

# Fiebre amarilla: a propósito de la alerta

Agustín Vega Vera, MD\*

## Resumen

La infección por el virus de la fiebre amarilla es una fiebre hemorrágica aguda inmunoprevenible, potencialmente peligrosa a viajeros no vacunados en áreas enzoóticas, con una elevada mortalidad en los casos sintomáticos. El arbovirus es transmitido en un ciclo involucrando primates y mosquitos, pero el ser humano puede ser utilizado como huésped intermediario. Durante el año 2003, Colombia reportó a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) 106 casos de fiebre amarilla selvática<sup>1</sup>. En las primeras semanas del 2004 se notificaron en ciudades consideradas centros turísticos, con altos índices de infestación por *Aedes aegypti*, unidos a factores como los problemas sociales y de conflicto armado en la región, lo cual representa un alto riesgo de urbanización de la enfermedad. Estas circunstancias ponen de manifiesto la importancia de mantener una vigilancia activa para impulsar medidas de prevención y control integrales que permitan anticiparse a situaciones de mayor gravedad. El Ministerio de Salud se encuentra vacunando masivamente a la población de las áreas afectadas, con el fin de controlar la epidemia. Fundamentado en ésta alerta epidemiológica nacional, hace una revisión teórica de la información clínica, diagnóstica y tratamiento disponible para el manejo de la Fiebre Amarilla. [Vega A. Fiebre amarilla: a propósito de la alerta. MedUNAB 2004; 7:15-20].

**Palabras claves:** fiebre amarilla, fiebre viral hemorrágica, enfermedades por arbovirus.

## Introducción

Durante las primeras semanas del 2004 se notificaron casos de fiebre amarilla selvática en ciudades como Valledupar, Riohacha, Cúcuta y en viajeros provenientes del parque natural Sierra Nevada de Santa Marta. Al ser consideradas ciudades con altos índices de infestación por *Aedes aegypti*, así como centros turísticos con elevada migración poblacional y factores como los problemas sociales y conflicto armado en

la región constituyen un alto riesgo para la urbanización de la enfermedad. Estas circunstancias ponen de manifiesto la importancia de mantener una vigilancia activa para impulsar medidas de prevención y control que permitan anticiparse a situaciones de mayor gravedad.<sup>1</sup>

La fiebre amarilla es una enfermedad febril hemorrágica aguda, sistémica, acompañada de viremia, fiebre, compromiso del estado general, daño hepático, renal, miocárdico, hemorragias, shock y elevada mortalidad.<sup>2</sup>

El virus de la fiebre amarilla es un prototipo del género *Flavivirus* (familia *Flaviviridae*), el cual comprende más de 70 tipos, la gran mayoría transmitidos por vectores. Se han encontrado descripciones de la enfermedad en manuscritos Mayas del año 1648, pero por análisis de secuenciación genómica se ha podido dilucidar que el virus se desarrolló probablemente en el África pero fue importado al Nuevo Mundo en el transporte y comercialización de esclavos durante el descubrimiento y la colonización de América.<sup>3</sup>

## Epidemiología

En Colombia el 25 de agosto del 2003, el Ministerio de Protección Social declaró en estado de emergencia el territorio nacional por los casos de fiebre amarilla aparecidos en la semana epidemiológica 3 y 8, y se reportaron los primeros 5 casos de fiebre amarilla en hombres provenientes del Norte de Santander de los cuales 3 murieron. Luego de un silencio epidemiológico de 15 semanas se reportó un nuevo caso en un joven de 13 años de edad sin antecedente de vacunación, el cual falleció, proveniente del Norte de Santander. Desde entonces y hasta octubre se reportaron 352 casos de los cuales fueron confirmados 80 (22.8%) descartados 207 (58.8%) y en investigación 65 (8.9%). Los casos de Fiebre Amarilla Selvática se dieron primordialmente en los departamentos de Caquetá, Casanare, Cesar, Guaviare, Meta, Guajira y Norte de Santander. La mayoría se identificaron en el brote del departamento de Norte de Santander y posteriormente se notificaron al norte del

\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga - UNAB, Bucaramanga, Colombia.  
Correspondencia: Dr. Agustín Vega Vera, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga - UNAB, Calle 157 # 19-56 (Cafíaveral Parque), Bucaramanga Colombia. E-mail: avver@unab.edu.co  
Artículo recibido: Enero 20 de 2004; aceptado: Abril 12 de 2004.

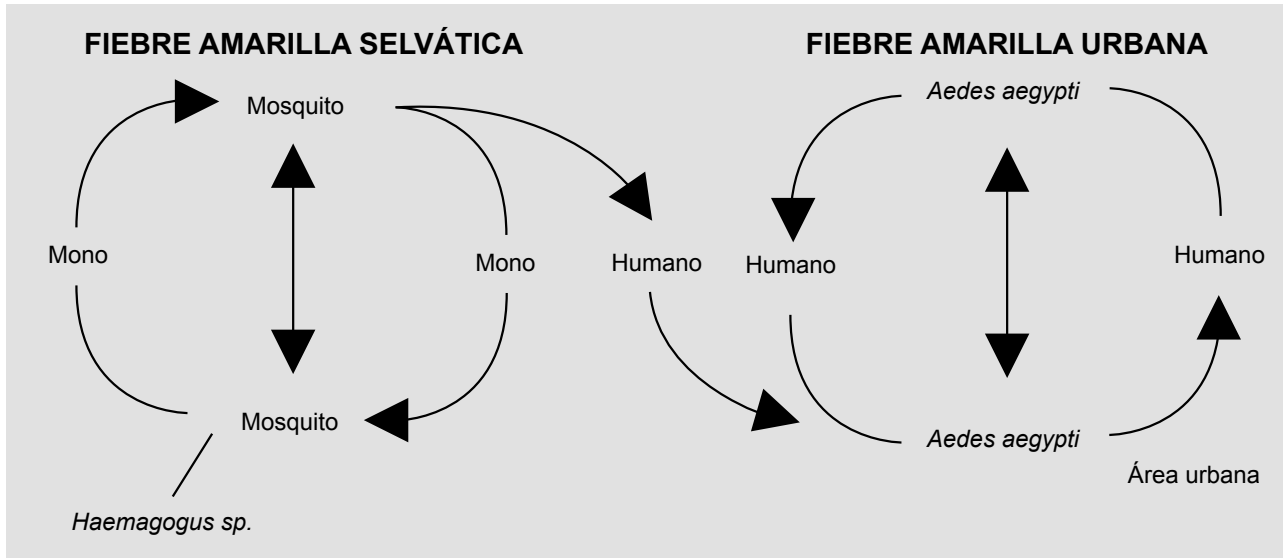


Figura 1: Ciclo de transmisión de la fiebre amarilla

país, en los departamentos de Cesar y Guajira. Debido a la persistencia de nuevos casos durante la primera semana epidemiológica del 2004, el Ministerio de Salud optó por la vacunación masiva en la población de las áreas afectadas con el fin de controlar la epidemia.<sup>1</sup>

## Agente etiológico

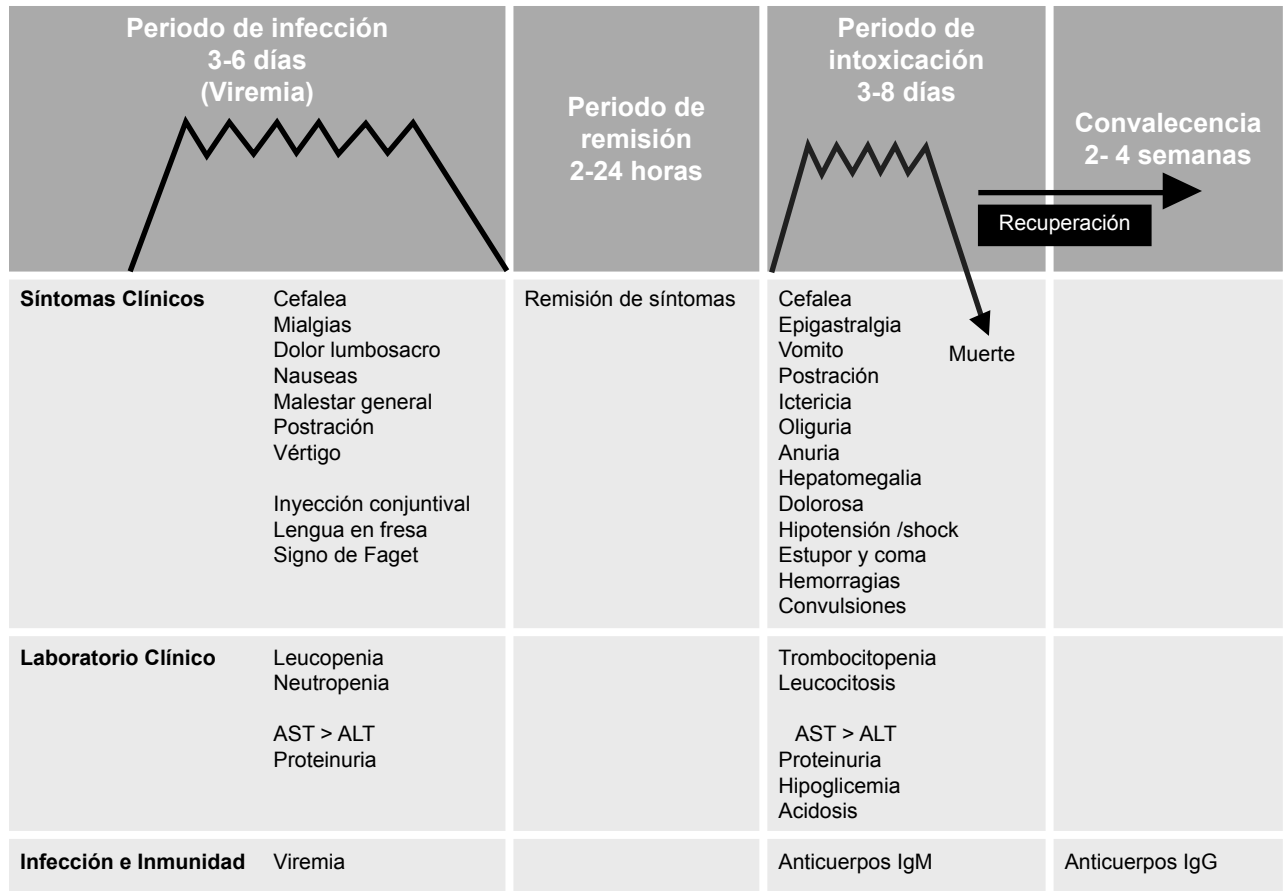
El virus de la fiebre amarilla está ubicado en la familia *Flaviviridae*. Es un patógeno intracelular obligado, con replicación en el citoplasma.<sup>4</sup> Su virión es esférico, envuelto, con un diámetro de 40-50nm, cuya envoltura tiene peplómeros (glicoproteína E) y pequeñas proteínas de membrana. Su núcleo es de 30 nm. Su genoma RNA de cadena sencilla y lineal. Con 10.233 nucleótidos que codifican 3 proteínas estructurales (PS) y 7 no estructurales (PSN), rodeadas por regiones cortas no codificadoras. Las proteínas estructurales son incorporadas a las partículas virales maduras liberadas mientras las proteínas no estructurales responsables de la replicación permanecen en la célula infectada.<sup>5</sup> No hay antígenos para dividir en géneros. Los miembros del género *flavivirus* han sido agrupados por test de neutralización en serogrupos, cada uno contiene entre 3 a 10 miembros. La proteína E codificada a partir de los genes que originan las proteínas estructurales virales es la responsable de la fase inicial de infección en la célula hospedera, pero también es el principal blanco de la respuesta inmune. Esta contiene una secuencia (RGD) de 3 aminoácidos Arg-Glic-Asp involucrada en adherencia a los receptores celulares de glicosaminoglicanos (Ej. heparan sulfato) y su internalización por fusión en la membrana.<sup>5</sup> Al mismo tiempo los anticuerpos contra epitopes de la proteína E bloquean ésta función e inducen anticuerpos neutralizantes capaces de evitar la reinfección. Otras proteínas de gran significancia biológica son las proteínas no

estructurales (NSP) llamadas NS1 y NS3, las cuales son encontradas en la célula huésped infectada y constituyen el blanco para eliminación inmune. Por lo tanto anticuerpos contra NS1 activan el complemento contribuyendo a la lisis celular y a su vez la proteína NS3 es blanco de ataque por las células T citotóxicas.<sup>6</sup>

## El ciclo de trasmisión

La fiebre amarilla es una infección zoonótica, mantenida en la naturaleza por primates no humanos y mosquitos con actividad diurna que proliferan en los árboles de los bosques tropicales, como son el *Haemagogus spp* en América y el *Aedes spp* en África. En el área metropolitana de Bucaramanga se ha descrito la presencia de *Haemagogus equinus* en sistemas de vigilancia entomológica,<sup>7</sup> pero no hay reporte de la asociación con el agente causal. Se conocen dos ciclos de propagación, uno selvático y otro urbano (ver figura 1). El ciclo de transmisión inicia con mosquitos que habitan en las copas de los árboles, los cuales transmiten la infección a primates no humanos moradores en dichas áreas, presentando así el ciclo selvático, pero potencialmente puede inocular al ser humano visitante de los bosques como colonizador o turista no vacunado quien adquiere la infección, posteriormente el enfermo se traslada a las zonas urbanas donde es picado por mosquitos domésticos (principalmente *A. aegypti*- transmisor del virus dengue hemorrágico), el cual es capaz de transportar e inocular el virus a otras personas, iniciando el ciclo urbano de la fiebre amarilla.<sup>2</sup>

En Colombia la transmisión de la fiebre amarilla es fundamentalmente selvática y las zonas consideradas de riesgo son las zonas tropicales de las cuencas de los ríos Amazonas, Catatumbo, Guaviare, Meta, Vaupés, Orinoco, Magdalena, así como la serranía del Perijá, la Sierra



**Figura 2:** Estados de la infección por Fiebre Amarilla, muestra hallazgos clínicos y de laboratorio.

Nevada de Santa Marta y en la vertiente Oriental de la Cordillera central.<sup>8</sup>

## La enfermedad

A pesar de los grandes estudios y el avance científico, poco se conoce más allá de las descripciones puramente descriptivas sobre la enfermedad, en parte porque las epidemias ocurren en áreas remotas, pobres, sin acceso a cuidados médicos sofisticados. Aunque la enfermedad puede ser modelada en primates no humanos, virtualmente no hay investigación sobre la patogénesis que se haya realizado en los últimos 20 años.<sup>9</sup>

El panorama clínico de la enfermedad varía desde una infección asintomática, totalmente inespecífica, detectable sólo por laboratorio, hasta la fiebre hemorrágica con falla orgánica multisistémica y muerte. Esta variabilidad hace que el diagnóstico clínico de casos esporádicos sea difícil y sea responsable de la sobrestimación de la mortalidad y aumente los casos de letalidad, por lo menos del 50%.<sup>1</sup> Como muchas otras enfermedades, esta variabilidad depende de la respuesta intrínseca y adquirida de los factores de resistencia del hospedero y probablemente de

las diferencias en la virulencia de la cepa. El periodo de incubación de la enfermedad, una vez el hombre se ha expuesto al virus, es de 3-6 días. Clásicamente la enfermedad se ha caracterizado por 3 estadios (ver figura 2).<sup>8</sup>

Durante el primer *período de infección*, de 3 a 4 días de duración, hay presencia de fuerte viremia. Los casos fatales tienen una viremia mas prolongada que los sobrevivientes.<sup>11</sup> La sintomatología de este periodo es fiebre, malestar general, cefalea, fotofobia, artralgias (especialmente rodillas), náusea, vómito, vértigo, irritabilidad y ansiedad. Al examen físico se halla con apariencia tóxica, hiperemia de piel, congestión de conjuntivas, encías y cara; epigastralgia y hepatomegalia dolorosa. La lengua tiene como característica un rojo intenso en la punta y bordes, con un área central blanca. Otro de los hallazgos clínicos de éste periodo es el signo de Faget, el cual consiste en la disociación temperatura y frecuencia cardíaca, especialmente en el segundo día de inicio de la sintomatología. La temperatura puede mantenerse en 39°C a 40°C al menos por 3 días, pero se ha considerado un signo de mal pronóstico si posterior éste día inicia elevaciones por encima de 41°C. Los hallazgos de laboratorio son la leucopenia con relativa neutropenia. Entre 48 y 72 horas de inicio de la enfermedad, ocurre una elevación de las transaminasas

precediendo a la aparición de la ictericia, su persistencia es predictor de severidad de disfunción hepática tardía.<sup>12</sup>

Al período de infección sigue un *período de remisión* con descenso de la fiebre y síntomas. Este período puede ser a veces no tan obvio por ser muy breve. En caso de abortar la infección, el paciente se recupera en ésta fase. Así muchos casos permanecen anictéricos, siendo casi imposible reconocerlos, excepto en epidemias. No se conoce con precisión qué porcentaje de pacientes infectados con fiebre amarilla desarrollan verdaderas infecciones clínicas versus infecciones abortivas anictéricas.<sup>9, 13</sup>

Aproximadamente el 15% de las personas infectadas con el virus de la fiebre amarilla desarrollan una enfermedad moderada a severa caracterizada por ictericia.<sup>12</sup> Estos pacientes ingresan al tercer periodo de enfermedad llamado *período de intoxicación* entre el tercer y sexto día de inicio de la enfermedad, caracterizado por fiebre, bradicardia, náusea, vómito, epigastralgia, ictericia, oliguria, y signos de hemorragia. Los virus desaparecen de la sangre y emergen anticuerpos. El cuadro clínico refleja falla orgánica multisistémica con compromiso hepático, renal y cardiovascular. La elevación de las aminotransferasas ocurre en la segunda semana para luego descender y recuperarse rápidamente en los siguientes días. La aspartato aminotransferasa (AST) excede el nivel de la alanino transferasa (ALT), probablemente debido al daño viral sobre el músculo estriado y cardíaco. Esta diferenciación la distingue de las hepatitis virales de otra etiología. La fosfatasa alcalina es normal o ligeramente elevada. La bilirrubina directa se aumenta entre 5 y 10 mg/dl, correlacionándose un aumento superior con los casos fatales.<sup>13</sup> La disfunción renal se caracteriza por albuminuria, disminución del gasto urinario y aumento de la azoemia. Los trastornos hemorrágicos característicos son hematemesis en cuncho de café, melenas, hematuria, metrorragias, petequias, equimosis, epistaxis y gingivorragia. Los laboratorios se correlacionan con trombocitopenia, prolongación del TP y TPT, disminución de los factores de la coagulación sintetizados por el hígado, disminución del fibrinógeno y factor VIII en presencia de productos de degradación de la fibrina.

El significado clínico del daño miocárdico es desconocido y pobremente entendido. El electrocardiograma puede mostrar bradicardia sinusal sin defectos en la conducción, anormalidades en el ST con elevación anormal de la onda T y extrasístoles, presumiblemente por daño directo y replicación viral sobre el miocardio.<sup>14</sup>

El compromiso del sistema nervioso central incluye delirio, convulsiones, estupor y coma. En varios casos, el líquido cefalorraquídeo puede tener elevada la presión intracraneana con hiperproteinorraquia pero sin presencia de células inflamatorias. La verdadera encefalitis por virus de la fiebre amarilla es inespecífica, debido a que en pocos casos reportados predomina la parálisis, neuritis óptica y parálisis de pares craneanos.<sup>15</sup>

En una serie de 103 pacientes en Nigeria el promedio de estancia para sobrevivientes fue de 14 días (rango entre 5-42 días) y el promedio de estancia de la enfermedad aguda fue de 17.8 días.<sup>16</sup> Aunque la convalecencia puede estar asociada con debilidad y fatiga durante varias semanas, la recuperación del hígado y el riñón es completa sin fibrosis postnecrótica. En otro estudio en el este africano los resultados de fiebre amarilla en pacientes con hepatitis B no parecen afectar la enfermedad o su recuperación.<sup>17</sup> Muertes tardías durante la convalecencia han sido descritas con miocarditis, arritmias o falla cardíaca, pero la documentación es pobre.

## Respuesta inmune

La infección con el virus de la fiebre amarilla es seguida por una rápida respuesta inmune específica. Durante la primera semana de enfermedad se pueden elevar los anticuerpos IgM, hace un pico durante la segunda semana y generalmente declina rápidamente en los siguientes meses. Los anticuerpos neutralizantes aparecen al final de la primera semana y permanecen por muchos años, siendo los principales anticuerpos mediadores de protección contra una nueva exposición viral.<sup>10, 18</sup> No ha sido reportado un segundo caso clínico de fiebre amarilla.

Previas exposiciones con otros miembros de la familia *Flaviviridae* parecen modular la expresión clínica y la severidad de la fiebre amarilla.<sup>19</sup> Éste efecto es dependiente del virus causante de la infección previa, la evidencia sugiere que la infección en particular con dengue y otros flavivirus africanos pueden tener una protección cruzada con la fiebre amarilla.<sup>19, 20</sup>

## Diagnóstico

**Diagnóstico clínico.** Según los criterios de vigilancia epidemiológica en los departamentos de Antioquia y Santander, se dan las siguientes definiciones operativas:<sup>21</sup>

*Caso sospechoso:* paciente con fiebre e ictericia procedente de zona selvática o limítrofe a éstas.

*Caso probable:* paciente procedente de zonas selváticas o limítrofes de éstas con fiebre, ictericia, escalofríos, cefalea, náuseas, vómito y postración que puede acompañarse de bradicardia con temperatura elevada, mialgias, anuria, albuminuria, hemorragia del tracto digestivo y leucopenia. Incluye toda muerte por cuadro icterico agudo.

*Caso confirmado:* es un caso probable que cumple alguno de los siguientes criterios:

- Aislamiento del virus de la fiebre amarilla en sangre o tejido hepático.
- Presencia de antígeno vírico en sangre o tejido hepático detectado por técnicas inmuno-histoquímicas.

- Presencia de Ig M específica en suero inicial o un aumento de anticuerpos totales para fiebre amarilla en suero pares o en diferentes fases evolutivas de la enfermedad (aguda y convaleciente).

El diagnóstico diferencial se hace en un paciente no vacunado para fiebre amarilla con una historia de exposición en zona endémica, con un cuadro clínico de fiebre hemorrágica. Las enfermedades que simulan una fiebre amarilla son la leptospirosis, salmonelosis, hepatitis (especialmente hepatitis E en mujeres embarazadas y hepatitis D), malaria severa y dengue hemorrágico.<sup>2, 12, 22</sup>

## Diagnóstico de laboratorio

*Diagnóstico indirecto (serología).* El diagnóstico se hace mediante la identificación de anticuerpos específicos para fiebre amarilla, IgM e IgG. Se han desarrollado diferentes técnicas de ELISA. La IgM aparece después de la primera semana de iniciado los síntomas y su presencia constituye diagnóstico definitivo de enfermedad. El diagnóstico mediante IgG requiere del aumento de cuatro veces los títulos en dos muestras de sangre consecutiva. Este criterio es válido en aquellas personas que viven en zonas endémicas. Bajo ciertas condiciones de campo, la detección de antígenos por el método de ELISA tiene una sensibilidad del 69% y una especificidad del 100% comparada con el aislamiento viral en cultivo celular AP61.<sup>23</sup> Sin embargo estos anticuerpos presentan reacción cruzada con otros flavivirus como dengue y encefalitis japonesa.<sup>19</sup> Otros métodos de diagnóstico serológicos incluyen fijación de complemento, inhibición de la hemoaglutinación y anticuerpos neutralizantes.<sup>10</sup>

### *Diagnóstico directo*

- Aislamiento viral. El virus de fiebre amarilla puede ser cultivado en líneas celulares específicas (Ej. Vero, SW13, BHK-21, AP61) o en cerebro de ratón lactante. Se aísla de la sangre durante la primera semana de la enfermedad, después de ésta es difícil puesto que disminuye considerablemente la viremia. Esto es concomitante con la aparición de IgM específica.<sup>10</sup>
- Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Este método diagnóstico amplifica el genoma viral en sangre y tejidos. Su máximo rendimiento en sangre es durante la primera semana de síntomas, coincidiendo con una mayor viremia. Su utilidad es detectar el genoma viral en muestras clínicas que son negativas para aislamiento viral.<sup>24</sup>

## Tratamiento

No hay medicamento antiviral establecido.<sup>26</sup> Se han estudiado fármacos como el Interferón (IFN- $\alpha$ ), 6-azauridine, ribavirina y la glicirricina con eficacia probada *in vitro*,<sup>27</sup> estando pendiente estudios *in vivo* para probar su eficacia. Actualmente el tratamiento es sintomático. En caso de pacientes graves el manejo debe realizarse en unidad

de cuidados intensivos con medidas de apoyo general, monitoreo estricto y teniendo en cuenta las recomendaciones de los expertos que incluyen sonda nasogástrica, aporte de líquidos, fármacos vasopresores, oxígeno, soporte nutricional y prevención de hipoglucemia, corrección de acidosis metabólica, manejo de la coagulopatía, soporte renal y tratamiento a infecciones bacterianas secundarias con antibióticos.<sup>18</sup> Estas recomendaciones no han sido modificadas subsecuentemente y no hay estudios clínicos para medir su valor. A diferencia de la fiebre hemorrágica dengue, los pacientes con fiebre amarilla no responden dramáticamente al reemplazo de volumen, indicando esto muy posiblemente la fisiopatología irreversible de ésta enfermedad.<sup>9</sup>

## Prevención y recomendaciones

**Protección contra picadura de mosquito.**<sup>28</sup> En países endémicos el vector se encuentra en áreas urbanas dentro y fuera de las viviendas. 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 4 a 5 lavados y repelentes de uso tópico que contengan DEET en concentraciones entre 30 a 35%. Debe ser aplicado en la piel expuesta con la precaución de evitar contacto con conjuntiva y otras mucosas debido a su toxicidad. En niños se recomiendan concentraciones no mayores de 30%. Los perfumes atraen a los mosquitos por lo que el evitar su uso contribuye a prevenir las picaduras. El uso de aire acondicionado controla la circulación del mosquito.

**Inmunización activa.** La vacunación es el método más práctico y seguro para prevenir la fiebre amarilla en personas con riesgo. Para ello se usa la vacuna 17D la cual ha sido aceptada internacionalmente como prevención de la enfermedad y constituye un compuesto inmunogénico, altamente protector (inmunidad 95% post 10 día de aplicación).<sup>29,30</sup> Se usa en dosis de 0.5 ml por un período de 10 años, debido a que no hay estudios que justifiquen la inmunidad de por vida. En algunas ocasiones se han observado reacciones adversas,<sup>31</sup> siendo las más frecuentes fiebre moderada, decaimiento y dolor en sitio de inoculación. Estos síntomas aparecen entre 5 a 10 días después de la vacunación.

Según la normativa de regulación internacional de salud y las recomendaciones para la vacunación realizadas por la CDC (Centers for Diseases Control) los criterios de aplicación constituyen toda persona mayor de 9 meses de edad que viaja a zonas donde existe el riesgo de transmisión de la enfermedad o aquellas provenientes de zonas endémicas que ingresan a países donde existe el vector y las contraindicaciones hacen referencia a mujeres embarazadas, lactantes menor de 9 meses de edad, a menos que el riesgo de contagio sea muy elevado.<sup>31</sup> En lactantes menores de 4 meses de vida está formalmente contraindicada la inmunización debido al riesgo de encefalitis secundaria. La vacuna es elaborada en embriones de pollo por lo que las personas alérgicas al huevo deben realizarse una prueba cutánea previo a la vacunación.

En pacientes portadores de VIH asintomáticos pueden ser inmunizados aunque su respuesta inmune suele ser menor.<sup>32</sup> Está contraindicada en pacientes con recuentos de CD4<sup>+</sup> menores a 200 células por mm<sup>3</sup>.<sup>29</sup>

Esta vacuna puede ser administrada en conjunto con vacuna oral o parenteral para fiebre tifoidea, hepatitis A y B, sarampión, polio y vacuna anti meningocócica. La administración conjunta a otra vacuna con virus vivo atenuado idealmente debe ser simultánea. Si esto no es posible se recomienda un intervalo de al menos 30 días para evitar interferencia en la respuesta inmune. La vacuna del cólera debe ser aplicada al menos con tres semanas de intervalo.<sup>28</sup>

## Summary

*Yellow Fever: a reason to be alert.* The infection by the virus of the Yellow Fever is an immunological, as well as a preventable acute hemorrhagic febrile syndrome, which is potentially dangerous to nonvaccinated travellers in zoonotic areas, presenting high mortality among symptomatic cases. Arbovirus is transmitted through a cycle involving primates and mosquitos, but humans act as an intermediary guests. During the year 2003, Colombia reported to the Pan-American Organization of Health (OPS) 106 cases of the jungle yellow fever. In the first weeks of the 2004 new cases were notified to Tourist Centers in many cities, with high indices of infestation by *Aedes aegypti*, together with factors like the social problems and armed conflict everpresent on those regions. This situation represent a high risk for the disease to become urban. These circumstances show the importance to keep a close monitoring to implement tough measures for prevention and control, in order to anticipate serious situations. Nowadays The Colombian Ministry of Health is involved in massive vaccination programs among people in affected areas. Taking in consideration this epidemiological alert we have decided to conduct a medical review of the clinical information, as well as, its diagnosis and its best possible treatment for the Yellow Fever.

**Key words:** Yellow Fever, Hemorrhagic Viral fever, Arbovirus Diseases.

## Referencias

- Vera M, Velandia M. Informe de brote de fiebre amarilla selvática en la región del Catatumbo, Colombia 2003. En [http://www.ins.gov.co/pdf\\_investiga/2004\\_fa\\_col-7.pdf](http://www.ins.gov.co/pdf_investiga/2004_fa_col-7.pdf)
- Shope RE. Introduction to hemorrhagic fever viruses. In: Goldman L, Bennett JC (eds). Cecil's textbook of medicine. 21<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders, 2000:1841-8.
- Zanotto PM, Gould EA, Gao GF, Harvey PH, Holmes EC. Population dynamics of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:548-53.
- White DO, Fenner FJ. Medical virology. 4<sup>th</sup> ed, London, Academic Press, 1994:433-41.
- Germi R, Crance JM, Garin D, Guimet J, Lortat-Jacob H, Ruigrok RW, et al. Heparan sulphate mediated binding of infectious dengue virus type 2 and yellow fever virus. Virology 2002; 292:162-8.
- Chambers TJ, Hahn CS, Galler R, Rice CM. Flavivirus genome organization, expression, and replication. Ann Rev Microbiol 1990; 44:649-60.
- Olano VA, Bueno A, González C.J, et al. Hallazgo del mosquito *Haemagogus equinus* (Theobald, 1903) en el área metropolitana de Bucaramanga, Santander. Biomédica 1997; 17:126-9.
- Velandia M. Informe INAS. Fiebre amarilla selvática, Colombia 2003. En <http://www.ins.gov.co>.
- Monath T. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis 2001; 1: 11-20.
- Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders, 2000:1729-31.
- Nassar EdS, Chamelet ELB, Coimbra TLM. Jungle yellow fever: Clinical and laboratorial studies emphasizing viremia on a human case. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1995 ; 37:337-42.
- Hiroshi K, Feinstone SM. Acute viral hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Saunders, 2000: 1729-90.
- Elton NW, Romero A, Trejos A. Clinical pathology of yellow fever. Am J Clin Pathol 1995; 25:135-46.
- Chagas E, De Freitas L. Electrocardiogramma na febre amarela. Mem Inst Oswaldo Cruz 1929; 7:72-98.
- Stevanson LD. Pathological changes in the central nervous system in yellow fever. Arch Pathol 1939; 27:249-61.
- Jones MM, Wilson DC. Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. Bull WHO 1972; 46:653-72.
- Monath TP, Hadler SC. Type B hepatitis and yellow fever infections in West Africa. Trans R Soc Trop Med Hyg 1987; 81:172-87.
- Monath TP. Yellow fever: a medically neglected disease. Report on a seminar. Rev Infect Dis 1987; 9:165-75.
- Allwinn R, Doerr HW, Emmerich P, Schmitz H, Preiser W. Cross-reactivity in flavivirus serology: new implications of an old finding? Med Microbiol Immunol (Berl) 2002; 190:199-202.
- Theiler M, Anderson CR. The relative resistance of dengue-immune monkeys to yellow fever virus. Am J Trop Med Hyg 1975; 24:115-7.
- Protocolos de vigilancia epidemiológica. Fiebre Amarilla. Bucaramanga, Secretaría de Salud de Santander, 2000:124-30.
- Ferri F. Clinical advisor: Instant diagnosis and treatment. Boston, Mosby, 2004:932-3.
- Saluzzo J-P, Monath TP, Cornet M. Comparison de différent techniques virologiques pour la détection du virus de fièvre jaune dans les prélèvements humains et des lots de moustiques. Intérêt d'une methode rapide de diagnostic par ELISA. Ann Inst Past Virol 1985; 136E:115-29.
- 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.
- Massad E, Coutinho FA, Burattini NM, Lopez LF. The risk of yellow fever in a dengue-infested area. Trans R Soc Trop Med Hyg 2001; 95:370-4.
- Leyssen P, De Clercq E, Neyts J. Perspectives for the treatment of infections with Flaviviridae. Clin Microbiol Rev 2000;13:67-82.
- Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. Antiviral Res 2003; 58:73-9.
- Monath TP, Cetron MS. Prevention of yellow fever in persons traveling to the tropics. Clin Infect Dis 2002; 34:1369-78.
- 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.
- Kirkpatrick BD, Alston WK. Current immunizations for travel. Tropical and travel-associated diseases. Curr Opin Infect Dis 2003; 16:369-74.
- Centers for Disease Control and Prevention. Adverse events associated with 17D-derived yellow fever vaccination: United States, 2001-2002. MMWR 2002; 51:989-93.
- Tattevin P, Depatureaux AG, Chaplain JM, Dupont M, Souala F, Arvieux C, et al. Yellow fever vaccine is safe and effective in HIV-infected patients. AIDS 2004; 18:825-7.