

Artículo de revisión

Fiebre amarilla: una amenaza histórica

María F. Cárdenas-Marrufo, Nayely Pech-Sosa, Juan J. Arias-León¹

¹ Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN

El virus de la fiebre amarilla pertenece al género *Flavivirus* (Familia *Flaviviridae*), se caracteriza por ser una fiebre hemorrágica viral, pansistémica, que ocasiona daño hepático, renal, cardíaco, shock y es de alta letalidad. La fiebre amarilla representó una catástrofe de salud en los siglos XVIII y XIX para África occidental y las Américas, probablemente el virus se introdujo al nuevo mundo durante la conquista y la trata de esclavos. El descubrimiento (en 1900) de que los mosquitos eran los responsables de la transmisión y que la enfermedad era prevenible con el control del vector, así como el desarrollo de la vacuna contra la fiebre amarilla (1930) contribuyeron a reducir el temor asociado con la enfermedad. Sin embargo, en la actualidad se han identificado casos y brotes de fiebre amarilla en el continente americano, donde amenaza con expandirse. Si bien México cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica de enfermedades transmitidas por vector, es necesario estar alerta en caso de su posible introducción al territorio nacional, donde la población es susceptible dado que ha pasado casi un siglo del último caso, no se cuenta con una vacunación universal (únicamente para viajeros) y la circulación del vector está presente; por lo que las personas provenientes de áreas con transmisión o que visitan estas y carecen de vacuna contra la fiebre amarilla constituyen un riesgo de introducción y dispersión del virus.

Palabras clave: Fiebre amarilla, *Flavivirus*, Arbovirus, Vigilancia epidemiológica, Enfermedades infecciosas emergentes, *Aedes aegypti* (*A. aegypti*)

SUMMARY

The yellow fever virus, belonging to the *Flavivirus* genus (family *Flaviviridae*), is characterized by a viral hemorrhagic fever, pansystemic which causes liver, renal and cardiac damage, shock and is of high lethality. The yellow fever represented a health catastrophe in the 18th and 19th centuries for West Africa and the Americas, the virus was probably introduced to the new world during the conquest and slave trade. The discovery (in 1900) that mosquitoes were responsible for the transmission and that the disease was preventable with vector control, as well as the development of the yellow fever vaccine (1930) contributed to reduce the fear associated with the disease. However, cases and outbreaks of yellow fever have now been identified in the American continent, where it threatens to expand. Although México has a system of epidemiological surveillance of diseases transmitted by vector, it is necessary to be alert in case of its possible introduction to the national territory, where the population is susceptible. Because almost a century has passed since the last case, there is no universal vaccination (only for travelers) and the vector circulation is present. Therefore, people coming from areas with transmission or lacking yellow fever vaccine constitute a risk of introduction and dispersal of the virus.

Keywords: Yellow fever, *Flavivirus*, Arboviruses, Epidemiological surveillance, Emerging infectious diseases, *Aedes aegypti* (*A. aegypti*)

Autor de correspondencia: María Fidelia Cárdenas Marrufo, correo electrónico: cmarrufo@correo.uady.mx

Fecha de Recepción: 5 de octubre de 2017

Fecha de Aceptación: 30 de diciembre de 2017

Introducción

Entre las enfermedades causadas por arbovirus y transmitidas por vectores se encuentra la fiebre amarilla, la cual es una enfermedad vírica aguda, íctero-hemorrágica, transmitida por mosquitos infectados (1). El término “amarilla” alude a la ictericia que presentan algunos pacientes. Es considerada una enfermedad reemergente, siendo causa importante de muerte en muchos países de África (Nigeria, Camerún, Liberia, Gabón, Senegal y Kenia) y la zona norte de Sudamérica (Brasil, Colombia, Venezuela, Bolivia, Perú y Ecuador) (2,3). La fiebre amarilla es causada por un arbovirus de ARN de cadena simple de 40-60 nm, y pertenece a la familia *Flaviviridae* género *Flavivirus*, al igual que los virus del zika y el dengue. Existe un serotipo que se clasifica en 5 genotipos (3 circulantes en África y 2 en Sudamérica) (4-6). El virus es endémico en las zonas tropicales de África, América Central y Sudamérica, sin embargo, históricamente han ocurrido brotes en Europa y Norte América (1, 7). Mediante el estudio filogenético del gen prM/E se ha podido estimar que el virus de la fiebre amarilla lleva circulando por África del este, al menos 1500 años, siendo introducido en las Américas, junto con su vector, por la llegada de los europeos y la trata de esclavos hace unos 300-400 años (5, 8). La primera evidencia escrita con respecto a datos epidemiológicos sobre brotes de fiebre amarilla se remonta a 1648 en la península de Yucatán, México (9). Aunque los Códices Mayas de Chumayel y Tizimin, evidencian que en fechas anteriores a 1648, la población ya había sido afectada por la epidemia de fiebre amarilla (10).

Entre las condiciones que influyen en su aparición, se destacan la amplia distribución geográfica de los vectores (*Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Haemogogus janthinomys* y *Sabethes sp.*), la deforestación, el crecimiento demográfico, la cobertura de la vacunación, los perfiles ocupacionales y la variabilidad climática, los cuales afectan la distribución del agente, del huésped y del vector. (11, 12). Se sabe, además, que el tráfico de fauna y la interacción con los reservorios pueden representar un riesgo para los humanos. Por otro lado, la fiebre amarilla es

una enfermedad de aparición cíclica que suele presentarse cada cinco o siete años y se sabe que hay circulación activa del virus selvático, característica que la hace más impredecible (13, 14, 15). Se calcula que existen unos 500 millones de individuos en riesgo de fiebre amarilla en África y unos 400 millones en América Latina. Se estima que cada año 180,000 personas en el mundo (casos declarados) contraen fiebre amarilla y se producen 78,000 fallecimientos por esta infección vírica, principalmente en África donde ocurren el 90% de los casos (16). La fiebre amarilla sigue siendo un importante problema de salud pública en las Américas. A pesar de que ha mejorado la cobertura vacunal en las zonas endémicas, siguen surgiendo casos esporádicos y brotes. Durante el año 2017 la OMS reportó que, Brasil, Colombia, Ecuador, el Estado Plurinacional de Bolivia, Perú y Surinam notificaron casos sospechosos y confirmados de fiebre amarilla. En Brasil, desde el inicio del brote en diciembre de 2016 y hasta el 2 de agosto de 2017 se notificaron 3240 casos de fiebre amarilla (798 confirmados, 1929 descartados y 519 sospechosos que permanecen en investigación) incluidas 435 defunciones (274 confirmadas, 124 descartadas y 37 en investigación). La tasa de letalidad entre los casos confirmados es de 34% y de 12% entre los casos sospechosos (3, 17).

Ciclo de transmisión

Los arbovirus son un conjunto de diferentes familias y géneros de virus que comparten la característica de ser transmitidos de los animales al hombre, a través de vectores artrópodos hematófagos. Existen más de 500 virus conformando este grupo, de los cuales aproximadamente 150 pueden causar enfermedades al ser humano y 40 de ellas causan cuadros clínicos definidos y generan enfermedades emergentes o reemergentes, tales como la fiebre amarilla (18). La distribución de las enfermedades transmitidas por vector, como la fiebre amarilla, está determinada por una compleja dinámica de factores medioambientales y sociales. En los últimos años, la globalización de los desplazamientos y el comercio, la urbanización no planificada y los

problemas medioambientales, entre ellos el cambio climático, están influyendo considerablemente en la transmisión de dichas enfermedades, en consecuencia, se esparcen en países en los que hasta hace poco eran desconocidas (19, 20).

Las diferentes especies de mosquitos transmisores, que funcionan como vectores de la fiebre amarilla, viven en distintos hábitats, *Aedes* se cría cerca de las viviendas (domésticos), *Haemagogus* (vector primario) y *Sabethes* (vector secundario) en el bosque (salvajes) y algunos pueden encontrarse en ambos hábitats (semidomésticos) (5, 6), se determina así tres tipos de ciclos de transmisión (Figura 1): a) selvático, en el cual el virus se trasmite y mantiene por los mosquitos entre los primates del género *Alouatta* (monos aulladores), *Ateles* (monos araña), *Cebus* (monos capuchino), *Pithecia* entre otros y marsupiales arborícolas que actúan como hospederos, pudiendo ocasionalmente afectar a los humanos cuando se internan en estas áreas selváticas por razones principalmente laborales o turísticas (9); b) el urbano, se produce cuando las personas infectadas introducen el virus en zonas muy pobladas con gran densidad de mosquitos, en el cual la transmisión exclusiva entre humanos se realiza a través del vector (*Aedes aegypti*) (21); y c) el intermedio o rural: este ciclo de transmisión, únicamente presente en África, se da cuando los mosquitos semidomésticos, tales como *Aedes africanus*, *Aedes. furcifer-taylori*, *Aedes luteocephalus* infectan tanto a monos como a hombres (22). En Sudamérica el virus es mantenido en un ciclo selvático entre monos y varias especies de *Haemagogus* (*Hg. janthinomys* y *Hg. leucocelaenus*) y *Sabethes chloropterus* (23). Aunque, el virus se mantiene y se transmite en los mosquitos, sin la necesidad de ningún reservorio, a través de su transmisión transovárica, pasando de una generación vectorial a otra, ya que este virus es capaz de infectar los oviductos del vector hembra (5).

Período de incubación

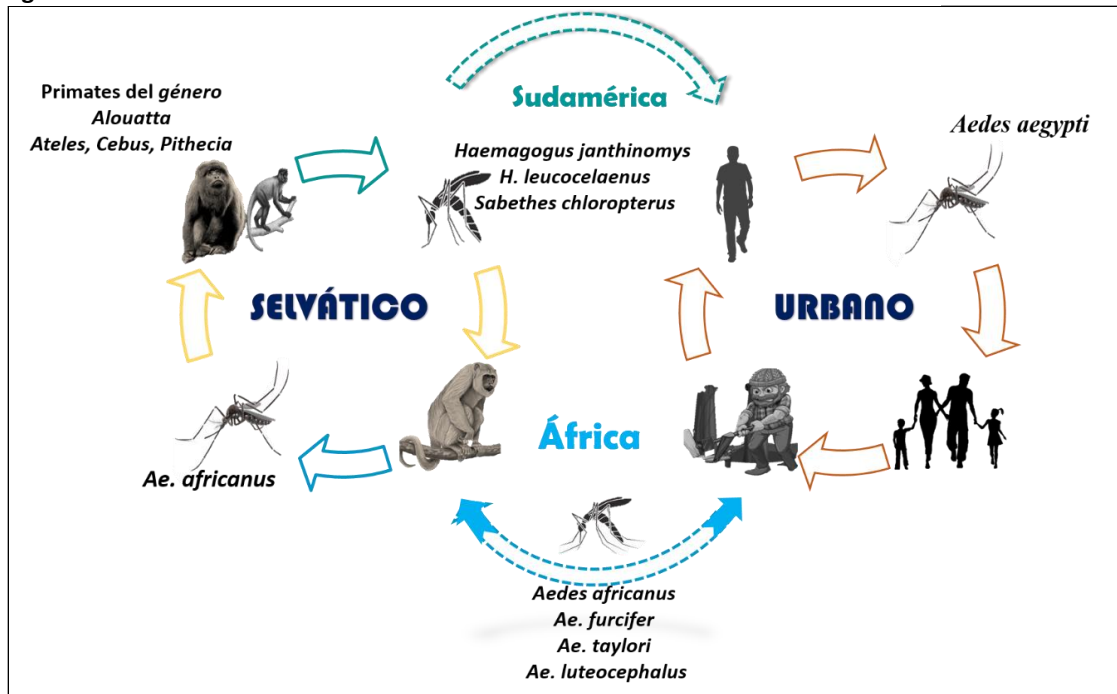
El periodo de incubación es el tiempo que transcurre entre la introducción del virus al

hospedero hasta el desarrollo de los síntomas. La enfermedad se caracteriza por presentar un período de incubación de 3 a 6 días, tras el cual se produce la fase febril aguda (24). El período febril dura de dos a cinco días y se caracteriza por el comienzo abrupto de los síntomas. El pico de la viremia se presenta de 2 a 3 días después de la infección (5, 7).

Cuadro clínico

Se han descrito tres fases clínicas de la fiebre amarilla. La primera, durante la cual el virus está presente en la sangre, es la fase febril aguda, suele durar de 3 a 4 días y se caracteriza por cefalea, mialgias, dolor lumbar, anorexia, náuseas y vómitos, en la mayoría de los casos el proceso se resuelve en una semana sin complicaciones ni secuelas (25, 26). En las pruebas de laboratorio se evidencia leucopenia y elevación de los niveles de transaminasas séricas durante los días 2 a 3 de la enfermedad. La segunda fase, conocida como fase de remisión, se caracteriza por la mejoría de los síntomas, incluyendo la disminución de la fiebre; este período dura entre 2 y 48 horas. Algunos individuos infectados se recuperan en esta fase sin desarrollar ictericia (6, 7). Sin embargo, la tercera fase ocurre en el 10-20% de los casos, caracterizada por el regreso de fiebre muy elevada, vómitos, ictericia, dolor epigástrico, hemorragia e insuficiencia renal (forma hemorrágica) (27). El 20-50% de los pacientes con enfermedad hepatorenal evoluciona hacia un cuadro de epistaxis y hemorragias bucales y gastrointestinales con hematemesis o “vómito negro” y melena. Además de las hemorragias, que quizás se deban a la incapacidad del hígado para sintetizar factores coagulantes en cantidades adecuadas, el trastorno hepático se manifiesta por distintos grados de ictericia (28). Sin embargo, la ictericia no es un signo constante de la fiebre amarilla. Por otra parte, la descompensación renal provoca albuminuria y, a veces, insuficiencia renal grave con oliguria y azoemia concomitantes, muriendo a los 7-10 días, en el 50% de los casos. Durante la recuperación, el paciente entra en un período de convalecencia, caracterizado por un cuadro de

Figura 1. Ciclo de transmisión de la Fiebre Amarilla.



debilidad y astenia que se prolonga de 2 a 4 semanas (6, 7, 29).

La presión arterial generalmente se mantiene estable durante el curso de la enfermedad, notándose un franco descenso en la fase terminal de los casos graves (27). Cuando la temperatura se mantiene alta por encima de 39° durante varios días, constituye un signo de mal pronóstico así mismo cuando desciende a la hipotermia (30). En la etapa terminal de la enfermedad, debido a la alteración de los mecanismos de glucogenólisis y gluconeogénesis se produce hipoglicemia, la cual junto con la hipotensión contribuyen a la acidosis metabólica (27). La alteración en el nivel de consciencia no es el resultado de una lesión viral directa, más bien es consecuencia de las diversas alteraciones metabólicas. Al examen físico hay eritema facial, congestión conjuntival, punteado hemorrágico en el velo del paladar, y puede haber dolor epigástrico a la palpación y/o hepatomegalia dolorosa (30). La ictericia se observa generalmente del cuarto día de evolución en adelante, siendo más evidente en las palmas, los antebrazos y en la cara anterior del tórax. La melena se ve asociada generalmente a la diarrea y a los vómitos hemorrágicos. En el hemograma es característica la leucopenia con eosinopenia y

linfopenia absolutas, éstas se observan más acentuadas en los casos graves, en los casos benignos va desapareciendo rápidamente en los primeros cuatro días (27, 30).

Las transaminasas se elevan entre las 48 a 96 horas; durante el "período de intoxicación", se profundiza la ictericia y aumentan todavía más las transaminasas con un predominio de aspartato-amino transferasa; el grado de elevación de las transaminasas guarda cierta relación con la intensidad de la enfermedad, particularmente la aspartato-amino transferasa (27, 30). Además, se encuentra trombocitopenia, y una prolongación de los tiempos de sangrado y tiempos de protrombina; disminución de los niveles de fibrinógeno y de los factores II, V, VII; VIII, IX y X, también es posible detectar la presencia de productos de degradación de la fibrina (27, 30). Lo anterior sugiere una etiología mixta para el problema de sangrado, por un lado, una disminución de la síntesis de los factores de la coagulación debido a la lesión hepática y por el otro una coagulopatía de consumo (30, 31, 32).

Diagnostico

El diagnóstico es clínico, epidemiológico y se confirma por técnicas de laboratorio. Si la muestra es tomada antes de los 5 días de

iniciados los síntomas, el diagnóstico se realiza mediante el aislamiento del virus con técnicas moleculares como la transcripción reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) convencional o tiempo real en sangre u otros fluidos corporales (6, 30, 33). El aislamiento viral puede realizarse por inoculación intracerebral en ratones o en cultivo celular (células Vero o C6/36; puede ser realizado en contención BSL 2); sin embargo y por su complejidad, es poco utilizado como metodología diagnóstica y se recomienda principalmente para estudios de investigación complementarios a la vigilancia en salud pública (31). Si la muestra es tomada luego del sexto día de iniciados los síntomas, el diagnóstico se realiza a través de la búsqueda de anticuerpos específicos, mediante la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), en sueros obtenidos en la fase aguda y en la fase de convalecencia, debido al aumento de las inmunoglobulinas M (IgM) (6, 30, 34), aunque esta técnica pierde valor en pacientes vacunados, ya que en una proporción significativa la respuesta IgM se puede detectar hasta por un mes después de la vacunación, y en algunos casos (principalmente viajeros), incluso hasta por 3-4 años. Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación, se pueden detectar por varias décadas (31). También deben descartarse reacciones cruzadas con otros flavivirus (principalmente dengue y Zika) (6, 34). La confirmación de un caso de fiebre amarilla mediante ELISA IgM dependerá de la situación epidemiológica y del resultado del diagnóstico diferencial de laboratorio (31). Cuando la muestra es tomada postmortem pueden emplearse técnicas de anatomía patológica, demostrando las lesiones típicas hepáticas y detección del genoma viral por RT-PCR (33, 34). El estudio histopatológico con inmunohistoquímica en cortes de hígado constituye el “método de oro” para el diagnóstico de fiebre amarilla en casos fatales. Adicionalmente, los métodos moleculares a partir de muestras de tejido fresco o conservado en parafina pueden también ser utilizados para la confirmación de los casos (31).

Tratamiento

No hay tratamiento antivírico específico para la fiebre amarilla. El tratamiento es sintomático y consiste en mantener estables los signos vitales del paciente. Los pacientes graves deben ser tratados en unidades de cuidados intensivos (35). Aumenta la tasa de supervivencia con el tratamiento de la fiebre, la deshidratación, la insuficiencia hepática y renal. Las infecciones bacterianas asociadas pueden tratarse con antibióticos (1). En los inicios de insuficiencia renal es importante suministrar diuréticos. En caso de hemorragia puede ser necesario la administración de sangre (36).

Prevención

La forma más eficaz de prevención de los brotes consiste en reducir el número de mosquitos y limitar sus picaduras con repelentes, mosquiteros y vestimenta protectora. Además del control del vector (*Aedes aegypti*), la detección y control oportuno de brotes, se debe también fortalecer el sistema de vigilancia epidemiológica. Estas tres estrategias deben ir acompañadas del fortalecimiento de la salud pública con personal idóneo, capacitación de los profesionales de salud, cumplimiento de los programas de prevención y control municipales y fortalecimiento de la participación comunitaria. La fiebre amarilla es un evento de notificación clase 1 según Reglamento Sanitario Internacional (OMS Ginebra) e internacionalmente es objeto de cuarentena, como la peste y el cólera, la notificación es obligatoria e inmediata ante la sola sospecha de un caso (36, 37, 38).

Vacunación

La vacunación es el método más práctico y seguro para prevenir la fiebre amarilla en personas con riesgo. La vacuna 17D fue desarrollada en 1930 por Theiler, y se ha utilizado desde 1937. Es una de las vacunas atenuadas de mayor éxito que se hayan desarrollado, siendo inmunogénica y altamente protectora (37, 39, 40). Una dosis de 0,5 ml induce una inmunidad duradera en más del 95% de los casos a partir del décimo día de su aplicación y es aceptada

internacionalmente como prevención de enfermedad por un período de 10 años (certificación internacional) aunque probablemente deje inmunidad de por vida (32, 41). Rara vez se observan reacciones adversas serias siendo lo más frecuente fiebre moderada, decaimiento y dolor en el sitio de inoculación. Estos síntomas aparecen entre 5 y 10 días después de la vacunación (30). La vacunación es necesaria para todas las personas que acudan o vivan en zonas de riesgo (Brasil, Colombia y Perú) con las restricciones específicas para embarazadas y niños recién nacidos (37, 38). Recientemente se ha reportado que hay una relación dispar entre la cantidad de vacunas y el aumento de los casos de fiebre amarilla en África oriental (42). El stock actual de vacunas es insuficiente para atender si se presentan brotes generalizados (43, 44), y debido a esta situación el Grupo de Expertos de la OMS en asesoramiento estratégico en materia de inmunización (SAGE) examinó las pruebas que demuestran que con una quinta parte de una vacuna normal todavía se lograría protección contra la enfermedad durante un mínimo de 12 meses y posiblemente durante mucho más tiempo. Por lo que acordaron que, en caso de escasez de vacunas para controlar un brote, podría utilizarse la vacuna antiamarílica que contiene una quinta parte de la dosis normal (45).

Situación en México

La fiebre amarilla, ha sido protagonista en la historia de México; representó un importante problema de salud desde la época prehispánica (46) ya que el virus era transmitido por vectores silvestres y se exacerbó con la introducción del *Aedes aegypti* en el siglo XV lo que causó epidemias importantes en gran parte del país (3, 47). En la segunda y tercera década del siglo XX, la fiebre amarilla, dio pie para que la fundación Rockefeller interviniera en el desarrollo de la política médico-sanitaria del país (48). La campaña de erradicación de la fiebre amarilla logró contener y eliminar la circulación del virus registrándose el último caso el 7 de febrero de 1923 en Pánuco, Veracruz (3).

Actualmente en México, constituyen un riesgo de introducción y dispersión del virus, las personas que visitan o provienen de áreas con transmisión como: Bolivia, Brasil, Perú, Colombia, Ecuador, Argentina, África, etc. y que carecen de vacuna contra la fiebre amarilla, así como la existencia del vector en amplias regiones del país (3). Por lo tanto, de introducirse la fiebre amarilla, se está ante un panorama donde la población es susceptible dado que ha pasado casi un siglo del último caso, no se cuenta con una vacunación universal (únicamente para viajeros) y se cuenta con circulación del vector (49). El 9 de enero de 2017 la Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OPS) emitió una alerta epidemiológica de la fiebre amarilla en las Américas, donde se mencionan que, durante el 2016, Brasil, Colombia y Perú notificaron casos confirmados de fiebre amarilla (50). Ante esta alerta, la secretaría de salud a partir de la semana epidemiológica número 7 (del 12 al 18 de febrero del 2017) añadió la notificación inmediata de casos nuevos de fiebre amarilla al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), donde hasta la semana 37 no se reportan casos (37).

Conclusión

La fiebre amarilla representó un importante problema de salud desde la época prehispánica y aunque es una patología que muchos consideran de tiempos pasados, en realidad, sigue siendo una entidad que afecta considerablemente la salud pública en varios países del mundo. Los recientes brotes en Latinoamérica, como Brasil, Colombia, Ecuador, el Estado Plurinacional de Bolivia y Perú, constituyen un riesgo para la introducción y dispersión del virus a otros países, a través de personas que visitan o provienen de esas áreas. México, a pesar de no tener casos reportados, si reúne las condiciones que facilitarían la aparición y propagación de la enfermedad, como la existencia del vector en amplias regiones del país y población no inmunizada, por lo que es necesario fortalecer las acciones de vigilancia epidemiológica con el propósito de identificar de manera inmediata la

ocurrencia de casos sospechosos e implementar las acciones de prevención y control que eviten la circulación del virus.

Referencias

1. OMS. Nota informativa: Fiebre amarilla [Internet] junio de 2016 [citado 10 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/es/>
2. Centers for Disease Control and Prevention; National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID); Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Yellow Fever [Internet] USA, julio 31, 2014 [citado 11 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/yellowfever/>
3. Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica; Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aviso epidemiológico: situación epidemiológica de la Fiebre amarilla [Internet] 12 Julio 2016 [citado 11 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/194990/sem07.pdf>
4. Navarro J, Cevallos V. Dos nuevos registros de vectores de fiebre amarilla y Mayaro en Ecuador. Bol Mal Salud Amb. 2013; 53(1):77-81.
5. Reina J, Reina N. La reemergencia de la fiebre amarilla, ¿una nueva amenaza global de salud pública? Med Clin. 2016; 147(11): 492-494.
6. Frantchez V. Fiebre Amarilla, actualización epidemiológica en las Américas [Internet]. Uruguay: Cátedra de enfermedades infecciosas, 2017 [citado 12 agosto 2017]. Disponible en: http://www.infectologia.edu.uy/index.php?option=com_catedra&view=trabajo&id=70
7. Hughes J, Wilson M. Yellow Fever: Epidemiology and prevention. CID. 2007; 44:850-6.
8. Gianella A. Fiebre Amarilla. Rev enferm infec trop. 2009; 1(1): 57-60.
9. Shmaefsky BR. Yellow fever. New York: Chelsea House; 2010. 88 p.
10. Albert-Cabrera M. Historia de la Fiebre Amarilla en Cuba y en las Américas. ¿Quién fue Carlos J Finlay? Enfermedades Infecciosas. 2007; 2(2): 1-6.
11. Batista PM, Andreotti R, Almeida PS, Marques AC, Rodrigues SG, Chiang JO, et al. Detection of arboviruses of public health interest in free-living New World primates (*Sapajus* spp.; *Alouatta caraya*) captured in Mato Grosso do Sul, Brazil. Rev Soc Bras Med Trop. 2013; 46:684-90.
12. Piedrahita-Cortés J, Soler-Tovar D. Distribución geográfica del mono aullador rojo (*Alouatta seniculus*) y la fiebre amarilla en Colombia. Biomédica, 2016; 36(2): 16-24.
13. Velandia M. La reemergencia de la fiebre amarilla en Colombia, 2003. Revista MVZ Córdoba. 2004; 9:459.
14. Romano AP, Costa ZG, Ramos DG, Andrade MA, Jayme V de S, Almeida MA, et al. Yellow fever outbreaks in unvaccinated populations, Brazil, 2008-2009. PLoS Negl Trop Dis. 2014; 8 (3):2740.
15. Vasconcelos PF. Yellow fever in Brazil: Thoughts and hypotheses on the emergence in previously free areas. Rev Saúde Pública. 2010; 44:1144-9.
16. Barret A. Yellow fever in Angola and Beyond. The problema of vaccine supply and demand. N Engl J Med, 2016; 375:301-303.
17. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Fiebre amarilla [Internet] 2 de agosto de 2017 [citado 13 agosto 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=41104&lang=es
18. Arredondo J, Méndez A, Medina H. Arbovirus en Latinoamérica. Acta Pediatr Mex. 2016; 37(2):111-131
19. Carpio-Orantes L. Arbovirus emergentes en México: chikunguña y zika. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2016; 54(3):278-279.
20. OMS. Enfermedades transmitidas por vectores. Nota descriptiva N°387 febrero de

- 2016 [citado 14 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>
21. Brook G, Carroll K, Butel J, Jawetz, Melnick y Adelberg. Microbiología médica. 25a ed. México: Mc Graw Hill; 2011. Capítulo 38, enfermedades virales transmitidas por artrópodos y roedores; p. 526-529.
 22. Van den Hurk A, McElroy K, Pyke A, McGee C, Hall-Mendelin S, Higgs S, et al. Vector competence of Australian mosquitoes for yellow fever virus. *Am J Trop Med And Hyg.* 2011; 85(3): 446-451.
 23. Liria J, Navarro J. Modelo de nicho ecológico en *Haemagogus* Williston (Diptera: Culicidae), vectores del virus de la fiebre amarilla. *Rev Biomed*, 2010; 21:149-161.
 24. Johansson MA, Arana-Vizcarrondo N, Biggerstaff BJ, Staples JE. Incubation Periods of Yellow Fever Virus. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2010; 83 (1):183-188.
 25. Lucey D, Gostin L. A new yellow fever epidemic. A new global health emergency? *JAMA.* 2016; 315:2661-2.
 26. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Mission Report. Assessing the yellow fever outbreak in Angola. Stockholm: ECDC; 2016. [Consultado 30 Julio 2017]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/yellow-fever-angola-joint-ecdc-mission-report-2016.pdf>
 27. Monath T, Hirsch M, Baron E. Yellow fever [internet]. Wolters Kluwer, 2017 [citado 17 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/topic.do?topicKey=ID/3032#>
 28. OMS/OPS. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales 3ª ed. Vol. II Clamidiosis, rickettsiosis y virosis. Washigton DC. p. 223-232.
 29. Barrett A, Stanberry L. Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. USA: Elsevier; 2009. p. 752-765.
 30. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow Fever [internet] USA, agosto 13, 2015 [citado 18 agosto 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/yellowfever/vaccine/index.html>
 31. OMS/OPS. Diagnóstico por laboratorio de la infección por Virus de la Fiebre Amarilla, febrero 2017 [citado 18 agosto 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=7134&Itemid=40784&lang=es
 32. Yglesias-Rosales Marvin, Rodríguez-González Andrea, Rojas-Montero Manuel. Fiebre amarilla: un peligro latente. *Acta méd. costarric [Internet].* Julio 2005 [citado 17 agosto 2017]; 47(3): 118-125.
 33. Fernandes-Monteiro A, Trindade G, Yamamura A, Moreira O, Duarte A, Britto C, et al. New approaches for the standardization and validation of a real-time qPCR assay using TaqMan probes for quantification of yellow fever virus on clinical samples with high quality parameters. *Human Vaccines and Immunotherapeutics.* 2015; 11(7): 1805-1871.
 34. Gardner C, Ryman K. Yellow Fever: A reemerging Threat. *Clin Lab Med.* 2010; 30(1): 237-260.
 35. Díaz F. Fiebre amarilla, dengue y encefalitis por arbovirus. 6ª ed. CIB Medellín, 2002. p. 783-95.
 36. Restrepo B. Fiebre amarilla, *CES Medicina.* 2004; 18(1): 69-82.
 37. Secretaría de salud; Sistema nacional de vigilancia epidemiológica; sistema único de Información. Boletín epidemiológico Número 37, Volumen 34 del 10 al 16 de septiembre del 2017 [citado 20 septiembre 2017]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistema-nacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-128169>
 38. Brunette G, Gershman M, Staples E. CDC Yellow Book 2018, health information for

- international travel. USA: Oxford; 2017. Capítulo 3, Infectious diseases related to travel [citado 21 agosto 2017]; p. 352-367. Disponible en: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever#5291>
39. Frierson JG. The Yellow Fever Vaccine: A History. *Yale J Biol Med.* 2010; 83(2):77-85.
 40. Norrby E. Yellow fever and Max Theiler: the only Nobel Prize for a virus vaccine. *JEM.* 2007; 204(12): 2779-2784.)
 41. Jonker EF, Visser LG, Roukens AH. Advances and controversies in yellow fever vaccination. *Ther Adv Vaccines.* 2013;4: 144–52
 42. Liu N. Insecticide resistance in mosquitoes: impact, mechanisms, and research directions. *Annu Rev Entomol.* 2015; 60:537-59.
 43. Calisher J, Woodall P. Yellow Fever - more a policy and planning problem than a biological one, *Emerg. Infect. Dis.* 2016; 22(10): 1859-1860.
 44. Barrett D.T. Yellow fever live attenuated vaccine: a very successful live attenuated vaccine but still we have problems controlling the disease, *Vaccine* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.032>.
 45. OMS. Posible utilización de dosis inferiores de la vacuna antiamarilica en las emergencias Declaración de la OMS [Internet] 17 de junio de 2016 [citado 20 agosto 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/yellow-fever-vaccine/es/>
 46. García J, Salcedo-Rocha A. Fiebre amarilla en México, hace 120 años. *Cir Ciruj.* 2002; 70: 116-123.
 47. Martínez-Ruiz O, Farrera-Sanchez L. La fiebre amarilla: esbozo de su presencia en México. *Salud en Chiapas.* 2016; 4(1): 16-22.
 48. Solórzano RA ¿Fiebre dorada o fiebre amarilla? La fundación Rockefeller en México (1911-1924) México: Universidad de Guadalajara. 1997. p.13-56.
 49. Vallejos-Paras A, Cabrera-Gaytán D. El cuarto jinete: fiebre amarilla. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2017; 55(2):230-232.
 50. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Fiebre amarilla [Internet] enero de 2017 [citado 13 Septiembre 2017]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=37642&lang=es
 51. De Landa D. Relación de las Cosas de Yucatán. México: Editorial Porrúa; 1978. p. 19-20.
 52. Barrera-Vásquez A, Rendón S. El libro de los libros de Chilam Balam. México: Fondo de la Cultura Económica; 1948. p. 21-43. Y Gongora-Biachi *Rev Biomedica* 2004; 15:251-258
 53. Alcalá-Ferrández C. De miasmas a mosquitos: el pensamiento médico sobre la fiebre amarilla en Yucatán, 1890-1920. *Historia, Ciencias, Saúde-Manguinhos.* 2012; 19(1): 71-87.
 54. Pinto-Severo O. La campaña de erradicación del *Aedes aegypti* en las Americas-su organización, evolución y resultados hasta diciembre de 1954. *Bol Epidemiol,* 1955; p. 378-398.
 55. Carrada BT, Vázquez L, López I. Ecología del dengue y del *A. aegypti*. *Salud pública de México* 1984; 26(2): 170-189
 56. Ibañez-Bernal S, Gómez-Dantés H. Los vectores del dengue en México: una revisión crítica. *Salud Publica México,* 1995; 37: 53-63