-11.
36. **Kirkpatrick BD, Alston WK.** Current immunizations for travel. *Tropical and travel-associated diseases. Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 369-74.
37. **Centers for Disease Control and Prevention.** Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination: United States, 2001-2002. *MMWR* 2002; 51: 989-93.
38. **Martin M, Tsai T, Cropp B, et al.** Fever and multisystem organ failure associated with 17D yellow fever vaccine in Brazil: a report of two cases. *The Lancet* 2001; 358: 98-104.
39. **Deubel V, Huerre M, Cathomas G, Drouet MT, Wuscher N, Le Guenno B, et al.** Molecular detection and characterization of yellow fever virus in blood and liver specimens of a non-vaccinated fatal human case. *J Med Virol* 1997; 53: 212-7.
40. **Saluzzo J-P, Monath TP, Cornet M.** Comparaison de différentes techniques virologiques pour la détection du virus de fièvre jaune dans les prélèvements humains et des lots de moustiques. Intérêt d'une méthode rapide de diagnostic par ELISA. *Ann Inst Past Virol* 1985; 136E: 115-29.
41. **Leontsini E, Gil E, Kendall C, Clark GG.** Effect of a community-based *Aedes aegypti* control programme on mosquito larval production sites in El Progreso, Honduras. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993; 87 (3): 267-71.