

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fiebre amarilla: actualización

Yellow Fever: Update

Juan Antonio García Álvarez, Yadira Ruiz Juan, Gema Floripes Baño Lazo, Alexis Columbié Singh

Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba

RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica sobre la fiebre amarilla, con el propósito de exponer una actualización de esta enfermedad que afecta a muchos países del mundo en la actualidad, siendo considerada como una enfermedad reemergente y que a pesar de estar demostrado que es curable y prevenible aún no se ha logrado una total erradicación de su transmisión, ni una concientización en la población, lo cual tiene un costo emocional, social y económico para los servicios de salud que implican su atención. Teniendo en cuenta de que Cuba como país colabora en más de 70 países en materia de salud, educación, cultura física y otros, se consideró necesario la actualización en el tema.

Palabras clave: fiebre amarilla; epidemiología; complicaciones; prevención

ABSTRACT

A literature review was carried out on yellow fever, with the purpose of exposing an update of this disease that affects many countries of the world today, being considered as a reemerging disease and despite being shown to be curable and still preventable with total eradication of transmission has not been achieved, nor an awareness in the population, which has an emotional, social and economic cost for the

health services that involve their attention. Taking into account that Cuba as a country collaborates in more than 70 countries in the areas of health, education, physical culture and others, it was considered necessary to update the issue.

Keywords: yellow fever; epidemiology; complications; prevention

INTRODUCCIÓN

La fiebre amarilla es más frecuente en adolescentes y adultos. Las manifestaciones están en dependencia de la forma clínica que presente el paciente.

Una vez contraído el virus y pasado el periodo de incubación de 3 a 7 días, la infección puede cursar en una o dos fases. La primera, aguda, suele presentar fiebre, mialgias con dolor de espalda intenso, cefaleas, escalofríos, pérdida de apetito y náuseas o vómitos. Posteriormente, la mayoría de los pacientes mejoran y los síntomas desaparecen en 3 ó 4 días.

Sin embargo, el 15 % de los pacientes entran a las 24 horas de la remisión inicial en una segunda fase, más tóxica. Vuelve la fiebre elevada y se ven afectados diferentes sistemas y órganos. El paciente se vuelve icterico rápidamente y se queja de dolor abdominal con vómitos. Puede haber hemorragias bucales, nasales, oculares o gástricas, con sangre en los vómitos o las heces. La función renal se deteriora. La mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica mueren en un plazo de 10 a 14 días, y los demás pueden recuperarse sin lesiones orgánicas importantes.

Esta enfermedad es transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* predominante en áreas tropicales y subtropicales (África, norte de Australia, Sudamérica, Centroamérica y México); aunque desde la primera década del s. XXI se reportan casos epidémicos en otras regiones.¹⁻³

Con esta revisión bibliográfica se pretende lograr mejorar y llegar a una completa concientización de la necesidad higiénico sanitaria en las diferentes poblaciones y ciudades para así poder controlar o eliminar este flagelo que ha costado tantas vidas humanas a través de la historia en diversas regiones del mundo.

DESARROLLO

La fiebre amarilla, o vómito negro (también llamada la *plaga americana*), es una enfermedad viral aguda e infecciosa causada por "el virus de la fiebre amarilla", que pertenece a la familia de los *Flaviviridae*, y del género *Flavivirusamaril*. Es una causa importante de enfermedad hemorrágica en muchos países de África y Sudamérica que origina 30.000 muertes cada año. Existe una vacuna efectiva pero no se conoce cura por lo que cuando personas no vacunadas la contraen solo se les puede proporcionar tratamiento sintomático. La palabra *amarillo* del nombre se refiere a los signos de ictericia que afectan a algunos pacientes.^{1,3-5}

Breve historia

La fiebre amarilla ha sido causa de epidemias devastadoras en el pasado. Probablemente fue transmitida por vez primera a los humanos por primates en África oriental o central. De allí se propagó a África occidental y en los siglos XVI o XVII saltó a América debido al tráfico de esclavos. Como la enfermedad era endémica en África, las poblaciones de ese continente habían desarrollado cierta inmunidad a ella y solo les provocaban síntomas similares a los de la gripe. Por el contrario, cuando la epidemia golpeaba a colonos europeos en África o en América la mayoría moría.

La primera epidemia confirmada de fiebre amarilla en América fue la de 1647 en Barbados. En el Caribe esta enfermedad tuvo consecuencias geopolíticas importantes ya que diezmó muchos ejércitos enviados desde Europa. Así, gran parte del triunfo de la Revolución Haitiana de 1802 se debió a que más de la mitad de las tropas francesas murió a causa de la enfermedad. Se produjeron también epidemias en otras regiones, como Norteamérica —(fue famosa la de Philadelphia en 1793) y Europa, por ejemplo Barcelona en 1821.) Casi siempre afectaban a zonas urbanas con alta densidad de población, debido al corto radio de acción del mosquito *Aedes*.

La transmisión de la fiebre amarilla fue un misterio para la ciencia durante siglos hasta que en 1881 el cubano Carlos Finlay descubrió el papel del mosquito *Aedes*. En 1901 la enfermedad fue erradicada de La Habana y en pocos años se volvió rara en el Caribe. Sin embargo, hoy día las poblaciones no-vacunadas en muchas naciones en desarrollo del África y Sudamérica continúan en gran riesgo. La Organización Mundial de la Salud estima que la fiebre amarilla afecta a unas 200.000 personas cada año y mata a 30.000 de ellas, en poblaciones no-vacunadas.⁶⁻¹⁰

Epidemiología

La fiebre amarilla solo ocurre actualmente en África, Sudamérica, Centroamérica y el Caribe. La mayoría de los brotes en Sudamérica ocurren entre personas que trabajan en las selvas tropicales lluviosas, convirtiéndose por ello, en esas localidades, en una enfermedad ocupacional.

Es transmitida por la picadura del mosquito *Aedes aegypti* y otros mosquitos de los géneros *Aedes*, *Haemagogus* y *Sabethes*, que se encuentran generalmente a menos de 1.300 metros sobre el nivel del mar, pero *Aedes* han sido hallados ocasionalmente hasta los 2.200 msnm, en las zonas tropicales de América y África. En la fiebre amarilla de transmisión urbana hay que recordar que *Aedes aegypti* abunda en zonas húmedas alrededor del agua estancada limpia, y sólo pica durante el día.

La enfermedad puede permanecer localmente desconocida en humanos por extensos períodos y súbitamente brotar en un modo epidémico. En Centroamérica y Trinidad, tales epidemias se han debido a la forma de la enfermedad (fiebre amarilla selvática), que permanece viva en la población de monos aulladores y es transmitida por el mosquito *Haemagogus*, el cual vive precisamente en el dosel forestal de las selvas lluviosas. El virus pasa a los humanos cuando las selvas altas son taladas. Los obreros forestales pueden entonces transmitir la enfermedad a otros, iniciando así una epidemia.¹¹⁻¹⁵

Formas clínicas. Principales síntomas y signos

El período de incubación se sitúa entre los 3 y los 7 días. La duración de la enfermedad en caso de curación es de una a dos semanas. Tras el período de incubación cabe distinguir dos formas clínicas: leve y grave o clásica.

- Forma leve. Es poco característica y sólo se sospecha en zonas endémicas y especialmente durante las epidemias. Comienza bruscamente con fiebre elevada, escalofríos y cefalea. Pueden existir, además, mialgias, náuseas, vómitos y albuminuria. Suele durar de 1 a 3 días y curar sin complicaciones.
- Forma grave o clásica. Tras un período inicial similar al anterior, en el que pueden existir además epistaxis y gingivorragia, se produce un descenso febril (remisión). A continuación reaparece la fiebre, se instaura ictericia (100 % de los casos) y puede aparecer insuficiencia hepática o renal con proteinuria (90 %) y agravamiento de la diátesis hemorrágica, con epistaxis abundantes, gingivorragia, punteado

hemorrágico en el paladar blando y hematemesis de sangre negra y coagulada (vómito negro) (20 % de casos). Un signo clínico clásico es la existencia de bradicardia relativa a pesar de la fiebre elevada (signo de Faget). Al inicio existe leucopenia con neutropenia. Los restantes parámetros bioquímicos traducen sólo la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático o renal) y deshidratación (alteraciones iónicas y del equilibrio acidobásico).^{16,17}

Los principales síntomas y signos están en dependencia de la forma clínica. Una vez contraído el virus y pasado el periodo de incubación, la infección puede cursar en una o dos fases. La primera, aguda, suele causar fiebre, mialgias con dolor de espalda intenso, cefaleas, escalofríos, pérdida de apetito y náuseas o vómitos. Posteriormente, la mayoría de los pacientes mejoran y los síntomas desaparecen en 3 ó 4 días.

El menor grupo de pacientes (15 %) a las 24 horas de la remisión inicial, se puede desencadenar una segunda fase, más tóxica. Vuelve la fiebre elevada y se ven afectados diferentes sistemas orgánicos. El paciente presenta íctero rápidamente y se queja de dolor abdominal con vómitos. Puede haber hemorragias orales, nasales, oculares o gástricas, con sangre en los vómitos o las heces. La función renal se deteriora. La mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica mueren en un plazo de 10 a 14 días, y los demás se recuperan sin lesiones orgánicas importantes.^{1,2,5,18,19}

Poblaciones en riesgo

Hay 47 países endémicos en África y América Latina con un total de 900 millones de habitantes en riesgo. En África hay 34 países en riesgo, con una población estimada de 508 millones de habitantes. El resto de la población en riesgo se encuentra en 13 países latinoamericanos, entre los que destacan por su mayor riesgo Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú.

Según las estimaciones de la OMS de principios de los años noventa, cada año habría en el mundo 200 000 casos de fiebre amarilla, 30 000 de ellos mortales, y el 90 % de ellos se producirían en África. En un análisis reciente de fuentes africanas de datos que se publicará este año, las estimaciones fueron similares, pero con una carga ligeramente menor de 130 000 casos y 44 000 muertes en África para el año 2013. Sin vacunación, dicha carga sería mucho mayor.

En países libres de fiebre amarilla se produce un pequeño número de casos importados. Aunque nunca se han notificado casos en Asia, la región es una zona de riesgo porque existen las condiciones necesarias

para la transmisión. En los últimos siglos (XVII a XIX), se registraron brotes de fiebre amarilla en América del Norte (Nueva York, Filadelfia, Charleston, Nueva Orleans) y Europa (Irlanda, Inglaterra, Francia, Italia, España y Portugal).^{1,2,12,13}

Transmisión

El virus de la fiebre amarilla es un arbovirus del género *Flavivirus* y su vector principal son los mosquitos, que transmiten el virus de un huésped a otro, principalmente entre los monos, pero también del mono al hombre y de una persona a otra.

Hay varias especies diferentes de mosquitos *Aedes* y *Haemogogus* que transmiten el virus. Los mosquitos se crían cerca de las casas (domésticos), en el bosque (salvajes) o en ambos hábitats (semidomésticos). Hay tres tipos de ciclos de transmisión:

- *Fiebre amarilla selvática*: En las selvas tropicales lluviosas la fiebre amarilla afecta a los monos, que son infectados por los mosquitos salvajes. A su vez, los monos transmiten el virus a otros mosquitos que se alimentan de su sangre, y los mosquitos infectados pueden picar a las personas que entren en la selva, produciendo casos ocasionales de fiebre amarilla. La mayoría de estas infecciones afectan a hombres jóvenes que trabajan en la selva (por ejemplo, leñadores).
- *Fiebre amarilla intermedia*: En las zonas húmedas o semihúmedas de África se producen epidemias a pequeña escala. Los mosquitos semidomésticos (que se crían en la selva y cerca de las casas) infectan tanto a los monos como al hombre. El aumento de los contactos entre las personas y los mosquitos infectados conducen a la transmisión. Puede haber casos simultáneamente en muchos pueblos distintos de una zona. Este es el tipo de brote más frecuente en África, y puede convertirse en una epidemia más grave si la infección es llevada hacia una zona poblada donde haya mosquitos domésticos y personas no vacunadas.
- *Fiebre amarilla urbana*: Cuando las personas infectadas introducen el virus en zonas con gran densidad de población y un gran número de mosquitos *Aedes* y de personas no inmunes se producen grandes epidemias. Los mosquitos infectados transmiten el virus de una persona a otra.²⁰⁻²⁸

Diagnóstico

El diagnóstico de la fiebre amarilla es difícil, sobre todo en las fases tempranas. Puede confundirse con el paludismo grave, el dengue

hemorrágico, la leptospirosis, la hepatitis viral (especialmente las formas fulminantes de hepatitis B y D), otras fiebres hemorrágicas (la fiebre hemorrágica boliviana, argentina y venezolana y otros flavivirus como el virus del Oeste del Nilo, el virus Zika) y otras enfermedades. Los análisis de sangre permiten detectar anticuerpos específicos frente al virus. También se utilizan otras técnicas para identificar el virus en las muestras de sangre o en el tejido hepático obtenido en la autopsia. Estas pruebas requieren personal de laboratorio con gran capacitación, y materiales y equipos especializados.^{16,17,29,30}

Tratamiento

No existe tratamiento eficaz para la fiebre amarilla, justificando la importancia de la vacunación. En los casos graves está indicado el tratamiento sintomático y de soporte, particularmente la rehidratación y el control de posible hipotensión. La mortalidad global es del 5% en poblaciones indígenas de regiones endémicas, aunque en los casos graves, en epidemias o entre poblaciones no indígenas, hasta el 50% de los pacientes pueden fallecer. Ciertos casos resultan en insuficiencia renal aguda por lo que la diálisis es importante para el tratamiento renal.^{1,2,5,31}

Pronóstico

Reportes históricos han mostrado la tasa de mortalidad entre 1 de 17 (5.8 %) y 1 de 3 (33 %). Las notas informativas de la OMS para la fiebre amarilla, cita que 15 % de los pacientes entrarán en una «fase tóxica» y que la mitad de ellos morirán entre 10 a 14 días, y la otra mitad se recuperaría.^{1,2,31,32}

Profilaxis

En 1937, Max Theiler, trabajando para la Fundación Rockefeller, desarrolló una vacuna para la fiebre amarilla, la cual efectivamente protege a aquellas personas que viajan a áreas afectadas, manteniendo a su vez un medio de control de la enfermedad.

La profilaxis se realiza mediante el uso de una vacuna que es eficaz desde los 10 días hasta diez años después de colocada y por medio de medidas de control que se basan en el aislamiento de los enfermos para evitar en lo posible que sean picados de nuevo por los mosquitos vectores, así como en la desinsectación, el control de mosquitos y el empleo de medios que eviten las picaduras (ropa protectora, repelentes, redes), aunque estas últimas no siempre son eficaces en el control del mosquito. El mejor método de control es la vacunación de la población receptiva (habitantes de zonas endémicas y viajeros a éstas).³³⁻³⁵

Vacunación

La vacunación es la medida más importante para prevenir la fiebre amarilla. Para prevenir las epidemias en zonas de alto riesgo con baja cobertura vacunal es fundamental que los brotes se identifiquen y controlen rápidamente mediante la inmunización. Para prevenir los brotes en las regiones afectadas, la cobertura vacunal debe ser como mínimo de un 60 % a 80 % de la población en riesgo. Al menos 14 países endémicos que se beneficiaron recientemente de una campaña masiva de vacuna en África tienen en la actualidad este nivel de cobertura.

La vacunación preventiva puede realizarse mediante la inmunización sistemática en la infancia o campañas masivas únicas con el fin de aumentar la cobertura vacunal en los países en riesgo, y también mediante la vacunación de quienes viajen a zonas donde la enfermedad es endémica. La OMS y el UNICEF recomiendan vivamente la vacunación sistemática de los niños en las zonas de riesgo. Más de 95 millones de personas habían sido vacunados, principalmente en países de África occidental.

La vacuna contra la fiebre amarilla es segura y asequible, y proporciona una inmunidad efectiva contra la enfermedad al 80-100 % de los vacunados al cabo de 10 días, y una inmunidad del 99 % al cabo de 30 días. Una sola dosis es suficiente para conferir inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de dosis de recuerdo. Los efectos colaterales graves son extremadamente raros.

El riesgo de muerte por fiebre amarilla es muy superior a los riesgos relacionados con la vacunación.³⁶⁻³⁸

Control de los mosquitos

En algunas situaciones, el control de los mosquitos es fundamental hasta que la vacunación haga efecto. El riesgo de transmisión de la fiebre amarilla en zonas urbanas puede reducirse eliminando los potenciales criaderos de mosquitos y aplicando insecticidas al agua donde se desarrollan en sus estadios más tempranos. Combinada con las campañas de vacunación de emergencia, la fumigación con insecticidas para matar los mosquitos adultos puede reducir o detener la transmisión de la fiebre amarilla, "ganando tiempo" para que las poblaciones vacunadas adquieran la inmunidad.³⁹⁻⁴⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cruz M. Tratado de pediatría. Patología tropical. V.1. 7ªed. La Habana: Ecimed; 2006.
2. Halstead SB. Fiebre Amarilla. Kliegman R, Stanton BF, Geme J, Schor NF, Behrman RE. En: Nelson. Tratado de Pediatría. 19ed. t.1. Madrid: Elsevier; 2013. p. 1202 -1203.
3. Miller JC. The Wages of Blackness: African American Workers and the Meanings of Race during Philadelphia's 1793 Yellow Fever Epidemic. The Pennsylvania Magazine of History and Biography [internet]. 2005 Apr. [citado 20 mar 2015]; 129(2):163-194. Disponible en: <http://www.jstor.org/stable/pdf/20093783.pdf?acceptTC=true> El año es 1973
4. Valdés Martín S, Gómez Vasallo A. Temas de pediatría. Enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes. La Habana: Ecimed; 2009.
5. Mark H, Beers MD. En: el manual merk de diagnostico y tratamiento. 11ed. Madrid: Elsevier; 2007.p. 1782-1783.
6. Finlay CJ. El mosquito hipotéticamente considerado como agente transmisor de la fiebre amarilla. Rev Cubana Salud Pub [internet]. 2011 [citado 5 May 2015]; 37 (supl): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v37s5/spu04511.pdf>
7. Gaspar García D. La epidemia de fiebre amarilla que asoló Barcelona en 1821, a través del contenido del manuscrito 156 de la Biblioteca Universitaria de Barcelona. Gimbernat [internet]. 1992[citado 22 Jul 2013]; (18): 65-72. Disponible en: <http://www.raco.cat/index.php/Gimbernat/article/download/44554/54180>
8. García-Cubillanade La Cruz JM. La Salud y la enfermedad en el Real Hospital de la Armada del Arsenal de la Carraca (1756-1821). Sanid Mil. 2015; 71(3):158-178. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5208260>
9. McNeill J. Yellow Jack and Geopolitics: Environment, Epidemics, and the Struggles for Empire in the American Tropics, 1650-1825. OAH Magazine of History. 2004; 18(3): 9-13.
10. Monath TP, Vasconcelos P. Yellow fever: an update. Lancet Infect Dis. 2001 Aug; 1(1):11-20.
11. Bollet AJ. Plagues and Poxes: The Impact of Human History on Epidemic Disease. N Engl J Med. 2005; 352:1055-1056.
12. Free Online Dictionary [internet] [citado 10 Mar 2016]. Contagious diseases. Disponible en: <http://www.thefreedictionary.com/contagious+disease>
13. Wamala JF, Malimbo M, Okot CL, Atai-Omoruto AD, Tenywa E, Miller JR,. Epidemiological and laboratory characterization of a yellow fever

- outbreak in northern E Uganda. January 2011. *Int J Infect Dis.* 2012 Jul; 16(7):e536-42.
14. WHO. Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases. Ginebra: WHO. [Actualizado 07 Ene 2000; citado 11 Jun 2007]. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/surveillance/WHO_Report_Infectious_Diseases.pdf?ua=1
 15. WHO. Yellow fever fact sheet. Ginebra: WHO; 2013
 16. Alero N. A propósito de la fiebre amarilla en Venezuela. *Invest Clín* [internet]. 2003 dic [citado 18 Sept 2007]; 44(4): 269-271. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332003000400001
 17. Gould EA, Lamballerie X, Zanotto PM, Holmes EC. Origins, evolution, coadaptations with in the genus Flavivirus. *Advances Virus Res.* 2003; 59:277–314.
 18. Rachas A, Nakouné E, Bouscaillou J, Paireau J, Selekon B, Senekian D, et al. Timeliness of yellow fever surveillance. *Central African republic. Emergen Infec Dis.* Jun. 2014; 20(6):1004-8
 19. Soghaier MA, Hagar A, Abbas MA, Elmangory MM, Eltahir KM, Sall AA. Yellow Fever outbreak in Darfur, Sudan in October 2012; the initial out break investigation report. *J Infect Pub Health.* 2013 Oct; 6(5):370-6.
 20. Agampodi SB, Wickramage K. Is there a risk of yellow fever transmission in south assian countries hypoendemic dengue. *Biomed Res Int.* 2013; 2013:905043.
 21. Bundschuh M, Groneberg DA, Klingelhofer D, Gerber A. Yellow fever disease: density equalizing mapping and gender analysis of international research output. *Parasit Vectors.* 2013;6:331.
 22. Free Online Dictionary [Internet] [citado 10 Mar 2016]. Contagious diseases. Disponible en: <http://www.thefreedictionary.com/contagious+disease>
 23. Gubler J. Dengue/dengue haemorrhagic fever: history and current status. *Novartis Found Symp.* 2006; 277:3-16.
 24. Lage RJ, Herrera Graña T, Johnson S, Zulueta Torres Z. Aspectos actualizados sobre dengue. *Rev Inf Cient* [Internet]. 2015 [citado 20 Feb 2016]; 90(2): [aprox.17p]. Disponible en: <http://revista.gtm.sld.cu/index.php/ric/article/view/735/728>
 25. McNeill JR. Mosquito Empires: Ecology and War in the Greater Caribbean, 1620–1914. *New Approaches to the Americas.* Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
 26. Shuman E. Global climatechange and infectious disease. *The New Eng J Med.* 2010; 362:1061-1063.
 27. Thompson RCA, Lymbery AJ, Smith A. Parasites, emerging disease and wild life conservation. *International Journal for Parasitology.* 15 August 2010; 40(10):1163–1170

28. World Health Organization. Dengue and severe dengue [internet]. 2015 May [citado 13 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/>
29. Huang YJS, Nuckols JT, Horne KM, Vanlandingham D, Lobigs M, Higgs S. Mutagenesis analysis of T380R mutation in the envelope protein of yellow fever virus. *Virology J.* 2014; 11:60
30. Méndez MC, Domingo C, Tenorio A, Pardo LC, Rey GJ, Méndez JA. Development of a reverse transcription polymerase chain reaction method for yellow fever virus detection. *Biomédica* 2013; 33(Supl.1):190. Disponible en <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1452>
31. Colectivo de autores. *Pediatría diagnóstico y tratamiento*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016.
32. Segura AM, Cardona D, Garzón MO. Tendencias de la mortalidad por fiebre amarilla, Colombia, 1998 -2009. *Rev Biom [Internet]*. 2013; 33(supl 1): 42-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.698>
33. Bagonza J, Rutebemberwa E, Mugaga M, Tumuhamy N, Makumbi I. Yellow fever vaccination coverage following massive emergency immunization campaign rural Uganda, May 2011: a community cluster survey. *BMC Public Health.* 2013 Mar 7; 13:202.
34. Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg.* 2013 Sep.; 89(3):434-44.
35. Liang H, Lee M, Jin X. Guiding dengue vaccine development using knowledge gained from the success of the yellow fever vaccine. *Cell Moll Immunol.* 2016; 13: 36-46.
36. Martins RM, Maia Mde L, Farias RH, Camacho LA, Freire MS, Galler R, et al. 17DD yellow fever vaccine A double blind, randomized clinical trial of immunogenicity and safety on a dose-response study. *Hum Vaccin Immunother.* 2013 Apr; 9(4):879-88.
37. SprThomas RE, Lorenzetti D, Lagins W, Jackson D, Williamson T. Active and passive surveillance of yellow fever vaccine 17D or 17DD-associated serious adverse events: Systematic review. *Vaccine.* 2011 Jun 20; 29(28):4544-55.
38. Thomas RE, Lorenzetti DL, Spragins W. Mortality and morbidity among military personnel and civilians during the 1930s and world war II from transmission of hepatitis during yellow fever vaccination. *Am J Pub Health.* 2013 Mar; 103(3): e16–e29.
39. Hernández Contreras N, Noguero Oliva J, Cantelar de Francisco N, Sánchez Valdés L, Hernández Álvarez H, Cabrera Cantelar N. Impacto de una intervención educativa en trabajadores de la campaña antivectorial. *Rev Cubana Med Trop [Internet]*. 2012 Sep [citado 17 Nov 2014]; 64(3): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v64n3/mtr10312.pdf>

40. Montada Dorta D, Diéguez Fernández L, Llambias Peláez J J, Bofill Feliciano L M, Codina García A, Estévez Menéndez S. Tratamiento con K-Othrine WG250 (deltametrina) en un área con alta infestación de *Aedes aegypti*. Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2012 Sep [citado 17 Nov 2014]; 64(3): [aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mtr/v64n3/mtr13312.pdf>
41. Ngoagouni et al. Entomological profile of yellow fever epidemics in the Central African Republic, 2006 –2010 Parasites & Vectors 2012, 5:175. Disponible en: <http://www.parasitesandvectors.com/content/5/1/175>
42. Pugachev KV, Guirakhoo F, Monath TP. New developments in flavivirus vaccines with special attention to yellow fever. Curr Opin Infect Dis. 2005 Oct; 18(5):387-94.
43. Robles García MB. Ellos también viajan. Rev Pediatric Aten Primaria. 2013; 15:81e 17-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322013000100013>
44. Tomé HW, Pascini TV, Dângelo RAC, Guedes RNC, Martins GF. Survival and swimming behavior of insecticide-exposed larvae and pupae of the Yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. Parasites & Vectors. 2014; 7:195.

Recibido: 6 de abril de 2016

Aprobado: 13 de julio de 2016

Dr. Juan Antonio García Álvarez. Máster en Atención Integral al Niño y en Ciencias de la Educación. Especialista de II Grado en Pediatría. Profesor Consultante. Universidad de Ciencias Médicas. Guantánamo. Cuba. **Email:** juangarcia@infomed.sld.cu