

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fiebre amarilla: vale la pena una revisión en el contexto epidemiológico actual

Yellow Fever: It worth a review in the current epidemiological context

Miguel Ángel Serra Valdés¹

¹ Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas, La Habana, La Habana, Cuba

Cómo citar este artículo:

Resumen

Las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes constituyen un reto de este siglo para todas las naciones. La República de Angola, con la que mantenemos estrechos lazos de amistad y colaboración, se encuentra inmersa en una franca epidemia por fiebre amarilla. Tenemos en común el vector trasmisor. El objetivo de la presente revisión es la actualización del personal médico y el que está en formación, tanto en pregrado como posgrado, así como alertar sobre el peligro que representa la fiebre amarilla, una de las enfermedades infecciosas más antiguas reconocidas, tanto en el viejo como en el nuevo mundo. Se realizó una revisión actualizada de su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, epidemiología, diagnóstico, tratamiento y prevención. La vigilancia epidemiológica en el contexto internacional actual se hace necesaria en todo momento y en todo lugar del país. Si existe retraso diagnóstico contribuirá sustancialmente a la posibilidad de su introducción en el territorio y de un brote epidémico.

Palabras clave: fiebre amarilla, epidemiología, control de enfermedades transmisibles

Abstract

Infectious emergent and re-emergent diseases constitute a challenge in this century for all nations. The Republic of Angola, with which we have a close relation of friendship and collaboration, is immersed in a clear epidemic of yellow fever. We have in common the transmitting vector. The objective of the present review is to update of the medical personnel and those in training, in undergraduate and postgraduate stages so as to alert about the danger yellow fever represents which is one of the oldest infectious diseases identified in the old and new worlds. An updated review was realized about its ethio- pathogenic, clinical manifestations, epidemiology, diagnosis, treatment and prevention. Epidemiological vigilance in the international present context is necessary at all moments and in all places of the country. If there is a delay in the diagnosis, it shall contribute substantially to the possibility of its introduction in the territory and an epidemiologic outbreak.

Key words: yellow fever, epidemiology, communicable disease control

Aprobado: 2016-12-20 09:20:39

Correspondencia: Miguel Ángel Serra Valdés. Hospital General Docente Enrique Cabrera. Universidad de Ciencias Médicas. La Habana. maserra@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Vale la pena una revisión sobre la fiebre amarilla, entidad que pertenece al grupo de las enfermedades virales hemorrágicas, o también llamadas fiebres hemorrágicas virales, en momentos en que la República de Angola, con la que mantenemos estrechos lazos de amistad y colaboración, se encuentra inmersa en una franca epidemia por fiebre amarilla. No solo está afectada y seriamente comprometida la capital, sino otras ciudades de varias provincias del país. ¿Qué otra cosa tenemos en común? Tenemos en común el vector trasmisor que es el *Aedes aegypti*, el mismo que transmite el dengue, chicungunya y zika. La OMS y el propio Ministerio de Salud Angolano alertan de la magnitud de la situación que puede traspasar fronteras hacia otros continentes, transmitido por los viajeros y se inició una vacunación masiva de la población en riesgo.^{1,2}

En sentido general la enfermedad se caracteriza por fiebre elevada e ictericia, de donde toma su nombre, hemorragias, afectación de la función hepática y renal y un estado tóxico grave que, si no se diagnostica a tiempo, tiene una mortalidad entre un 20 y 50 %. Se desconoce la incidencia exacta anual en los países afectados, que se encuentran en África y Sudamérica; pero la OMS estima unos 200 000 casos anuales, de los cuales fallecen unos 30 000. Esto debido a que son diagnosticados muchos casos como paludismo, de forma errónea. Producida por un arbovirus (virus que se transmite por los artrópodos), familia de los togavirus, y del género de los *flavivirus*. Los arbovirus se multiplican no solo en el hombre, sino en diversos animales y en el mosquito y garrapatas. La enfermedad constituye un riesgo para más de 500 millones de habitantes de dichas regiones y para los viajeros que lo hacen a los países afectados.³

En estos momentos en que nuestro país confronta una situación epidemiológica algo complicada por tener dengue, chicungunya y casos importados de zika, el enfrentar una intensa tarea de lucha antivectorial en todas las provincias y una situación algo desfavorable en la higiene comunal, vale la pena alertar a los profesionales del sector, a las autoridades sanitarias, a los epidemiólogos y las autoridades del gobierno por la posible introducción de fiebre amarilla en nuestro territorio. Así lo hicimos en el plano personal con la fiebre por virus zika en el mes de enero del presente año.⁴ La breve

duración del período de incubación de la fiebre amarilla (intervalo: 3-14 días, habitualmente 3-6 días) propicia la aparición de casos importados si no se tiene presente y si no se realiza la pesquisa en países donde no existe la enfermedad como el nuestro.

El objetivo de la presente revisión, algo apretada por lo extenso del tema, pero conveniente, es la actualización del personal médico y el que está en formación, tanto en pregrado como posgrado.

DESARROLLO

Historia

La fiebre amarilla es una de las enfermedades infecciosas más antiguas reconocidas, tanto en el viejo mundo (África), como en el nuevo mundo (las Américas). Registrada en la literatura europea (1508) a partir del proceso de colonización de estos continentes por diferentes potencias de la época, sobre todo España, Portugal e Inglaterra. Pero la descripción más temprana de la enfermedad documentada se encuentra en el Popol-Vuh,¹ libro sagrado de los mayas, donde se relata la epidemia de una enfermedad llamada Xekik (vómito de sangre) ocurrida entre los años 1480-1485, doce años antes de la llegada de los españoles a América, entre los aborígenes caribes se conocía con el nombre de poulicantina. Esto echa por tierra la teoría de que fue traída a las Américas por los negros esclavos desde Guinea.^{5,6} La primera epidemia de fiebre amarilla sufrida por los europeos ocurrió en la Española (Santo Domingo), en el año 1494; le enfermedad se propagó hasta la propia población indígena y continuó su acción mortífera hasta el año 1496 (llamada "modorra pestilencial").⁶ En Cuba ocurrieron numerosas epidemias y muertes en los siglos XVII, XVIII, XIX.⁶

Fue denominada inicialmente como fiebre biliosa, vómito negro, *thyfus* amarillo, peste biliosa, fiebre de la jungla. Se debe a Carlos J. Finlay en 1881, en Cuba, el descubrimiento de su transmisión por el mosquito *Aedes aegypti*. Veinte años después, una comisión norteamericana confirmó el descubrimiento de Finlay y que se trataba de un virus filtrable aislable en la sangre de los enfermos los tres primeros días de la enfermedad. En el 1908 fue el último reporte de la enfermedad en Cuba (283 casos sin fallecimientos), gracias a intensos trabajos de saneamiento ambiental entre 1902 y 1908.⁶ Entre 1927 y 1930 se hicieron

experimentos inoculándolo a animales y ya en 1932 Haagen y Theiler logran el cultivo estable del virus. Esto hizo posible que Sawyer, Khitchen y Lloyd emplearan el virus atenuado como método eficaz de inmunización, comenzando así la vacunoterapia de la enfermedad.^{5,6}

La fiebre amarilla forma parte actualmente de la clasificación de las llamadas fiebres hemorrágicas virales

Etiología y patogenia

El virus de la fiebre amarilla pertenece al grupo de los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos), familia de los togavirus, y del género de los *flavivirus*. Virus RNA mono catenario encapsulado, cuyo material genético codifica un total de 10 proteínas, 3 estructurales y 7 no estructurales. La envoltura proteica (la proteína E) juega un papel importante en el tropismo celular, la virulencia y la inmunidad. La proteína M es esencial para la maduración de

proteínas virales inmaduras a formas infecciosas y la proteína C ayuda a construir las nucleocápsides. Aunque existen diferencias antigénicas entre algunas cepas, no se ha podido establecer tipos serológicos diferentes. Es sensible al calor por encima de 60 grados centígrados y resiste la putrefacción de animales muertos y humanos. En el suero de animales y del hombre infectado permanecen anticuerpos neutralizantes por muchos años. Quizás de por vida. Se multiplica en monos, cobayos, ratones y en el mosquito.^{3,5,7-9}

Una vez que penetra el virus por la piel va a los ganglios linfáticos regionales. Allí se multiplica y pasa a la circulación sanguínea concentrándose en órganos como el hígado, riñones, bazo, médula ósea, corazón. Se produce necrosis de las células de los órganos invadidos, sobre todo el hígado. En el riñón produce nefrosis hemoglobinúrica fundamentalmente. En el corazón focos de miocarditis y pericarditis.^{3,5,7-9}

Cuadro 1: Clasificación y algunos aspectos de las fiebres hemorrágicas virales.

Enfermedad	Periodo de incubación, días	Cociente casos/ infecciones	Mortalidad (%)	Límites geográficos
Fiebre de Lassa	5-16	Quizá son frecuentes las infecciones leves	15	África occidental
HF de Sudamérica	7-14	La mayor parte de las infecciones (más de 50%) provoca la enfermedad	15-30	Zonas rurales escogidas de Bolivia, Argentina, Venezuela y Brasil
Fiebre del valle del Rift	2-5	Alrededor de 1:100*	Aproximadamente 50	África subsahariana, Egipto, Madagascar
HF de Crimea-Congo	3-12	>1:5	15-30	África, Oriente Medio, Turquía, Balcanes, zona sur de la antigua Unión Soviética, China occidental
HF con síndrome renal	9-35	>1:1.25, con Hantaan; 1:20, con Puumala	5-15 con Hantaan; <1 con Puumala	En todo el mundo, dependiendo del roedor reservorio
Síndrome pulmonar por hantavirus	Aproximadamente 7-28	Muy alto	40-50	Continente americano
HF por el virus de Marburgo y del Ebola	3-16	Alto	25-90	África subsahariana
Fiebre amarilla	3-6	1:2-1:20	20	África, Sudamérica
HF del dengue/síndrome de choque del dengue	2-7	1:10 000 sin inmunidad; 1:100 con inmunidad heteróloga	Menos de uno con medidas de soporte	Zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo
Bosque de Kyasanur/ HF de Omsk	3-8	Variable	0.5-10	Estado de Mysore, India/ Siberia occidental

La enfermedad afecta personas de todas las edades, sexo y razas y la severidad de la misma está relacionada, como en otras enfermedades infecciosas, con la inmunidad de base, protección cruzada de otros flavivirus, inmunidad natural, vacunaciones, exposición al contagio y por comorbilidades asociadas que producen depresión del sistema inmune y afectación hepática, renal y cardíaca.^{3,5,7-9}

El virus de la fiebre amarilla existe en la naturaleza en dos ciclos de transmisión: uno selvático en el que interviene el mosquito *Haemagogus* y primates no humanos y otro urbano en el que interviene el hombre y el mosquito *Aedes aegypti*. La forma selvática se limita a África y a Sudamérica donde se reportan anualmente cientos de casos, principalmente en

adultos jóvenes expuestos por su ocupación en regiones selváticas. En América, en Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Venezuela, Perú, Guayanas y en África desde el Sahara, Angola, Congo, Tanzania, Kenya, Guinea, Benin, Burkina Faso, Camerún, Ghana, Guinea, Liberia, Malí, República Centroafricana, Senegal, Sierra Leona y Togo. Ambos continentes entre los paralelos de latitud 12 norte hasta el paralelo de la latitud 12 sur. (Figura 1). La fiebre amarilla urbana ya hacía unos 50 años no se reportaba en las ciudades de las Américas y en las capitales africanas. Los seres humanos son pues los huéspedes amplificadores del ciclo urbano. Los reservorios se consideran el mosquito, el hombre, los monos y es posible otros vertebrados. El hombre también hace las veces de huésped intermedio.^{3,5,7-10}

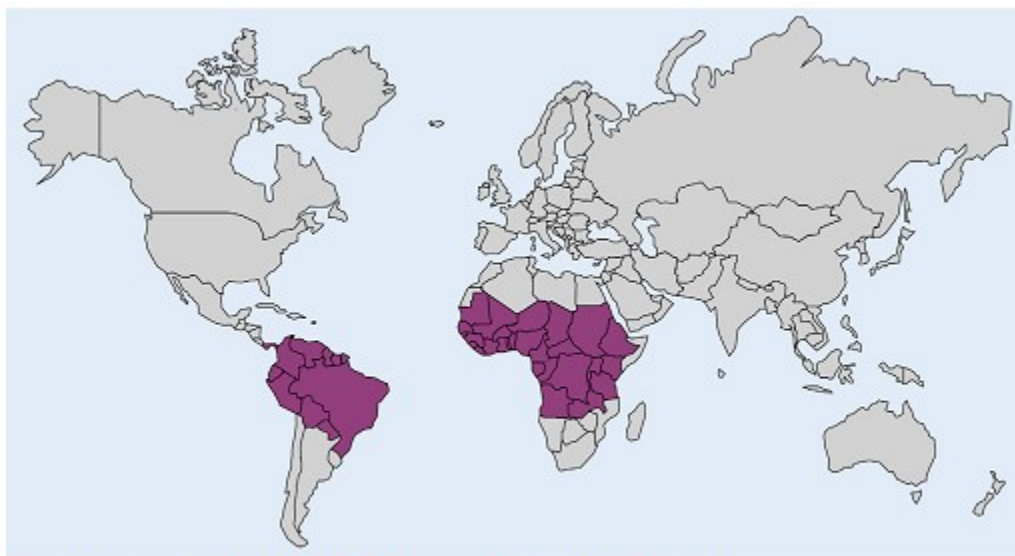


Figura 1. Mapa que muestra países afectados por fiebre amarilla endémica.

El período de incubación promedio es entre tres y seis días. La transmisibilidad se produce desde poco antes de aparecer la fiebre hasta cinco días después de aparecer la misma. El período de incubación extrínseco en el mosquito es de 9 a 12 días. Esto tiene gran importancia a considerar en los viajeros.

Manifestaciones clínicas

Un número de casos de fiebre amarilla cursan de forma asintomática. En los casos sintomáticos la enfermedad varía desde un síndrome febril inespecífico a una enfermedad muy grave.

Tras el período de incubación mencionado (3-6 días), el inicio suele ser brusco, con fiebre (39-40 °C), escalofríos, mal estado general, cefalea, mialgias y náuseas. El paciente presenta debilidad general, congestión facial y conjuntival y bradicardia relativa con respecto al grado de fiebre (se conoce en la semiología como signo de Faget). Esta forma leve es poco característica y solo se puede sospechar en zonas endémicas, y especialmente durante las epidemias. Tiende a ser confundida con el inicio de paludismo. Suele durar 3-4 días y curar sin complicaciones en muchos casos. La analítica de laboratorio puede mostrar leucopenia y neutropenia relativa. Este período de infección puede seguirse de uno de remisión, con desaparición de signos y síntomas durante 24 h. Un 15 %-25 % de los pacientes

pueden desarrollar entonces la forma grave o clásica de la fiebre amarilla (período de intoxicación o estado tóxico grave).^{3,5,7-10}

Estado tóxico grave: reaparece la fiebre, los vómitos y el dolor abdominal. La ictericia suele presentarse en casi la totalidad de los casos 48-72 horas después del inicio del cuadro febril, con aumento precoz de enzimas hepáticas (más elevada la AST que la ALT, ambas con valor pronóstico desfavorable si los niveles son muy elevados) e hiperbilirrubinemia. Puede aparecer insuficiencia hepática y renal con proteinuria y elevación de los azoados y hemorragias: epistaxis, gingivorragia, punteado hemorrágico en el paladar blando y hematemesis de sangre negra y coagulada (20 % de los casos). La analítica de laboratorio traduce la existencia de fallo orgánico único o múltiple (generalmente hepático y renal), alteraciones graves de la coagulación y deshidratación o contracción de volumen con alteraciones electrolíticas y acidosis metabólica. En este período la mortalidad es elevada.^{3,5,7-10}

Diagnóstico

Como en toda enfermedad infecciosa, en el diagnóstico son indispensables tres elementos: antecedentes de tipo epidemiológico, manifestaciones clínicas sugestivas y exámenes complementarios de laboratorio específicos. En

zonas endémicas suele considerarse a partir de los datos clínicos en un paciente no vacunado.

Las técnicas de laboratorio para confirmar el diagnóstico suelen estar disponibles solo en laboratorios especializados. La detección del virus por RT-PCR en muestras de sangre o suero es más sensible que el cultivo y, probablemente, el método diagnóstico de elección durante la fase pre icterica. También pueden utilizarse muestras de tejidos y otras técnicas como detección de antígeno por ELISA o inmunohistoquímica. El diagnóstico serológico se realiza por detección de IgM, generalmente por ELISA, aunque también puede usarse inhibición de la hemaglutinación y seroneutralización. La detección de IgM en fase aguda o convaleciente temprana constituye un diagnóstico de sospecha, que puede confirmarse si se observa un aumento de título de anticuerpos en muestras pareadas. Los anticuerpos IgM aparecen durante la primera semana de la enfermedad y perduran meses. Los anticuerpos neutralizantes duran años y confieren protección frente a la reinfección. Puede haber reacciones cruzadas con otros *Flavivirus* (dengue, virus del Nilo occidental).^{3,5,7-10}

El diagnóstico diferencial debe establecerse con el paludismo, leptospirosis, fiebre recurrente por garrapatas y hepatitis víricas, donde el íctero está presente. Entre las fiebres hemorrágicas virales, como posibles alternativas diagnósticas, debe tenerse en cuenta el dengue hemorrágico y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo. Otras fiebres hemorrágicas víricas no suelen acompañarse de ictericia.^{1,3,5,7-10}

Pronóstico

La recuperación es lenta; pero completa en los que sobreviven. La mortalidad global es del 5 % en poblaciones de regiones endémicas. En los casos graves (insuficiencia hepática o renal) puede fallecer hasta el 20 %-50 % de los pacientes, habitualmente a los 7-10 días del inicio de la enfermedad.^{5,7-10}

Tratamiento y prevención

Solo se dispone de tratamiento sintomático y de soporte en los casos graves. La vacuna de la fiebre amarilla (cepa YF 17D) se elabora a partir de virus vivos atenuados. Se emplea desde hace más de 80 años. Su eficacia es del 95 % y la inmunidad dura probablemente toda la vida, aunque se recomienda oficialmente (OMS)

vacunar cada 10 años. Al cabo de 7-10 días desde la vacunación existen ya anticuerpos neutralizantes. La vacuna se administra para proteger a los viajeros que visitan áreas endémicas y para prevenir la diseminación internacional de la enfermedad, al reducir el riesgo de importación de la misma por viajeros no vacunados e infectados.^{5,7-12}

Menos del 25 % de los vacunados presenta síntomas menores, como cefalea o mialgias, de 5 a 10 días tras la vacunación. Los efectos secundarios graves son muy infrecuentes; remeda una fiebre amarilla natural, ocurre en 4 casos por cada 1 000 000 de vacunados, es 10 veces más frecuente si la edad supera los 60 años y puede llegar a ser grave e incluso mortal. Puede ocurrir una reacción vacunal neurológica y corresponde a una meningoencefalitis por invasión directa del SNC por el virus de la vacuna o a una reacción auto inmunitaria y se presenta en 8 casos por 1 000 000 de vacunados (también es 10 veces más frecuente si la edad supera los 60 años) y suele recuperarse sin secuelas. Las contraindicaciones de la vacuna incluyen alergia a las proteínas del huevo o a la gelatina, edad inferior a 6 meses e inmunodepresión grave (infección por HIV, neoplasias malignas, inmunodeficiencias primarias). El embarazo es también una contraindicación habitual, excepto en situaciones epidémicas graves.^{5,7-12}

Las medidas de control se basan fundamentalmente en el control de mosquitos, saneamiento ambiental y el empleo de medios que eviten las picaduras (ropa protectora, repelentes, redes mosquiteras). El mejor método de control es la vacunación de la población susceptible. En general los países en vías de desarrollo confrontan serios problemas para el cumplimiento de estas medidas.¹³

Otras consideraciones

Finalmente debemos tener en cuenta que “*La epidemiología es una ciencia eminentemente transdisciplinaria, en cuyo cuerpo de conocimientos se han incorporado métodos y procedimientos de otras ciencias tales como la Estadística, las Ciencias Sociales y de la Conducta y las Ciencias Médicas. Cuenta con un razonamiento causal y es considerada la ciencia básica de la salud pública, ya que aporta las bases científicas que orientan la toma de decisión vinculada al manejo de los problemas de salud*” del artículo del Profesor Bermejo,¹⁴ porque la epidemiología es más que fundamental en las

enfermedades infecciosas. Se hace necesario comprender y trabajar más en las determinantes de las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes.¹⁵

A través de la historia de la Salud Pública en los años de Revolución, se ha hecho ciencia de una manera eficaz y eficiente en tópicos tan sensibles como la salud colectiva en condiciones de agobio económico que ha constituido un verdadero reto para lograr encontrar soluciones a través de la conducción del trabajo en equipo en el enfrentamiento de situaciones complejas y trascendentales desde el punto de vista sanitario o social.¹⁴

Un estudio realizado concluye que existen dificultades en el enfrentamiento a las enfermedades infecciosas y brotes epidémicos en más del 50 % de los profesionales encuestados en la Atención Primaria de Salud. La estrategia de capacitación empleada resultó ser eficaz en lograr conocimientos más sólidos sobre el tema en estos profesionales una vez concluida la misma.¹⁶

CONCLUSIONES

El conocimiento sobre la fiebre amarilla, sobre todo desde el punto de vista clínico-epidemiológico es fundamental en estos momentos para todos los profesionales de la salud y el personal en formación académica. La vigilancia epidemiológica en el contexto internacional actual se hace necesaria, imprescindible en todo momento y en todo lugar del país. Si existe retraso diagnóstico contribuirá sustancialmente a la posibilidad de brote epidémico. La carencia de recursos ha sido la regla y el apremio por la demanda urgente de las soluciones en diversas situaciones de Salud en nuestro país; pero hemos sabido, a pesar de todo, salir exitosos. En estos momentos la batalla es contra el virus zika. Mañana pudiera ser contra la fiebre amarilla.

Si bien muchas personalidades de las Ciencias Médicas y la Epidemiología han llamado a este siglo el de la gran epidemia de las enfermedades crónicas no transmisibles y el cáncer, debemos considerar también que el reto de este siglo son las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes para todas las naciones, sobre todo los países en vías de desarrollo, y para las naciones más pobres de los continentes. Demanda conciencia del problema, apoyo de financiamiento por organismos internacionales y

de los propios gobiernos en recursos no solo humanos capacitados, sino de medios de diagnósticos; demanda del esfuerzo colectivo de todos para el bien de todos. Demanda del conocimiento y actualización del personal médico, sobre todo en la Atención Primaria de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Fiebre Amarilla. Nota informativa No. 100 [Internet]. Ginebra: OMS; 2015. [cited 23 Feb 2016] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs100/es/>.
2. Mueren en Angola 99 personas por brote de fiebre amarilla [Internet]. Las Tunas: Periódico 26; 2015. [cited 23 Feb 2016] Available from: <http://www.periodico26.cu/index.php/es/de-cuba/21986-mueren-en-angola-99-personas-por-brote-de-fiebre-amarilla>.
3. Rodríguez Scull LE. Fiebre Amarilla. In: Vicente Peña E, Rodríguez Porto AL. Fiebres hemorrágicas virales: Actualización, diagnóstico y tratamiento. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 21-30.
4. Serra Valdés MA. Fiebre por virus Zika: una alerta necesaria. Rev Hab Cien Méd [revista en Internet]. 2016 [cited 18 Feb 2016] ; 15 (1): [aprox. 3p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2016000100001.
5. Pedro-Pons A. Fiebre Amarilla. In: Tratado de Patología y Clínica Médicas. Tomo VI: Enfermedades Infecciosas. Barcelona: Salvat Editores S.A; 1978.
6. Toledo Curbelo GJ. La otra historia de la fiebre amarilla en Cuba: 1492-1909. Rev Cubana Hig Epidemiol [revista en Internet]. 2000 [cited 5 Abr 2016] ; 38 (3): [aprox. 11p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-3003200000300011.
7. Peters Clarence J. Infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos. In: Longo D, Kasper D, Jamenson R, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J, editors. Harrison: Principios de Medicina Interna. 18 ed. México, DF: McGraw- Hill; 2012. p. 1617-33.
8. Gatell JM, Urrutia de Diego A. Dengue, fiebre

amarilla y otras infecciones causadas por virus transmitidos por artrópodos y roedores. In: Farreras/Rozman. Medicina Interna. 17 ed. México, DF: Elsevier; 2012. p. 2283-98.

9. Bausch Daniel G. Fiebres hemorrágicas virales. In: Cecil. Medicina Interna. Madrid: Elsevier; 2013. p. 2151-60.

10. Heymann David L. Fiebre Amarilla. In: Chin J, editors. El control de las enfermedades transmisibles. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2013. p. 268-73.

11. Acao Francois L, Betancourt Bethencourt JA, Gonzales Ronquillo Y. Actualización sobre fiebres hemorrágicas virales. AMC [revista en Internet]. 2015 [cited 3 Abr 2016] ; 19 (3): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552015000300011.

12. Carrion R, Patterson JL. Vaccines against viral hemorrhagic fevers. Non-human primate models. Hum Vaccin. 2011 ; 7 (6): 667-73.

13. Gómez-Dantés H. Evolución de la teoría y las prácticas en el control de las enfermedades transmitidas por vector. Salud Pública Méx

[revista en Internet]. 2015 [cited 5 Abr 2016] ; 57 (6): [aprox. 23p]. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342015000600014.

14. Más Bermejo P. Epidemiología y salud pública en Cuba: estrategia en el control de enfermedades. Rev Cubana Salud Pública [revista en Internet]. 2016 [cited 5 Abr 2016] ; 42 (2): [aprox. 5p]. Available from: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/697>.

15. Cabezas-Sánchez C. Enfermedades infecciosas emergentes reemergentes y sus determinantes. Rev Peru Med Exp Salud Pública [revista en Internet]. 2015 [cited 5 Abr 2016] ; 32 (1): [aprox. 8p]. Available from: <http://www.rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/1567>.

16. Verdasquera Corcho D, González Díaz C, Rodríguez Boza E, Ramos Valle I. Enfrentamiento a brotes de enfermedades infecciosas en la atención primaria de salud. Rev Cubana Med Gen Integr [revista en Internet]. 2015 [cited 5 Abr 2016] ; 31 (4): [aprox. 12p]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000400007.