

Revista Navarra Médica

Volumen 3, Número 1 / Enero - Junio 2017

ISSN - 2422 - 3344

- 
- ▶ **Prevención en Trauma: Una perspectiva legal a partir de la expedición de una normatividad que sanciona a quienes conducen bajo el efecto del alcohol en Colombia**
Autores: Jose D. Charry, Martha C. Abella, Katherin Torres, María del Pilar Ahumada, Cristian Rincón-Guio, Sandra L. Navarro-Parra
 - ▶ **Evaluación de la Satisfacción Familiar de pacientes atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivo Cardiovascular**
Autores: Ingrid Paola Perdomo, Julián David Javela Rugeles, Jesús David Falla, Abner Lozano Losada
 - ▶ **Virus del Zika, Chikungunya y Dengue: Tres enfermedades, un mismo vector**
Autores: Juan Manuel Gómez-Cerquera, Johan Leandro Mendez-Betancurt
 - ▶ **Estado actual del Chikungunya en Colombia**
Autores: José Luís Cuellar Pascuas, María Camila Lozano Muñoz, Víctor Hugo Torrente Ramírez, Humberto Salinas Polanía
 - ▶ **Tuberculosis y Vitamina D: Una Relación Intrigante**
Autores: Cristhian F. Ramírez-Ramos, Jhon Fredy Salamanca-Montilla, Stephany Correa, Juan Manuel Torres-Restrepo, Diego Alejandro Ramírez-Méndez, Nicolas Becerra-Meneses, Juan Diego Rivera-Marín, Alejandro Pinzón-Tovar, Giovani Lastra-González
 - ▶ **Anemia en el Anciano, Enfoque Práctico**
Autores: Nataly Bedoya, Javier Saldaña, Lina Cagua

Revista Navarra Médica

ISSN - 2422 - 3344 Volumen 3 Número 1 Enero - Junio 2017

Editor

Abner Lozano MD. FCCM

Editores Asociados

Sandra Navarro Parra Msc

Jose Daniel Charry MD. MS.(c)

Adriana Bornacelly MD. PhD.(c)

Comité Editorial

Dagoberto Santofimio MD. MSc. PhD.(c)

Sandra M. Mesa Enf. MSc.

Fidel Ferreira MD.

Milton Ibarra MD.

Justo Olaya MD.

Hernán Vargas MD.

Carlos Francisco Sierra MD.

Claudia Rodriguez Enf. MSc.

Alfonso Laverde MD. MSc.

Juan M. Gómez MD.

Comité Científico

Jaime Navarro Parra MD. (Col)

Jairo Navarro Parra MD. (Col)

Javier Eslava MD. PhD. (Col)

Marcela Granados MD. FCCM. (Col)

Fabio Varón MD. (Col)

Nicolás Nuñez PhD. (Col)

Diego Salinas MD. (Col)

Guillermo Ortíz MD. (Col)

Carlos A. Gómez MD. (USA)

Juan Pablo Perdomo MD. (USA)

Henry Oliveros MD. MSc. (Col)

Ricardo Uribe MD. (Col)

Mónica Ballesteros MD. MSc. PhD.(c)(Col)

Edgar Celis MD FCCM (Col)

Christian Ernesto Melgar MD. (Col)

Alejandro Pinzón MD. (Col)

Emilio Polo PhD. (Col)

José Luque MD. (Esp)

Sara Slatkin MS. (USA)

Hector F. Bonilla MD. (USA)

Daniel Vela Duarte MD. (USA)

Ernesto Barragán MD. (Col)

Oswaldo Tovar MD. (Col)

Proyección Social y Extensión Universitaria

Paula Marcela Vidal.

Traducción y Corrección de Estilo

Yuly Paola Rojas Rojas.

Diseño y Diagramación

Jesús Mauricio Roa Polania.

Disponible en:

<http://uninavarra.edu.co/cina/revistas/navarra-medica/>



Fundadores

Dr. Jaime Navarro Parra.
Sra. Myriam Parra Chacón.
Dra. Sandra Navarro Parra.

Rectora

Dra. Sandra Navarro Parra.

Decana Facultad Ciencias de la Salud (E)

Dra. Adriana Bornacelly.

Director Programa de Medicina

Dra. Adriana Bornacelly.

Directora Programa de Enfermería

Enf. Sandra M. Mesa Rodríguez.

Director Programa Tecnología en Radiología e Imágenes Diagnósticas

Ing. Jorge Elias Rodríguez Cedeño.

Coordinador Editorial Uninavarra

Dr. Jose Daniel Charry



UNINAVARRA
Editorial A

Contenido

Artículos Originales

Prevención en Trauma: Una perspectiva legal a partir de la expedición de una normatividad que sanciona a quienes conducen bajo el efecto del alcohol en Colombia.

Jose D. Charry, Martha C. Abella, Katherin Torres, María del Pilar Ahumada, Cristian Rincón-Guio, Sandra L.

Navarro-Parra.....5

Evaluación de la Satisfacción Familiar de pacientes atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivo Cardiovascular.

Ingrid Paola Perdomo, Julián David Javela Rugeles, Jesús David

Falla, Abner Lozano Losada.....10

Artículos de Revisión

Virus del Zika, Chikungunya y Dengue: Tres enfermedades, un mismo vector.

Juan Manuel Gómez-Cerquera, Johan Leandro Mendez-Betancurt18

Estado actual del Chikungunya en Colombia.

José Luís Cuellar Pascuas, María Camila Lozano Muñoz, Víctor

Hugo Torrente Ramírez, Humberto Salinas Polanía.....27

Tuberculosis y Vitamina D: Una Relación Intrigante.

Cristhian F. Ramírez-Ramos, Jhon Fredy Salamanca-Montilla,

Stephany Correa, Juan Manuel Torres-Restrepo, Diego

Alejandro Ramírez-Méndez, Nicolas Becerra-Meneses, Juan

Diego Rivera-Marín, Alejandro Pinzón-Tovar, Giovanni

Lastra-González.....36

Anemia en el Anciano, Enfoque Práctico.

Nataly Bedoya, Javier Saldaña, Lina Cagua.....47



Original

Prevención en Trauma: Una perspectiva legal a partir de la expedición de una normatividad que sanciona a quienes conducen bajo el efecto del alcohol en Colombia

Prevention in Trauma: A legal perspective from the issuance of a regulation that punishes those who drive under the influence of alcohol in Colombia

Jose D. Charry^{1*}; Martha C. Abella^{2**}; Katherin Torres^{3**}; María del Pilar Ahumada^{3**}; Cristian Rincón-Guio^{4***}; Sandra L. Navarro-Parra^{5*}

1. Investigador, Facultad Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.
2. Decana Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.
3. Investigadora, Facultad de Humanidades y Ciencias Sociales, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.
4. Investigador, Facultad de Ingenierías, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.
5. Rectora, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.

* Grupo de Investigación Navarra Salud.

** Grupo de Investigación Diálogos.

*** Grupo de Investigación Ingenierías y Desarrollo

Resumen

Introducción: El trauma craneoencefálico (TCE), es una de las patologías que generan mayor discapacidad y mortalidad en Latinoamérica. El objetivo de este estudio fue evaluar los ingresos de pacientes con diagnóstico de TCE en un hospital universitario de Colombia antes y después de la implementación de la Ley 1696 del 19 de diciembre 2013 que estableció sanciones penales y administrativas para quienes condujeran vehículos bajo el influjo del alcohol u otras sustancias psicoactivas.

Materiales y Métodos: Se construyó una base de datos de pacientes con diagnóstico de TCE que ingresaron entre junio de 2013 y abril de 2014, con antecedentes de ingesta de alcohol. Se determinó el resultado de acuerdo al tiempo de ingreso con respecto a la expedición de la Ley 1696 de 2013. Se realizó análisis univariado. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas.

Resultados: En total se analizaron 846 pacientes, 529 antes y 319 después de la implementación de la política. La mediana de la edad fue de 34,6 vs. 34,4p: 0,793. La mediana del ISS para los grupos fue de 25,3 vs. 24,8p: 0,976. Con la aprobación de la Ley 1696 de 2013, los ingresos hospitalarios disminuyeron de un 62,52% vs. 37,48%p: 0,001 y la mortalidad en el servicio de urgencias disminuyó de 6,8% a 4,1%p: 0,001.

Conclusión: La expedición de la Ley 1696 de 2013 que estableció las sanciones y penalidades por conducir en estado de embriaguez, está asociada a la disminución de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad en el servicio de urgencias de los pacientes con TCE en un hospital universitario de Colombia.

Abstract

Introduction: Traumatic brain injury (TBI) is one of the pathologies leading to greater disability and mortality level in Latin America, is considered a public health problem. The aim of this study was to assess the income of patients diagnosed with TBI in a university hospital in Colombia before and after implementation of a public policy that increased surveillance and penalties associated with driving while intoxicated.

Materials and Methods: A database of patients diagnosed with TBI admitted between June 2013 and April 2014, with a history of alcohol intake was constructed. The result according to the time of admission with respect to the implementation of public policy was determined. Univariate analysis was performed. Measures of central tendency and dispersion for continuous variables were calculated.

Results: In total 846 patients, 529 before and 319 after implementation of the policy were analyzed. The median age was 34.6 vs. 34.4p: 0.793. The median ISS for the groups was 25.3 vs. 24.8p: 0.976. With the implementation of public policy, hospital admissions decreased from 62.52% vs. 37.48% p: 0.001 and mortality in the Emergency Department decreased from 6.8% to 4.1% p: 0.001.

Conclusion: The adoption of a public policy that increased surveillance and penalties for driving while intoxicated, is associated with decreased hospital admissions and mortality in TBI patients at emergency department in a university hospital in Colombia.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) describe el trauma craneoencefálico (TCE) como una lesión física o deterioro del contenido craneal, que reporta incidencias cercanas

Palabras Clave

Política pública, mortalidad, accidentes de tráfico, alcohol.

Keywords

Public policy, mortality, traffic accidents, alcohol.

a 200 casos por cada 100.000 habitantes a nivel mundial⁽¹⁾. De acuerdo al estudio de la OMS, relacionado a la carga global de enfermedad publicado en el año 2010⁽²⁻³⁾, el trauma continúa siendo un problema de salud pública y genera una importante obligación para los sistemas de salud en países latinoamericanos. En Colombia, se encuentra enmarcada sobre la población económicamente activa de sexo masculino, entre 12 y 45 años; para el año 2013, se presentaron alrededor de 26.000 muertes por trauma, donde la gran mayoría de ellas estaban asociados a violencia interpersonal y un gran porcentaje a TCE tanto cerrado como penetrante⁽⁴⁻⁵⁾.

Según cifras ofrecidas por la Policía Nacional, entre enero y agosto de 2013 habían fallecido 112 jóvenes y otros 634⁽⁶⁾ resultaron heridos por causa de accidentes en estado de embriaguez. Con el fin de disminuir las estadísticas, el Congreso de la República expidió la Ley 1696 de 2013, que estableció una serie de sanciones administrativas y penales a las personas que condujeran bajo el influjo del alcohol o de alguna otra sustancia psicoactiva.

El objetivo de este estudio⁽⁷⁾ fue evaluar los ingresos de pacientes con trauma craneoencefálico en un hospital universitario de Colombia antes y después de la expedición de la Ley 1696 de 2013 que aumentó las sanciones administrativas y penales por conducir en estado de embriaguez.

METODOLOGÍA

Diseño

Bajo un estudio observacional, analítico y retrospectivo, se conformó una población de 846 pacientes con trauma craneoencefálico, víctimas de lesiones por accidente de tráfico asociadas al alcohol, atendidos en el Hospital Universitario de Neiva (HUN) entre junio de 2013 y abril de 2014.

La expedición de la Ley 1696 del 19 de diciembre de 2013 permitió dividir la población en dos importantes grupos. El primer grupo de pacientes (529) corresponde a los ingresos hospitalarios previos a la vigencia de la norma, entre el 1 Junio y 30 de noviembre del 2013; el segundo grupo (317), posterior a la promulgación de la Ley, desde el 19 de diciembre de 2013 al 30 de abril de 2014.

Criterios de inclusión y de exclusión

Fueron incluidos en el estudio aquellos pacientes con diagnóstico de TCE mayores de 18 años que ingresaron a la institución con antecedentes de ingesta de alcohol. No se tuvo en cuenta ningún criterio de exclusión.

Recolección y tratamiento de la información

El método usado para la recolección de datos fue

observacional directo no participativo; previa aprobación de la oficina de mejora de la calidad y las juntas de revisión institucional del HUN, se realizó la revisión documental de las historias clínicas registrando la información en un formulario con datos epidemiológicos, clínicos y sociales.

Los resultados obtenidos en el estudio fueron almacenados en una interfaz gráfica desarrollada bajo el programa de computador Epi info en su versión 7, para posteriormente ser exportadas al software estadístico en línea R versión 2.15.2, donde se implementó la estadística descriptiva, así como medidas de tendencia central, dispersión e indicadores de simetría, que establecieron la normalidad de las variables cuantitativas; mientras que para las variables cualitativas se emplearon frecuencia, proporciones, diagramas de tortas, de barras y tablas de contingencia dos por dos, que junto a pruebas paramétricas, no paramétricas y bivariadas, permitieron conocer el nivel de relación entre las variables.

Ley 1696 de 2013: *Medidas para prevenir la conducción de vehículos para el influjo del alcohol o de sustancias psicoactivas:*

En Colombia existen diferentes políticas y normas que regulan el consumo y venta del alcohol. Sin embargo, el alto número de lesionados y muertos en accidentes de tránsito causados por conductores que manejan en estado de embriaguez o sustancias psicoactivas, generó que el Congreso de la República expidiera la Ley 1696 de 2013 que contempló una serie de medidas penales y administrativas que se detallan a continuación:

- a) **Sanción penal:** Se incluyó la tipificación de una circunstancia de agravación punitiva para el delito de homicidio culposo, en el caso de los conductores que estén manejando el vehículo bajo un grado de alcoholemia superior al grado 1° o bajo el efecto de cualquier droga o sustancia psicoactiva. Es decir, que la pena oscilaría entre 4 y 18 años de prisión (Art. 2).
- b) **Sanciones administrativas:** Se imponen teniendo en cuenta el grado de alcoholemia del conductor. En ese sentido se incluyen sanciones como: i) inmovilización del vehículo entre 1 hasta 20 días hábiles; ii) realización de acciones comunitarias para prevenir la conducción bajo la influencia del alcohol entre 2° y 90 horas; iii) multas económicas que oscilan entre 90 hasta 1440 salarios mínimos diarios legales vigentes; y iv) suspensión de la licencia de conducción entre 1 año, hasta su cancelación definitiva (Art. 3).

La Ley 1696 de 2013 también ordenó la implementación

de la grabación en video y/o audio para garantizar los procedimientos de tránsito y el reporte de las sanciones en el Registro Único Nacional de Tránsito (RUNT).

RESULTADOS

En total se analizaron 846 pacientes, 529 antes y 317 después de la expedición de la Ley 1696 de 2013 no se encuentran diferencias significativas para las medias de

la variable edad entre los grupos pre (34.6) y pos (34.4) implementación, pues su significancia fue de 0.793, mayor al nivel de aceptación permitido. La media del ISS para los grupos fue de 25.3 vs. 24.8 (p: 0,976). Con la aprobación de la Ley los ingresos hospitalarios disminuyeron de un 62,52% vs. 37,48% (p: 0,001). Las características clínicas y sociodemográficas de la población total se describen en la (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con TCE que ingresaron pre y pos aprobación de la Ley 1696 de 2013.

| | Pre - aprobación n:529 | Pos - aprobación n:317 | P <0,05 |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------|
| Variable | | | |
| Género | | | |
| ○ Masculino | 480(90,73%) | 262(82,64%) | 0.0002 |
| ○ Femenino | 49(9,27%) | 55(17,36%) | |
| Edad (años) | | | |
| ○ Media (DE) | 34,6 ±14,20 | 34,4 ±16,05 | 0.7939 |
| ○ Rango | (18-48) | (18-50) | |
| Glasgow (Ingreso) | | | |
| ○ Media (DE) | 6,6 ±3,54 | 6,3 ±4,8 | 0.9333 |
| ISS | | | |
| ○ Media (DE) | 25 ±3,96 | 24,8 ±11,10 | 0.9763 |

Fuente: Base de datos de pacientes del Hospital Universitario de Neiva. (DE) Desviación estándar. (ISS) Índice de severidad de la injuria.

Para los pacientes del grupo pre y pos expedición de la Ley se observó que el mecanismo de trauma contundente fue de 93.4% y 97,2% respectivamente, mientras que las heridas penetrantes se evidenciaron tan solo en 6.6% y 2,8% de la población; reflejándose en

la disminución de mortalidad del servicio de urgencias, que pasó de tener un porcentual del 6,8% a 4,1% y una diferencia significativa del 0,001. A continuación se describe el tipo de vehículo y su relación con el mecanismo de lesión del paciente (Tabla 2).

Tabla 2. Tipo del vehículo relacionado con la atención de los pacientes con TCE que ingresaron pre y pos aprobación de la Ley 1696 de 2013.

| | Pre aprobación n:529 | Pos aprobación n:317 | P <0,05 |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Variable | | | |
| Tipo de Vehículo | | | |
| ○ Motocicleta | 365(69%) | 190(59,9%) | 0.001 |
| ○ Bicicleta | 91(17,20%) | 57(18%) | 0.005 |
| ○ Vehículo Liviano | 29(5,48%) | 49(15,5%) | 0.023 |
| ○ Camión/ Camioneta/Bus | 20(3,8%) | 19(6%) | 0.872 |
| ○ Otro | 24(4,52%) | 2(0,6%) | 0.001 |
| Resultado Final | | | |
| ○ Vivo | 493(93,2%) | 304(95,9%) | |
| ○ Muerto | 36(6,8%) | 13(4,10%) | 0.001 |

*Fuente: Base de datos de pacientes del Hospital Universitario de Neiva.



El promedio de tiempo hospitalario en el grupo de pacientes pre aprobación de la política pública fue de $16,6 \pm 5,78$ días; mientras que en el grupo de pacientes pos aprobación de la política pública, la estancia hospitalaria fue de $12,3 \pm 5,35$ días.

DISCUSIÓN

El trauma es una de las patologías que causan mayor discapacidad y mortalidad a nivel global, que genera alrededor de 5 millones de muertes anuales y afecta a las personas entre las edades de 14 a 45 años, que constituyen la población joven y más productivas desde el punto de vista laboral⁽⁶⁻⁷⁾. En nuestro estudio observamos que la tendencia en las edades se mantiene en los grupos pre y pos expedición de la Ley 1696 de 2013 con media de 34,6 vs. 34,4 (p: 0.793), lo cual indica que no hubo diferencia estadística significativa en ambos grupos de pacientes.

La mortalidad por trauma craneoencefálico constituye un problema de salud pública; así por cada muerte, hay muchos sobrevivientes que quedan con secuelas físicas, cognitivas y emocionales que no sólo afecta a la víctima directa, sino también a sus familias, comunidades y a la sociedad en general. Debido a que la organización mundial de la salud OMS considera al trauma como una epidemia, se han conformado diferentes centros especializados en el manejo de los pacientes víctima del trauma con el objetivo de disminuir la morbilidad y mortalidad⁽⁸⁻⁹⁾.

Las instituciones hospitalarias deben determinar el estado de embriaguez de los pacientes que ingresan, en cumplimiento de las políticas públicas que obligan a evaluar a todas las víctimas comprometidas en accidentes de tránsito y/o situaciones de violencia social.

Encontramos que las lesiones relacionadas con el uso del alcohol son más comunes en pacientes del género masculino como se ha descrito en muchos estudios⁽¹⁰⁻¹²⁾. El mecanismo del trauma más frecuentemente observado, es el trauma contundente que se presentó en un 93,4% para el grupo pre aprobación y en 97,2% en el grupo de paciente pos aprobación, similar a lo descrito en otras investigaciones⁽¹³⁻¹⁴⁾.

En Colombia hasta el mes de diciembre del año 2013, se aumentaron las sanciones penales y administrativas legales para los conductores que manejen bajo estado de embriaguez. En nuestro estudio evidenciamos que con la expedición de la norma descrita previamente, los ingresos de pacientes de trauma craneoencefálico víctimas de accidentes de tráfico producto del consumo de alcohol disminuyeron de 6,8% a 4,1%, siendo esta una posible medida de prevención⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

A pesar de lo anterior, es importante comparar las tendencias que se han presentado desde hace varios años: así, para el año 2013 el análisis evidencia el incremento de víctimas mortales en 1,09% con respecto a las cifras consolidadas de 2012, y un aumento de 13,42% con respecto a cifras promedio de la última década⁽⁵⁾. Aunque para el 2014, se presentó una tendencia a la disminución de los ingresos, es claro que si este tipo de intervenciones no se sostienen en el tiempo y si no existe continuidad en el proceso de control, subsiste el riesgo de que las cifras asciendan. A pesar que se encuentran múltiples explicaciones para la disminución de estos casos, nosotros consideramos que probablemente esta medida normativa pudo estar asociada a la disminución de los ingresos hospitalarios de pacientes politraumatizados en nuestra institución.

REFERENCIAS

1. Byass P, de Courten M, Graham WJ, Laflamme L, McCaw-Binns A, et al. (2013) Reflections on the Global Burden of Disease 2010 Estimates. *PLoS Medicine* 10(7): e1001477.
2. Horton R. GBD 2010: understanding disease, injury, and risk. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2053-4
3. Norton R, Kobusingye O. Injuries. *N Engl J Med*. 2013 May 2;368(18):1723-30.
4. Chisholm D, Rehm J, M VO, Monteiro M. Reducing the global burden of hazardous alcohol use: a comparative cost-effectiveness analysis. *J Stud Alcohol*. (Internet) Nov 1;65(6)782-793.
5. Vargas DA. Comportamiento de muertes y lesiones por accidente de transporte, Colombia, 2013. *Forensis*, 2013: 171-220.
6. Gaceta del Congreso No. 1032. Bogotá: Imprenta Nacional de Colombia; 2013. (Fecha de acceso: 21 de febrero de 2018). URL disponible en: http://serveoaspr.imprenta.gov.co/gacetap/gaceta.pdf?v_numero=1032&v_anog=2013
7. Charry J, Erazo M, Vargas M, Puyana J, Rubiano A. Impacto de una política pública en la disminución de las lesiones y la mortalidad por accidentes de tráfico atribuibles al alcohol. *Rev. PJT Critical care and Emergency surgery*. 2014. 3 (3): 101 – 104.
8. Medina E, Kaempffer A. Consideraciones epidemiológicas sobre los traumatismos en Chile. *Rev Chilena de Cirugía*. 2007;59(3):175-218.



9. Ordoñez C, Pino L, Tejada J, Badiel M, Gutierrez M, et al. Experiencia en dos hospitales de tercer nivel de atención del suroccidente de Colombia en la aplicación del registro internacional de trauma de la sociedad panamericana de trauma (RIT/SPT-ITSDP). *Rev Col BrasCir* 2012;34(4):255-262.
10. Cheng-Min H, Lunnen J, Miranda J, Hyder A. Traumatismos causado por el tránsito en países en desarrollo: Agenda de investigación y acción. *Rev Peru Med Exp Salus Pública* 2010;27(2):243-247.
11. Briceno-Leon R, Villaveces A, Concha-Eastman A. Understanding the uneven distribution of the incidence of homicide in Latin America. *Int J Epidemiol* 2008;37:751-57.
12. Rehm J, Room R, Monteiro M, Gmel Graham K, Rehn N, et al. alcohol as a risk factor for global burden of disease. *Eur Addict Res (Internet)* 2003 Octubre 1;9(4) 157-164
13. Pridemore WA, Chamlin MB. A time-series analysis of the impact of heavy drinking on homicide and suicide mortality in Russia, 1956-2002. *Addiction* 2006; 101:1719-29.
14. Klimkiewicz A. · Jakubczyk A. · Wnorowska A. · Klimkiewicz J. · Bohnert A. · Ilgen M.A. et al. Violent Behavior and Driving under the Influence of Alcohol: Prevalence and Association with Impulsivity among Individuals in Treatment for Alcohol Dependence in Poland. *Eur Addict Res*. 2014;20(3):151-8
15. Saar I. Do Alcohol Excise Taxes Affect Traffic Accidents? Evidence From Estonia. *Traffic Inj Prev*. 2014 Jun 20:0.
16. Ju Y, Sohn SY. Time to death analysis of road traffic accidents in relation to delta V, drunk driving, and restraint systems. *Traffic Inj Prev*. 2014;15(8):771-7
17. Hsieh CH, Su LT, Wang YC, Fu CY, Lo HC, Lin CH. Does alcohol intoxication protect patients from severe injury and reduce hospital mortality? The association of alcohol consumption with the severity of injury and survival in trauma patients. *Am Surg*. 2013 Dec;79(12):1289-94.
18. Sánchez AI, Villaveces A, Krafty RT, Park T, Weiss HB, Fabio A, et al. Policies for alcohol restriction and their association with interpersonal violence: a time-series analysis of homicides in Cali, Colombia. *Int J Epidemiol*. 2011 Aug;40(4):1037-46
19. Villaveces A, Cummings P, Koepsell TD, Rivara FP, Lumley T, Moffat J. Association of alcohol-related laws with deaths due to motor vehicle and motorcycle crashes in the United States, 1980-1997. *Am J Epidemiol*. 2003 Jan 15;157(2):131-40



Original

Evaluación de la Satisfacción Familiar de pacientes atendidos en una Unidad de Cuidados Intensivo Cardiovascular

Evaluation of family satisfaction of patients treated in a cardiovascular intensive care unit

Ingrid Paola Perdomo¹; Julián David Javela Rugeles²; Jesús David Falla³; Abner Lozano Losada⁴

1. Fisioterapeuta, Especialista en fisioterapia en paciente adulto crítico, Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo.

2. Médico Investigador, Universidad Surcolombiana, Grupo de Investigación Desarrollo Social, Salud Pública y Derechos Humanos.

3. Matemático, Universidad Surcolombiana, Neiva – Colombia.

4. Médico Especialista en Medicina Interna y Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo., Neiva – Colombia. (q.e.p.d)

Resumen

Actualmente los servicios de salud se han visto en la necesidad de incorporar la noción de calidad dentro de sus procesos de prestación, lo cual implica reconocer que la satisfacción de la familia también es uno de los indicadores de calidad. Objetivo: conocer el grado de satisfacción de los familiares en la atención de los pacientes críticos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivo Cardiovascular (UCIC) del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUNHMP). Metodología: Estudio transversal, observacional, descriptivo realizado en la UCIC del HUNHMP, se aplicó el Cuestionario de Satisfacción Familiar con los cuidados en la Unidad de Cuidados Intensivos (FS-ICU 34), con modificaciones adaptado al entorno y estudio. Resultados: Se obtuvieron un total de 154 encuestas, el 95,5% de los familiares encuestados catalogaron como «muy bueno» su grado de satisfacción global con la atención recibida hacia su paciente y el propio familiar. Los mejores grados de satisfacción con el proceso de la toma de decisiones con el 94,8% de los familiares encuestado. Conclusiones: la satisfacción familiar de los pacientes ingresados en la UCI es elevada, en relación al proceso de toma de decisiones y los cuidados recibidos durante su ingreso. No es un factor de gran peso de insatisfacción global, el entorno de la UCI con los horarios de visitas y la prontitud del personal en responder a las alarmas y solicitudes de asistencia por parte del familiar. A un así, se debe asegurar medidas de mejora que permitan, poco a poco, alcanzar grados de excelencia en la calidad de la UCI.

Abstract

Introduction: Currently, health services have seen the need to incorporate the notion of quality into their delivery processes, this implies recognizing that the satisfaction of the family is also one of the indicators of quality. Objective: to know the degree of satisfaction of family members in the care of hospitalized patients in the Cardiovascular Intensive Care Unit (CICU) of the University Hospital of Neiva Hernando Moncaleano Perdomo (HUNHMP). Methodology: cross-sectional, observational, descriptive and prospective study for 9 months, carried out in the UCIC of the HUNHMP, the Family Satisfaction Questionnaire was applied with the care in the Intensive Care Unit (FS-ICU 34), with modifications adapted to the study. Results: A total of 154 surveys were obtained, 95.5% of the respondents were classified as “very good”, their degree of overall satisfaction with the care received towards their patient and the family member. The best levels of satisfaction with the decision-making process were 94.8% of the family members surveyed. Conclusions: the family satisfaction of the patients admitted to the ICU is high, in relation to the decision-making process and the topics received during their admission. It is not a factor of great weight of global dissatisfaction, the environment of the ICU with the schedule of visits and the promptness of the staff in the response to the alarms and requests for assistance from the family member. A bit like that, we must maintain improvement measures that allow us, little by little, to achieve degrees of excellence in the quality of our ICU.

Palabras Clave

(DeCS): Relaciones Familiares, Satisfacción del Paciente, Cuidados Críticos, Calidad de la Atención de Salud, Toma de decisiones.

Keywords

(MeSH): Family Relations, Patient Satisfaction, Critical Care, Health Care Quality, Decision Making.

INTRODUCCIÓN

Con el paso de los años, el desarrollo de una medicina más agresiva y los nuevos avances tecnológicos, las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) se han convertido en

Correspondencia: Julián David Javela Rugeles.
E-mail: julianjavela@hotmail.com



ambientes cada vez más complejos y multidisciplinarios [1]. Se trata de lugares donde trabaja multitud de profesionales a todos los niveles y en un contexto de estrés. Por lo que muchas veces, aspectos fundamentales como la atención a las familias y problemas no solamente médicos del propio paciente (como ciertos aspectos sociales y psicológicos) pueden pasar a un segundo plano [2-4].

El término satisfacción ha experimentado su máxima evolución en los últimos años de forma paralela a como lo ha hecho la calidad, ambos conceptos enmarcados en la dimensión global de medicina centrada en el paciente, lo que ha supuesto un antes y un después en la concepción y aplicación de este nuevo modelo de asistencia sanitaria [5].

Es en este contexto donde cobran especial importancia las familias; los pacientes ingresados en las UCI, muchas veces por su enfermedad o por su situación de gravedad, no están lo suficientemente conscientes como para participar activamente en el proceso asistencial, por lo que gran parte de las decisiones son trasladadas a sus familiares [6]. Holanda Peña et al. [7] demostró que los familiares de los pacientes ingresados en una UCI son unos buenos representantes de los pacientes, evidenciando que un gran porcentaje de pacientes críticos no está en condiciones de opinar ni decidir acerca de su enfermedad. Por lo anterior es necesario que los profesionales de la salud comprendan las situaciones por las que atraviesa el familiar, y aborden la experiencia de esta vivencia, describiéndola de forma exhaustiva con el fin de plantear estrategias que permitan promover el bienestar y disminuir los factores estresantes, ya que la familia desempeña una función vital en la vida del paciente y representa la mayor parte de su contexto, siendo una de las principales funciones proporcionar los recursos físicos y emocionales para mantener la salud [8].

La presente investigación se centró en la teoría del Caring, como refiere Watson [9], al plantear la importancia de incluir a las familias en el cuidado para tratar al paciente de una manera holística, es decir de una manera completa, en lo físico y humano; y de esta forma determinar la experiencia que vive el familiar durante la enfermedad de la persona hospitalizada en la UCI. Esta investigación se realizó, a través de entrevistas a

profundidad en la Empresa Social del Estado (ESE) del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo.

En consecuencia, la investigación en materia de calidad de los servicios de salud ha procurado incorporar la evaluación de la satisfacción del usuario, pero, se ha enfrentado al reto de asegurar validez y reproducibilidad de dicha evaluación, no fácil de superar dada la naturaleza latente de este concepto. Es ahí donde se requiere el uso de conceptos claves sobre evaluación y un instrumento de medición sencillo, que permita obtener resultados válidos para identificar las oportunidades de mejoramiento [7,10].

En los últimos años, son varios los instrumentos que se han desarrollado para tratar de medir el grado de satisfacción de los familiares de los pacientes ingresados en la UCI [11-14]. La E.S.E Hospital Universitario de Neiva actualmente se encuentra en proceso de acreditación y los resultados de este estudio contribuirá en continuar ofreciendo servicios de salud con los mejores estándares de calidad y orientando la prestación de los servicios de salud con un enfoque de calidad, lo que se logrará con un esfuerzo conjunto de todos los actores involucrados en la atención, venciendo los obstáculos, a través de una metodología que conlleve al mejoramiento continuo y poder conseguir la meta de la acreditación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, observacional y descriptivo. La población de estudio fueron los familiares de pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Cardiovascular en la E.S.E Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, hospital de cuarto nivel de complejidad, llevado a cabo ente los meses de abril a diciembre del año 2016. Se incluyen en el estudio a los pacientes dados de alta de la UCIC durante el período descrito, a los familiares que visitaron con asiduidad a dichos pacientes durante su estancia en la UCI.

El Servicio de la UCIC se compone de un total de 7 camas. El personal está compuesto por médicos, enfermeras, fisioterapeutas, auxiliares de enfermería y orientadores, además de personal externo adscrito a



la UCI, como administrativos. El tipo de pacientes ingresados en la UCIC es con Patología Cardiovascular (Enfermedad Coronaria, Falla Cardíaca, Arritmias, Emergencia Hipertensiva y Post-operatorio de Cirugía Cardiovascular). Criterios de inclusión: Tener vínculo de parentesco o cercanía mayor de 18 años de la persona hospitalizada en la UCIC, que haya transcurrido las primeras 24 horas desde el ingreso de su familiar a la Unidad, acceder de forma voluntaria al estudio, responder todo el cuestionario, firmar el consentimiento informado y no tener déficit cognitivo o enfermedad mental. Criterios de exclusión: No desear acceder de forma voluntaria al estudio, ni firmar el consentimiento informado y los que, por distintos motivos, no fueron capaces de responder el cuestionario.

Para la recolección de la información, el instrumento empleado ha sido el Cuestionario de Satisfacción Familiar con los cuidados en la Unidad de Cuidados Intensivos (FS-ICU 34), en su versión traducida al español [15–17].

Para medir la satisfacción de los familiares de pacientes hospitalizados en la UCIC, se han adaptado los ítems de la dimensión referente a los cuidados perteneciente a la encuesta familiar FS-ICU 34. El cuestionario consta de 20 ítems, mediante 5 subescalas apartados en: 4 con el cuidado recibido al paciente y su familia, 5 del cuidado profesional por parte del personal de enfermería, personal médico y otros miembros del equipo de la UCI, 4 las necesidades de información y relación al proceso de toma de decisiones en torno a los cuidados del paciente en la unidad, 6 el entorno de las Unidades de Cuidados Intensivos y 1 referente al grado de Satisfacción Global de los cuidados. Además, se incluyen preguntas con datos socio-demográficas del familiar encuestado (parentesco, ciclo vital, sexo, experiencia previa en una UCI, convivencia con el paciente, procedencia y ocupación).

Así, se cumple con las recomendaciones de los autores, que aconsejan en su utilización mantener la estructura y la base de las preguntas originales, añadiendo, a criterio de los distintos grupos que la empleen, las preguntas que consideren como extras [18]. El cuestionario fue aplicado por el investigador a los familiares el día de alta de los pacientes de la UCIC que salieron vivos. No se llevó a cabo a los familiares de los pacien-

tes fallecidos, para respetar en la medida de lo posible el proceso de duelo.

Para la sistematización de la información, se utilizó la Escala Likert [19] presentándose cinco categorías de respuestas, las cuales fueron representadas como: 5. MB: Muy Bien, 4. B: Bien, 3. I: Indiferente, 2. M: Mal y 1. MM: Muy Mal, respectivamente.

Para realizar el análisis estadístico de los datos, se diseñó una base de datos en el programa Microsoft Excel para almacenar los datos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 23. El estudio descriptivo de las variables demográficas y clínicas de los sujetos se llevó a cabo mediante el cálculo de estadísticos descriptivos básicos. Las variables cualitativas, tanto nominales (categóricas) como ordinales, fueron descritas mediante frecuencias absolutas y porcentajes de cada una de las categorías.

Durante la investigación se consideró inicialmente que se presentarían limitaciones en la realización de las entrevistas que dependían de los horarios de visita y la disponibilidad de tiempo de los familiares, pero durante el desarrollo y la recolección de la información no se evidenciaron limitaciones.

El libre consentimiento informado y su aval por escrito se realizó mediante un proceso que contempló una explicación breve y clara del proyecto al familiar; presentando el objetivo del estudio y total confidencialidad. El documento fue enviado para revisión del Comité de Ética Bioética e Investigación del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, donde fue avalado, con acta de aprobación N° 003-010, por considerarse como un estudio de riesgo mínimo para las personas que participan y cumplió con lo estipulado en los artículos 29 y 30 de la Ley 911 del 2004 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, donde se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud [20].

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de 9 meses, un total de 154 pacientes fueron ingresados en la UCIC, con los criterios de inclusión y respondieron la encuesta. Las Características sociodemográficas de los familiares encuestados se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de los familiares encuestados.

| Variable | Escala | n | % |
|--------------------------------|-------------------------|-----|------|
| Sexo | Femenino | 106 | 68,8 |
| | Masculino | 48 | 31,2 |
| Ciclo vital | Juventud | 11 | 7,1 |
| | Adultez | 124 | 80,5 |
| | Vejez | 19 | 12,3 |
| Parentesco | Esposo/a | 42 | 27,3 |
| | Mama | 3 | 1,9 |
| | Papa | 1 | 0,6 |
| | Hijo/a | 59 | 38,3 |
| | Hermano/a | 38 | 24,7 |
| | Otro | 11 | 7,1 |
| Experiencia previa en una UCI | Si | 72 | 46,8 |
| | No | 82 | 53,2 |
| Conviven con el paciente | Si | 70 | 45,5 |
| | No | 84 | 54,5 |
| Subregiones del Huila | Subcentro | 27 | 17,5 |
| | Subnorte | 69 | 44,8 |
| | Suboccidente | 9 | 5,8 |
| | Subsur | 30 | 19,5 |
| Regiones Naturales de Colombia | Amazónica | 5 | 3,2 |
| | Andina | 14 | 9,1 |
| Ocupación | Ama de casa | 56 | 36,4 |
| | Educación Superior | 31 | 20,1 |
| | Independiente | 59 | 38,3 |
| | Profesional de la Salud | 8 | 5,2 |

La edad media fue de $43,1 \pm 12,4$ años. El 68,8% (106) fueron mujeres. La mayoría de los familiares pertenecían al grado adultez (80,5%), mientras que los grupos pertenecientes a la edad Juventud y Vejez presentaron 7,1% y 12,3% respectivamente. En cuanto a la procedencia de los familiares encuestados el 44,8% (69) son de la Región Norte del Huila y el 12,3% (19) no tenían procedencia en el Departamento del Huila. Respecto a la ocupación de los familiares el 38,3% eran independientes, seguido por las amas de casa con 36,4%.

Los grados de parentesco más frecuentemente fueron el de hijas con 38,3%, seguido por esposos (27,3%). Más de la mitad de los familiares encuestados (53,2%) no habían tenido una experiencia previa en una UCIC. El 45,5% convivían con el paciente en el mismo domicilio.

Grado de Satisfacción: El 95,5% (147) de los familiares encuestados catalogaron como «muy bueno» su grado

de satisfacción global con la atención recibida hacia su paciente y el propio familiar (Tabla 2).

La mayor parte de los encuestados (93,5%) respondieron como «muy bueno» a los cuatros ítems de la dimensión de los cuidados recibidos al paciente y su familiar, se observa que los grados de satisfacción de cada variable son muy elevadas y solo existen diferencias mínimas.

Estos grupos encuestados manifestaron como «muy bueno» al grado de satisfacción con los cuidados profesionales por parte del personal de enfermería, personal médico y otros miembros del equipo de la UCI con el 86,4%, han sido puntuado mejor grado de satisfacción en la comprensión del doctor de las necesidades de su familiar con el 96,8% y un menor grado de satisfacción a la presentación del equipo que atiende a su familiar con el 88,3%. Cabe resaltar que una persona refiere indiferencia en este ítem.

Tabla 2. Grados de Satisfacción de los familiares encuestados a los diferentes ítems del cuestionario

| | MB | | B | | I | | M | | MM | |
|---|-----|------|----|------|---|-----|---|---|----|---|
| | n | % | n | % | N | % | n | % | n | % |
| Cuidado Recibido | | | | | | | | | | |
| Claridad del personal acerca del estado de salud de mi familiar. | 146 | 94,8 | 8 | 5,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Explicaciones claras de los exámenes, procedimientos y tratamientos. | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Preparación para el traslado de mi familiar fuera de la UCIC. | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Calidad del cuidado dado a mi familiar. | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Cuidado Profesional | | | | | | | | | | |
| Disponibilidad del doctor para hablar conmigo en forma regular. | 145 | 94,2 | 9 | 5,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Presentación del equipo que atiende a mi familiar. | 136 | 88,3 | 17 | 11 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respuestas claras a mis preguntas por el médico que atiende a mi familiar | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Disponibilidad de las enfermeras para hablar conmigo sobre los cuidados de mi familiar diariamente. | 147 | 95,5 | 7 | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Comprensión del doctor de las necesidades de mi familiar. | 149 | 96,8 | 5 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Proceso de la Toma de Decisiones | | | | | | | | | | |
| Posibilidad de tomar parte en los cuidados de mi familiar. | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Respaldo y apoyo dado durante la permanencia de mi familiar en la UCIC. | 147 | 95,5 | 7 | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participación en las decisiones del cuidado de mi familiar. | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Participación en las discusiones relacionadas con la recuperación de mi familiar. | 149 | 96,8 | 5 | 3,2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| La Unidad de Cuidado Intensivos | | | | | | | | | | |
| Prontitud del personal en responder a las alarmas y solicitudes de asistencia. | 130 | 84,4 | 24 | 15,6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Limpieza y buena presentación de la sala de espera. | 144 | 93,5 | 10 | 6,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Limpieza y buena presentación del cubículo donde se atiende a mi familiar. | 144 | 93,5 | 10 | 6,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Satisfacción con los horarios de visita. | 138 | 89,6 | 15 | 9,7 | 1 | 0,7 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nivel de ruido en la UCIC. | 142 | 92,2 | 12 | 7,8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Privacidad en las visitas. | 148 | 96,1 | 6 | 3,9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Satisfacción Global | | | | | | | | | | |
| Cómo calificaría la atención recibida de 1 a 5. | 147 | 95,5 | 7 | 4,5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Nota: MB: Muy Bien - B: Bien - I: Indiferente - M: Mal - MM: Muy mal

En cuanto al proceso de la toma de decisiones en torno a los cuidados del paciente en la unidad el 94,8% de los familiares encuestados concedieron «muy bueno» a los ítems de esta dimensión, en primer lugar 96,8% en la participación en las discusiones relacionadas con la recuperación de su familiar, seguido por la posibilidad de tomar parte en los cuidados y la participación en las discusiones relacionadas con la recuperación de su familiar cada uno con el 96,1% y finalmente con el

respaldo y apoyo dado durante la permanencia de su familiar en la UCIC con el 95,5%. Para el nivel de satisfacción general del Servicio de la Unidad de Cuidado Intensivo de los familiares encuestados, Tres de cada cuatro personas (75%) manifestaron como «muy bueno» a todos los ítems que constituye esta dimensión. En la prontitud del personal en responder a las alarmas y solicitudes de asistencia el 15,6% y satisfacción con los horarios de visita el 9,7% indicaron como «bueno».



DISCUSIÓN

La satisfacción de los familiares en la UCI es un tema que está adquiriendo gran importancia en los últimos tiempos dentro de los modernos modelos de gestión, con las encuestas de satisfacción, los cuestionarios o las entrevistas en profundidad [21]. En este estudio se incluye al familiar, como receptor de acciones de calidad, en cuanto a información y satisfacción se refiere. El momento en que se realizó las encuestas a los familiares ingresados a la UCIC del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo, fue el día que se dio alta a los pacientes que egresaron vivos. No se realizó días después de su egreso, porque probablemente se estaría frente ante una mayor pérdida de estas vivencias.

Los grados de satisfacción global con la atención recibida hacia su paciente y el propio familiar, fueron considerados en los descritos en la bibliografía [18,22-24], con valores generales como buenos o muy buenos catalogados en especial, debido fundamentalmente a la buena información y orientación para el diligenciamiento del formato que se dio a los familiares de los pacientes hospitalizados en la UCIC del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo.

Sin embargo, se observa en este estudio y en otros [7,10,11], los cuidados recibidos al paciente y su familiar son asociados con mayor satisfacción referentes a los procesos, procedimiento y tratamientos acerca del estado de salud de su familiar al momento del ingreso a la UCI. Los familiares encuestados se encontraban satisfechos agradeciendo notablemente la accesibilidad y la comprensión en momentos tan difíciles.

Con respecto a los cuidados profesionales por parte del personal de enfermería, personal médico y otros miembros del equipo de la UCI, en general, compare buenos grados de satisfacción familiar, que valoran positivamente la comprensión al ingreso, la información previa a la realización de pruebas externas y la puntualidad a la hora de informar; hecho que contrasta con lo descrito en las recomendaciones de Escudero et al.: «el profesional debe entender, afrontar y reconducir con asertividad las reacciones emocionales inadecuadas, a la vez que debe mostrar comprensión y empatía. La familia establece con el personal de enfer-

mería relaciones de mayor confianza y les transmiten sus dudas y preocupaciones» [25].

De forma negativa los familiares refieren con un menor grado de satisfacción a la presentación del equipo que atiende a su familiar, en lo habitual, no se encontró diferencias significativas, descritas bibliográficamente; en contraste en lo percibido en el estudio, los familiares ante una situación problemática precisa tener un referente en momentos de necesidad, es decir la falta de una figura de referencia genera en los familiares altos niveles de angustia y ansiedad.

En cuanto al grado de satisfacción al proceso de toma de decisiones, ha sido muy elevada, por los familiares de los pacientes ingresados en la UCI, con mayores tasas de satisfacción en comparación con el resto de subescalas evaluados; estos resultados difieren con los estudios de Holanda Peña et al quien nos asegura que una adecuada información, de la forma más honesta y fidedigna, así como su pronóstico y de su tratamiento, relacionadas con la recuperación de su familiar, permite garantizar seguridad, empatía y credulidad en el equipo multidisciplinar de la UCI [7,21].

Todos los familiares coincide en dar bajos valores de satisfacción en la prontitud del personal en responder a las alarmas y solicitudes de asistencia por parte del familiar, este hecho se constata en casi todos los grupos de trabajo, coincide que el personal de la UCI acudían después de transcurrir los 15 minutos de su llamado, percibían preocupación y angustia en que pudiera ser tardío o oportuno a la atención recibida afectando las condiciones de su familiar por su complejidad, a diferencias que en pocos casos se presentaban ausencia de respuesta a la solicitud de contacto con el personal de la UCI especialmente con enfermería [26,27].

Resulta llamativo que los familiares refieran satisfactoria el número de visitas diarias, que en la UCI son 2 al día, de 60 minutos de duración, porque la mayoría de ellos consideran que los pacientes requieren más contacto familiar, cuando son ingresados en la UCIC. Estos datos son similares a los obtenidos por Holanda Peña et al [7, 28,29].

Hasta aquí se logró realizar una instantánea que permitió conocer el grado de satisfacción de los familiares

de los pacientes ingresados en la UCIC. El siguiente paso, es instruir las mejoras que pueden iniciar partiendo de los datos obtenidos a través de los cuestionarios, ya que la evaluación de la satisfacción no tendría sentido si no sirve para detectar falencias e instaurar medidas de mejora al funcionamiento de la UCI para ganar confortabilidad y humanización, que nos permitan, poco a poco, alcanzar grados de excelencia en la calidad humana.

CONCLUSIONES

El presente estudio incentiva la participación de la familia en la evaluación de la satisfacción en la atención de los pacientes críticos hospitalizados en la Unidad de Cuidado Intensivo Cardiovascular (UCIC) del Hospital Universitario de Neiva Hernando Moncaleano Perdomo. Aspectos prioritarios en cuanto a la satisfacción familiar, están relacionados en primer lugar al proceso de toma de decisiones, seguido con los cuidados recibidos en torno a los cuidados del paciente en la unidad.

Humanizar la UCI, permite reconocer a la familia como un eje central de todas las acciones asistenciales, pues una familia participativa es una familia más sana con más herramientas para luchar contra la desesperanza que genera el ingreso de un paciente en la Unidad de cuidado intensivo. Los resultados de este estudio permitieron indicar algunas recomendaciones tanto para la práctica del personal de reconocer la necesidad de los familiares para la comunicación, la necesidad de humanización del entorno de la UCIC, los profesionales deben estar preparados para hacer frente a cada uno de los sentimientos de los familiares, proporcionar el tiempo adecuado para tratar con ellos, identificar e indagar que sienten las familias y para la institución el plantear, desarrollar y fortalecer políticas flexibles de visita que tengan en cuenta las necesidades particulares de las familias, pacientes y enfermeras, con el objetivo de garantizar un equilibrio entre los miembros de la familia y sus necesidades de estar con el paciente.

AGRADECIMIENTOS

Siempre lo tendremos presente profe, no solo por ser quien nos sabía corregir sino porque logró lo que pocos pudieron, ser el amigo que siempre los jóvenes

queremos en un adulto sincero. Hasta siempre, profe Abner.

REFERENCIAS

1. Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, Weissfeld LA, Watson RS, Rickert T, et al. Use of intensive care at the end of life in the United States: An epidemiologic study. *Crit Care Med.* 2004;32(3):638-43.
2. Bailey JJ, Sabbagh M, Loiselle CG, Boileau J, McVey L. Supporting families in the ICU: A descriptive correlational study of informational support, anxiety, and satisfaction with care. *Intensive Crit Care Nurs.* 2010;26(2):114-22.
3. Kentish-Barnes N, Lemiale V, Chaize M, Pochard F, Azoulay E. Assessing burden in families of critical care patients. *Crit Care Med.* 2009;37(10):Suppl:448-456.
4. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, Joly LM, Chevret S, Adrie C, et al. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med.* 2007;356(5):469-78.
5. Dodek PM, Heyland DK, Rocker GM, Cook DJ. Translating family satisfaction data into quality improvement. *Crit Care Med.* 2004;32(9):1922-7.
6. Lederer MA, Goode T, Dowling J. Origins and Development: The Critical Care Family Assistance Program. *Chest.* 2005;128(3):Suppl:65-75.
7. Holanda Peña MS, Ots Ruiz E, Domínguez Artiga MJ, García Miguelez A, Ruiz Ruiz A, Castellanos Ortega A, et al. Medición de la satisfacción de los pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos y sus familiares. *Med Intensiva.* 2015;39(1):4-12.
8. Márquez Herrera M. La experiencia del familiar de la persona hospitalizada en la unidad de cuidados intensivos. Facultad de Enfermería, Universidad Nacional de Colombia. 2012.
9. Vázquez Calatayud M, Eserverri Azcoiti MC. El cuidado de las familias en las unidades de cuidados intensivos desde la perspectiva de Jean Watson. *Enferm Intensiva.* 2010;21(4):161-4.
10. Tamayo Fuquen DC. Validación de la escala de satisfacción familiar CCFSS en unidades de



- cuidado crítico en hospitales universitarios de Bogotá. *Fac Med Pontif Univ Javeriana*. 2013;106.
11. Pérez Cárdenas MD, Rodríguez Gómez M, Fernández Herranz AI, Catalán González M, C MGJ. Valoración del grado de satisfacción de los familiares de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2004;28(5):237-49.
 12. Santana Cabrera L, Ramírez Rodríguez A, García Martul M, Sánchez Palacios M, Martín González JC, Hernández Medina E. Encuesta de satisfacción a los familiares de pacientes críticos. *Med Intensiva*. 2007;31(2):57-61.
 13. van den Broek JM, Brunsveld-Reinders AH, Zedlitz AMEE, Girbes ARJ, de Jonge E, Arbous MS. Questionnaires on Family Satisfaction in the Adult ICU: A Systematic Review Including Psychometric Properties. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1731-1744.
 14. Rothen HU, Stricker KH, Heyland DK. Family satisfaction with critical care: Measurements and messages. *Curr Opin Crit Care*. 2010;16(6):623-31.
 15. Pérez Pérez E. Satisfacción Familiar con el cuidado, la información recibida y el proceso de toma de decisiones en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria. Escuela Universitaria de Enfermería y Fisioterapia Universidad de La Laguna. 2015.
 16. Gries CJ, Curtis JR, Wall RJ, Engelberg RA. Family Member Satisfaction with End-of-Life Decision-making in the Intensive Care Unit Cynthia. 2009;133(3):704-12.
 17. Heyland DK, Rocher GM, Dodek PM, Demetrios KJ, Konopad E, Cook DJ, et al. Family Satisfaction with Care in the Intensive Care Unit: Results of a Multiple Center Study. *Crit Care Med*. 2002;30(7):1413-8.
 18. Holanda Peña MS, Domínguez Artiga MJ, Ots Ruiz E, Lorda de los Ríos MI, Castellanos Ortega A, Ortiz Melón F. SECI (Servicio Extendido de Cuidados Intensivos): Mirando fuera de la UCI. *Med Intensiva*. 2011;35(6):349-53.
 19. Gómez Martínez S, Ballester Arnal R, Gil Juliá B. El cuestionario de Necesidades de los Familiares de Pacientes de Cuidados Intensivos (CCFNI) versión breve: Adaptación y validación en población española. *An Sist Sanit Navar*. 2011;34(3):349-61.
 20. Lopera MM. Revisión comentada de la legislación colombiana en ética de la investigación en salud. *Inst Nac Salud*. 2017;37:44.
 21. Holanda Peña MS, Marina Talledo N, Ots Ruiz E, Lanza Gómez JM, Ruiz Ruiz A, García Miguelez A, et al. Satisfacción en la UCI: la opinión del paciente como piedra angular. *Med Intensiva*. 2017;41(2):78-85.
 22. Shaw DJ, Davidson JE, Smilde RI, Sondoozi T, Agan D. Multidisciplinary team training to enhance family communication in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42(2):265-71.
 23. Stricker KH, Kimberger O, Brunner L, Rothen HU. Patient satisfaction with care in the intensive care unit: Can we rely on proxies? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(2):149-56.
 24. Martín MC, Cabré L, Ruiz J, Blanch L, Blanco J, Castillo F, et al. Indicadores de calidad en el enfermo crítico. *Med Intensiva*. 2008;32(1):23-32.
 25. Escudero D, Viña L, Calleja C. For an open-door, more comfortable and humane intensive care unit. It is time for change. *Med Intensiva*. 2014;38(6):371-5.
 26. Bautista Rodríguez LM, Arias Velandia MF, Carreño Leiva ZO. Percepción de los familiares de pacientes críticos hospitalizados respecto a la comunicación y apoyo emocional. *Rev Cuid*. 2016;7(2):1297-309.
 27. Karlsson C, Tisell A, Engström A, Andershed B, Wall RJ, Curtis JR, et al. Family members' satisfaction with critical care: A pilot study. *Nurs Crit Care*. 2011;132(1):11-8.
 28. Pardavila Belio M, Vivar C. Necesidades de la familia en las unidades de cuidados intensivos. Revisión de la literatura. *Enferm Intensiva*. 2012;23(2):51-67.
 29. Sims JM, Miracle V a. A look at critical care visitation: the case for flexible visitation. *Dimens Crit Care Nurs*. 2006;25(August):175-80.



Revisión

Virus del Zika, Chikungunya y Dengue: Tres enfermedades, un mismo vector

Zika, Chikungunya and Dengue Virus: Three diseases and the same mosquito

Juan Manuel Gómez-Cerquera¹; Johan Leandro Mendez-Betancurt²

1. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.

2. Médico y Cirujano, Clínica Uros, Neiva - Huila.

Resumen

Los virus del Zika, Dengue y Chikungunya, son Arbovirus que pertenecen a la familia Flavivirus y son transmitidos por el mosquito *Aedes aegypti*. El virus del Dengue siempre ha sido el más prevalente en los países tropicales, causando más de 50 millones de nuevos casos cada año. En el año 2013, el virus del Chikungunya se extendió por el Caribe y toda América causando una gran epidemia por todo el continente. El virus del Zika que fue descubierto en Uganda en 1947, es el responsable de la actual epidemia en América. Los signos y síntomas son similares en las tres infecciones: fiebre, cefalea, rash, artralgias, conjuntivitis no purulenta. El virus del Zika puede causar complicaciones como el Síndrome de Guillan-Barré y puede estar asociado a microcefalia cuando la infección se produce durante el embarazo. El diagnóstico definitivo de estas infecciones se establece mediante reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o serología.

Abstract

Zika, Dengue and Chikungunya virus are arthropod-borne Flavivirus and are transmitted to humans primarily via the bite of an infected *Aedes aegypti* mosquito. Dengue virus is the most prevalent arthropod-borne viral disease in tropical countries and cause more than 50 million cases every day. In 2013, the Chikungunya virus spreads to the Caribbean and America and caused an epidemic in this continent. The Zika virus was discovered in Uganda in 1947 and is the responsible of the epidemic in the Americas actually. Signs and symptoms are similar in all three infections: fever, headache, rash, arthralgia, conjunctivitis nonpurulent. The Zika virus causes frequent complications such as Guillain-Barré syndrome and the microcephaly may be associated with infection during pregnancy. The diagnosis of Zika, Dengue and Chikungunya virus is definitively established via reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) or Serology.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades transmitidas por vectores han sido y seguirán siendo un problema de salud pública ya que, pese a los esfuerzos por combatirlas, continúan representando más del 17% de todas las enfermedades infecciosas y provocan más de un millón de muertes al año en todo el mundo¹. Los mosquitos probablemente son los vectores más involucrados en la transmisión de enfermedades debido a su amplia distribución mundial, favorecidos por la presencia de factores medioambientales y socioeconómicos que facilitan su multiplicación. De igual forma, el crecimiento constante del turismo hacia países tropicales ha permitido la globalización de dichas enfermedades, provocando la aparición de casos en regiones en donde previamente no se conocían éstas patologías. El virus del Dengue, el Chikungunya y el Zika comparten muchas cosas, entre ellas el hecho de ser transmitidos por un mismo vector: el *Aedes aegypti*. De éstos tres virus, el virus del Dengue es el que clásicamente ha predominado en el mundo, sin embargo a finales del año 2013 y durante el año 2014 se presentó por primera vez en el Caribe una epidemia por el virus del Chikungunya² y posteriormente desde el año 2015 y hasta la actualidad, el virus del Zika ha generado una epidemia en América Latina de tal magnitud que ha obligado recientemente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar una emergencia de salud pública internacional³. El objetivo de esta revisión es comentar las principales características del vector, así como los datos clínicos y epidemiológicos más relevantes de éstas tres enfermedades.

Palabras Clave

Zika, Dengue, Chikungunya.

Keywords

Zika, Dengue, Chikungunya

Correspondencia: Juan Manuel Gómez Cerquera. Dirección: Calle 10 # 6 - 41, Neiva-Huila (Colombia). Tel.: + 57 3102428256. E-mail: juan.gomez@uninavarra.edu.co



EL VECTOR

La hembra del mosquito *Aedes aegypti* es la responsable de la transmisión de éstos tres virus. Perteneció a la familia Culicidae y se cree que probablemente sea originario de Etiopía, llegando al Caribe y América en la época de las colonizaciones europeas transportado en depósitos de agua. El mosquito vive en áreas tropicales entre los 35° norte y 35° latitud sur, aunque actualmente gracias a la globalización y a cambios medioambientales se puede decir que el mosquito habita en los 5 continentes. Se ha descrito su presencia en zonas de hasta 2200 metros de altura en Colombia, siendo prácticamente imposible su presencia en zonas de mayor altitud. El mosquito suele vivir en áreas urbanas siendo cada vez más frecuente en zonas rurales⁴ y se reproduce o se mantiene en formas inmaduras en lugares con depósitos de agua: floreros, tanques, cubetas, lo que explica que su mayor época de replicación sean los meses de lluvia. El *Aedes aegypti* tiene poca capacidad de vuelo por lo que generalmente se localiza dentro de las viviendas y no suele alejarse más allá de los 400 metros; actúa en las horas de la mañana y a últimas horas de la tarde, picando a sus víctimas principalmente en las extremidades. Morfológicamente el mosquito presenta unas bandas blancas en forma de anillos en sus patas, siendo ésta una característica que permite identificarlo con facilidad (Figura 1).



Figura 1. Mosquito *Aedes aegypti*. Tomada de: <http://laestrella.com.pa/vida-de-hoy/salud/minsa-inicia-campana-combate-contra-aedes-aegypti/24009342>

En cuanto al ciclo vital, la hembra del *Aedes aegypti* tiene la capacidad de depositar entre 100 y 200 huevos cada 2 a 5 días. Posteriormente, los huevos pasan por una transformación a larvas y luego a pupas en un periodo de 5 a 10 días. Finalmente se origina el mosquito inmaduro que sólo necesita de 24 horas para convertirse en adulto, con un tiempo de vida que oscila entre 1 y 4 semanas⁵ (figura 2).



Figura 2. Ciclo vital del mosquito *Aedes aegypti*. Tomada de: <http://www.mdm.org.ar/prensa/articulo/202/Gua-comunitaria-y-barrial-frente-a-caso-febril-sospecha-de-DENGUECHIKUNGUNYAZIKA-Virus-en-mi-Comunidad-o-Barrio>

El ciclo infeccioso es el mismo que para otros vectores, en donde el mosquito se alimenta de una persona virémica e ingiere el virus el cual infecta el intestino medio del mosquito en donde se produce la replicación viral durante una semana aproximadamente, para después extenderse hasta las glándulas salivales del mosquito y luego ser inoculado en otra persona sana⁶.

En Europa, se sabe de la existencia del *Aedes aegypti* en las zonas de Madeira (Portugal), sur de Rusia, Georgia y en los Países Bajos y además existe en la costa mediterránea la presencia del *Aedes albopictus* (conocido en España como el mosquito tigre) que tiene la capacidad de transmitir éste tipo de virus⁷. Todo lo anterior, pone en evidencia el riesgo del continente europeo de sufrir una epidemia de las enfermedades transmitidas por éste vector dada la masiva movilización de personas entre América y Europa, especialmente hacia los países bañados por el mediterráneo⁸⁻⁹.

1. VIRUS DEL ZIKA

El virus del Zika es un virus RNA que pertenece al género Flavivirus y fue aislado por primera vez en monos en el año 1947 en Uganda, en el bosque Zika, de donde proviene su nombre. El primer caso en humanos fue descrito en el año 1954 y desde entonces inició su diseminación por Asia y algunas islas del Pacífico. Es precisamente en las islas del pacífico en donde se presentó la primera gran epidemia del virus del Zika en el año 2007 y posteriormente en los años 2013 y 2014 afectando a miles de personas¹⁰. En Febrero del año 2014 se describió la llegada del virus a América



con los primeros casos reportados en la Isla de Pascua en Chile² y luego, en Mayo del año 2015 se confirmaron los primeros casos en Brasil¹¹. Actualmente todo el continente americano se ha visto afectado por el virus del Zika, con casos reportados en todos los países de Suramérica, una gran parte de países de Centroamérica y algunas regiones de Estados Unidos. Por otra parte, en España ya se han notificado la presencia de los primeros casos de pacientes infectados por el virus del Zika en personas provenientes de áreas endémicas.

Pese a que la principal forma de transmisión del virus del Zika es la picadura de un mosquito infectado, se ha descrito hasta la actualidad la posibilidad de transmisión del virus a través de transfusiones de donantes de sangre que provienen de países endémicos¹² y por vía materno-fetal, ya sea como infección congénita o en el momento del parto por contacto sanguíneo¹³. De igual forma se ha reportado la posible transmisión del virus por vía sexual al aislarse el virus en el semen de pacientes con la infección y evidenciarse la misma sintomatología en sus parejas tras tener relaciones sexuales y tras tener la certeza de que sus parejas nunca han estado en zonas endémicas del virus; sin embargo, es conveniente esperar a un mayor número de casos e investigaciones en ese aspecto¹⁴. Se ha descrito también la presencia del virus en orina, líquido cefalorraquídeo y leche materna, aunque no se ha demostrado la transmisión al niño a través de la lactancia materna.

Manifestaciones Clínicas

Como se mencionó en un apartado anterior, el virus del Zika comparte muchas características con otros virus como el virus del Dengue y Chikungunya, por tanto, las manifestaciones clínicas también tienen cierta similitud, aunque hay peculiaridades que hace distinguible a cada enfermedad (Tabla 1). El periodo de incubación es muy variable, pero oscila aproximadamente entre una semana y 10 días tras la picadura del mosquito infectado. La gran mayoría de pacientes infectados no desarrollan la enfermedad (80% de los pacientes), sin embargo, el 20% restante suelen presentar al inicio del cuadro clínico sensación de malestar general, astenia, fiebre de intensidad leve-moderada (38-38.5°C), cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias (principalmente en manos y pies) y en ocasiones edemas en las extremidades. Aunque el cuadro clínico puede ser muy variable, existen dos características principales de ésta enfermedad que son el desarrollo de conjuntivitis no purulenta y el rash maculo-papular muy pruriginoso que inicia en la cara y posteriormente se extiende a las extremidades superiores y tórax.

Otras manifestaciones menos frecuentes son la afectación gastrointestinal (diarrea y náuseas) así como dolor abdominal. Generalmente el cuadro clínico se autolimita en un periodo de 5 a 7 días y no suele ser una enfermedad grave que requiera hospitalización y la mortalidad es muy baja.

Zika, embarazo y microcefalia

Desde que inició la epidemia por el virus del Zika, se han reportado casos que sugieren la asociación de malformaciones y pérdidas fetales en las embarazadas que contraen la infección. Brasil que es el país más afectado por la epidemia, ha reportado más de 4000 casos de recién nacidos con microcefalia de madres que adquirieron la infección durante el primer trimestre del embarazo, calculando un incremento por 20 del riesgo de microcefalia comparado con periodos previos a la epidemia¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. Se ha demostrado la presencia del virus en el líquido amniótico y en tejido cerebral de fetos que desarrollaron microcefalia y calcificaciones cerebrales cuando sus madres adquirieron la infección durante el embarazo, sin embargo, no se ha evidenciado la presencia del virus en otros órganos del feto, lo que sugiere la afinidad del virus por el sistema nervioso¹⁵. Ante la evidencia actual de la estrecha relación que existe entre la infección del virus del Zika en embarazadas y el mal pronóstico fetal, se ha recomendado a las mujeres en edad fértil que habitan en zonas en donde la epidemia está activa que eviten embarazarse por lo menos hasta que pase el pico máximo de la epidemia.

Zika y síndrome de Guillan Barre

Siempre ha existido la sospecha de una relación entre el Síndrome de Guillán Barré y virus del Zika¹⁸, sin embargo, no se ha podido establecer el mecanismo exacto mediante el cual se produce esta asociación. Probablemente como ocurre con otras infecciones, los mecanismos autoinmunes desencadenados tras la infección sean los responsables de esta manifestación clínica. En la epidemia actual que se desarrolla en América, se ha descrito un gran incremento en el número de casos de pacientes con Guillán Barré coincidiendo con infección reciente por el virus del Zika. Otras afectaciones que se han descrito incluyen meningoencefalitis y neuropatías periféricas así como algunos procesos autoinmunes como la purpura trombocitopénica autoinmune. Al igual que en otras infecciones estas complicaciones suelen presentarse entre una y dos semanas posteriores al inicio de la enfermedad.



Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el virus del Zika depende en gran parte de la región en donde se presente el caso, por tanto, en aquellas regiones del planeta en donde circula el virus de forma endémica y existe claramente la presencia del vector, el diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos por sospecha clínica. Las pruebas diagnósticas con IgM contra el virus del Zika, así como la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) no están disponibles en todos los centros sanitarios y debería reservarse para aquellos casos que requieren un seguimiento especial como ocurre con las embarazadas que adquieren la infección durante la gestación o pacientes que presentan alguna complicación (Síndrome de Guillán Barré por ejemplo) en relación con el virus.

En zonas endémicas, el diagnóstico se establece en aquellos pacientes que presentan cuadro clínico agudo de malestar general, fiebre, cefalea, mialgias y artralgias asociado típicamente a conjuntivitis no purulenta y a la aparición el segundo o tercer día de un rash maculopapular muy pruriginoso que inicia generalmente en la cara y luego se extiende al tórax y extremidades superiores. La dificultad clínica radica en que por lo general en las zonas en donde es endémico el virus del Zika, también lo suele ser el virus del Dengue y el Chikungunya, lo que genera dificultades al momento de establecer un diagnóstico clínico claro. Sin embargo, hay ciertas características clínicas que son más evidentes en una infección que en otra, como ocurre con la artritis que es muy marcada e incapacitante en la infección por el Chikungunya o el rash y la conjuntivitis muy típicos del Zika en los primeros días (Ver tabla 1).

Tabla 1. Comparación de las características clínicas de los tres virus.

| Síntomas | Virus Zika | Virus Dengue | Virus Chikungunya |
|---------------|------------|--------------|-------------------|
| Fiebre | ++ | +++ | +++ |
| Rash | +++ | + | ++ |
| Conjuntivitis | ++ | - | - |
| Artralgias | ++ | + | +++ |
| Mialgias | + | ++ | + |
| Cefalea | + | ++ | ++ |
| Hemorragias | - | ++ | - |
| Shock | - | + | - |

Tomado de: Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Disponible en: http://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2016/01_26_16_zika.pdf

En aquellos casos en los que no se puede de forma cla-

ra establecer un diagnóstico clínico, lo más importante desde el punto de vista de laboratorios sería descartar mediante un hemograma la presencia de trombocitopenia que haga sospechar en una infección por el virus del Dengue.

En las regiones en donde la infección por el virus del Zika no es endémica y solo se presentan casos importados, es importante la confirmación diagnóstica mediante IgM para el virus del Zika y por RT-PCR; lo mismo ocurre en embarazadas con la infección aguda y pacientes con complicaciones asociadas a la infección, en los cuales hay que confirmar la infección. Estas pruebas diagnósticas tienen gran valor si se realizan en los primeros siete días tras el inicio de los síntomas, cuando la viremia es mayor. Después de los siete días de iniciado el cuadro clínico, la PCR puede ser negativa, mientras que la IgM contra el virus puede permanecer positiva hasta los 10 días del inicio de la enfermedad¹⁹. No es infrecuente encontrar resultados de serología positiva para el virus del Zika y Dengue ya que se puede presentar una reacción cruzada entre flavivirus, cuando ha existido exposición previa a éstos. En éstos casos es importante la cuantificación de anticuerpos neutralizantes que suelen estar elevadas más de cuatro veces en la infección por el virus del Zika mientras que para el Dengue dichos anticuerpos suelen estar a títulos más bajos¹⁹.

En gestantes en las que se ha confirmado la infección, es indispensable realizar seguimiento ecográfico al feto para detectar anomalías en su desarrollo. La ecografía fetal puede sugerir anomalías desde las 18 a 20 semanas de gestación (microcefalia, calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia) si bien es cierto que la microcefalia suele ser más evidente y se diagnostica generalmente al comienzo del tercer trimestre del embarazo¹⁵⁻²⁰. La realización de RT-PCR en líquido amniótico puede ayudar a confirmar la transmisión vertical del virus, sin embargo, aún no hay datos sólidos que indiquen que la presencia del virus en el líquido amniótico sea un predictor absoluto de desarrollo de malformaciones o pérdidas fetales en todos los infectados.

2. VIRUS DEL DENGUE

El virus del Dengue es un ARN virus, del grupo arbovirus, género Flavivirus. Se conocen 4 serotipos: Denv 1, Denv 2, Denv 3 y Denv 4, que pueden producir cuadros clínicos muy variables, desde casos asintomáticos hasta casos muy severos como el Dengue grave (que generalmente se presentan tras una segunda infección



por un serotipo diferente). El origen de la enfermedad no es claro, sin embargo, hay datos que sugieren su inicio en África, en donde se describía la enfermedad como un calambre repentino, causada por un espíritu maligno²¹.

El virus del Dengue es endémico en cerca de 100 países, afectando el Pacífico, Asia, América y el Caribe. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que se presentaban entre 50 y 100 millones de infecciones al año por esta enfermedad en toda su variedad clínica incluyendo 500.000 casos de dengue hemorrágico y 22.000 muertes principalmente en niños²². Sin embargo, se considera que hay subregistros en muchos países por presencia de enfermedades asintomáticas y por deficiencia en el registro de datos de algunos países. Mientras que todos los estudios coinciden en un aumento significativo de los casos en la última década, también hay evidencia de una disminución en la mortalidad. Stanaway y colaboradores dan una estimación de alrededor de 9000 muertes por año, mucho menor que las estimaciones de la OMS publicados hace una década (10000 - 20000 muertes por año).²³

Manifestaciones Clínicas

La enfermedad del dengue tiene amplia variación clínica que va desde el cuadro asintomático hasta el cuadro clínico florido de dengue grave. Tiene un periodo de incubación de 4 a 10 días. Es una enfermedad sistémica, dinámica que atraviesa tres fases: la etapa febril, la fase crítica y la fase de convalecencia²⁴. La etapa febril por lo general oscila entre 2 a 7 días y suele ser indistinguible de otras enfermedades virales. Se caracteriza por fiebre asociada a manifestaciones generales como mialgias, artralgias, cefalea, dolor retro ocular y en ocasiones diarreas. En esta etapa se puede encontrar a la exploración física algunos hallazgos típicos como petequias (prueba de torniquete positiva), sangrado leve de mucosas, con presencia de hepatomegalia. El dato analítico temprano más destacable al inicio del cuadro clínico es la leucopenia, como ocurre en otras infecciones virales. En los pacientes que presentan una primoinfección, el cuadro clínico por lo general se limita sólo a estas manifestaciones clínicas.

La etapa crítica va generalmente del día 3 al 7 y se caracteriza por la evidencia de extravasación del plasma. Se inicia con descenso de la temperatura corporal y siempre va precedida de la persistente caída del recuento de leucocitos y plaquetas²². Durante la extravasación plasmática aparecen signos clínicos como ascitis y derrame pleural. Cuando esta etapa progresa

se puede presentar disfunción hepática, cardíaca o cerebral y pueden aparecer sangrados que amenacen la vida del paciente. A la exploración física se evidencian signos claros de deshidratación, sangrado espontáneo y alteraciones analíticas más marcadas como mayor leucopenia y trombocitopenia (plaquetas <100.000/mm³), alteración de tiempos de coagulación e incluso elevación de marcadores de daño miocárdico. Esta etapa se manifiesta de forma clara en aquellos pacientes que padecen una segunda infección y por un serotipo diferente del virus del Dengue.

La etapa de convalecencia se caracteriza por la reabsorción de la extravasación de líquidos y típicamente los pacientes presentan un rash generalizado popularmente llamado “el mar rojo con islas blancas” que indica el inicio de la fase de resolución de la enfermedad²⁵.

Hasta el 2009 la OMS clasificaba al dengue en 2 categorías: dengue clásico y dengue hemorrágico. Sin embargo, existían grandes controversias porque no existían criterios claros que definieran la gravedad de la enfermedad. Por esta razón se decidió reclasificar esta enfermedad en dos grandes grupos: dengue y dengue grave²⁶. A su vez el dengue se dividió en dengue sin signos de alarma y dengue con signos de alarma. Los signos de alarma asociados al dengue son: dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, diarrea, somnolencia y/o irritabilidad, hipotensión postural, hepatomegalia dolorosa, disminución de la diuresis, caída de la temperatura, hemorragias en mucosas, caída abrupta de plaquetas (<100.000) asociada a hemoconcentración²⁶. El dengue grave hace referencia a una afectación severa del paciente secundario a extravasación desproporcionada del plasma que conduce a estado de choque hemodinámico con fallo multiorgánico: estrés respiratorio, hemorragias severas, miocarditis, encefalitis, hepatitis, insuficiencia renal aguda entre otros.

Diagnóstico

El diagnóstico de dengue se basa en una correlación entre los hallazgos clínicos y estudios complementarios que ayudan a clasificar la enfermedad. La incidencia de los síntomas varía según las zonas geográficas donde se realizan los estudios concluyendo que la clínica depende de la cepa circulante y su grado de patogenicidad. Las manifestaciones clínicas más documentadas son: fiebre (100%), mialgias (100%), cefalea (52,16%) y vómitos (42,03%).²⁷

Desde el punto de vista de laboratorio, las principales alteraciones incluyen trombocitopenia (100%),



hemoconcentración (93,4%) y leucopenia. Las transaminasas tienen un papel importante en el diagnóstico y control evolutivo del dengue ya que la aspartato aminotransferasa (AST) se eleva hasta en un 80% en el dengue con signos de alarma y el 75% en dengue sin signos de alarma, mientras que la alanina aminotransferasa (ALT) suele estar elevada en un 50% de los casos²⁸.

Confirmación virológica

La detección de anticuerpos anti dengue (IgM e IgG) es la prueba confirmatoria más usada actualmente para el diagnóstico de dengue²⁹. La IgM se suele detectar desde el tercer día después del inicio de la enfermedad y persiste en aumento durante aproximadamente 2 semanas³⁰. La respuesta temprana antidengue IgM se ha relacionado con reacción cruzada con los cuatro serotipos del Dengue así como con otros flavivirus y con la malaria³¹, por tal razón es de suma importancia la información epidemiológica sobre la prevalencia de otros flavivirus para interpretar una IgM positiva.

La detección de RNA virus mediante RT-PCR proporciona un método rápido, sensible y específico para la confirmación de la infección por dengue. La sensibilidad de RT-PCR convencional varía de 48,4 a 98,2%³².

La detección de anticuerpos contra la glicoproteína del Dengue NS1, se puede realizar en sangre, sin embargo, también se pueden encontrar en varios tejidos, haciéndola útil en estudios postmortem³³. Se puede documentar hasta el día 18 después de iniciada la fiebre, ofreciendo mayor ventana para la positividad de la prueba.

3. VIRUS CHIKUNGUNYA

El virus de Chikungunya es un Flavivirus que pertenece a la familia Togaviridae, compuesto por una cadena simple de RNA. El virus fue identificado por primera vez en el año 1953 en Tanzania. Desde el año 2004 se han reportado epidemias con un importante número de casos en el sur de Asia (India)³⁴ y Europa y en el año 2013 se reportó el primer caso de transmisión local de la infección en el Caribe, diseminándose posteriormente por todo el continente americano³⁵. Además de la transmisión del virus por picadura del *Aedes aegypti*, el Chikungunya se puede transmitir por contacto de mucosas con sangre de pacientes con la infección activa. De igual forma la infección se puede transmitir mediante transfusiones sanguíneas y por transmisión vertical en el momento del parto, sin embargo, la transmisión intrauterina no se ha documentado.

Manifestaciones Clínicas

El periodo de incubación de la infección por el virus del Chikungunya oscila entre 2 a 10 días y a diferencia del virus del Zika y del Dengue sólo un pequeño porcentaje de pacientes (en torno al 15%) no desarrollan la enfermedad³⁶. Como en otras enfermedades virales, los síntomas habituales de malestar general, astenia, cefalea y mialgias suelen estar presentes. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes se encuentran la fiebre que suele ser elevada y tiene una duración aproximada de 5 días. Probablemente la manifestación más notable de esta enfermedad es la poliartalgia/poliartritis que a su vez es la manifestación más incapacitante. Las artralgias o artritis suele comprometer a múltiples articulaciones principalmente las manos y tobillos aunque potencialmente se puede afectar cualquier articulación; la afectación suele ser simétrica y se presenta de forma temprana casi a la vez con el inicio de la fiebre y se autolimita en una semana aproximadamente.

El rash es otra manifestación habitual entre los pacientes que padecen esta enfermedad. Suele ser un rash maculo-papular que inicia generalmente en los primeros tres días tras el comienzo de la enfermedad y se autolimita en una semana aproximadamente. La afectación principal es en las extremidades y el tronco y puede ser pruriginoso, aunque no es tan habitual el prurito como en la infección por el virus del Zika. Los síntomas gastrointestinales también se pueden presentar, aunque son menos habituales, principalmente la diarrea, vómito y dolor abdominal.

En cuanto a las alteraciones de laboratorio, como en otras infecciones virales, las más habituales suelen ser la leucopenia (linfopenia) y la trombocitopenia. También puede evidenciarse afectación hepática mediante la elevación de las transaminasas que se suelen normalizar sin ningún tratamiento específico.

Complicaciones a largo plazo

Aunque la enfermedad por el virus del Chikungunya es un proceso agudo, en algunos pacientes se pueden presentar manifestaciones tardías o cronificación de algunos síntomas agudos, principalmente la artritis. Existen grupos de riesgo que suelen ser los mismos que para otras enfermedades: diabetes mellitus, Hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica (principalmente enólica). Este grupo de pacientes suelen desarrollar un cuadro clínico más severo con necesidad en ocasiones de hospitalización para tratamiento y estabilización de sus comorbilidades.

Especial mención requiere la cronificación de la artritis, que puede llegar a cronificarse hasta en un 40% de los pacientes tras la infección, tardando meses e incluso años en remitir (3-5% tras 5 años).³⁷ La artritis suele ser simétrica y migratoria, afectando principalmente articulaciones pequeñas de manos y pies. El grado de compromiso y el tiempo de evolución en ocasiones generan confusión en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes ya que simulan una artritis reumatoide, con la salvedad que en el caso de la artritis por virus del Chikungunya no suelen elevarse el factor reumatoide ni los anticuerpos cíclicos citrulinados.

También se han descrito cuadro de crioglobulinemias y fenómeno de Raynaud meses después de la infección por el virus del Chikungunya.

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección por el virus de Chikungunya se puede establecer de forma clínica en las regiones en donde el virus se transmite de forma endémica, ya que existen características clínicas típicas de esta enfermedad como por ejemplo la artritis y sinovitis con gran limitación funcional que suelen diferenciar la enfermedad de las producidas por el virus del Zika y del Dengue.

En cuanto al diagnóstico de laboratorio, este se puede realizar mediante detección de anticuerpos IgM en sangre mediante la técnica de ELISA, especialmente entre el tercer y quinto día tras el inicio de la sintomatología, si bien es cierto que pueden permanecer títulos elevados de IgM durante varias semanas³⁸. También se puede realizar el diagnóstico mediante técnicas moleculares (RT-PCR) cuya sensibilidad y especificidad es mucho mayor siempre y cuando se realice en los primeros cinco días tras el inicio de la sintomatología.

Tratamiento y prevención

No existe un tratamiento específico para los pacientes que desarrollan la enfermedad por el virus del Zika, Chikungunya o Dengue. El tratamiento es sintomático utilizando de elección el Paracetamol (Acetaminofén) para el control de la fiebre y el malestar general. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) deben evitarse en lo posible en la fase aguda sobre todo en aquellos pacientes que presentan alteraciones hepáticas, trombocitopenia o manifestaciones hemorrágicas. Si el prurito es muy intenso se pueden utilizar antihistamínicos. En caso de complicaciones como la deshidratación, insuficiencia renal aguda se deben realizar medidas habituales de soporte con hidratación intravenosa, analgésicos no AINES y vigilancia hemodinámica.

En el caso del Dengue Grave con manifestaciones hemorrágicas o inestabilidad hemodinámica, se puede requerir la trasfusión de plasma o plaquetas según el estado clínico y analítico de los pacientes.

Las complicaciones más tardías de estas tres enfermedades se tratarán de la misma forma en que se realiza para otras etiologías, por ejemplo, el Síndrome de Guillán Barré tras la infección por el virus del Zika al igual que en otras etiologías, se beneficia del manejo con inmunoglobulinas o recambio plasmático según el grado de severidad de la enfermedad. Lo mismo pasa con otras complicaciones como la meningoencefalitis, la trombocitopenia autoinmune o las radiculopatías, las cuales deben recibir el tratamiento que habitualmente se realiza en la práctica clínica.

En cuanto a la prevención, en las zonas en donde el *Aedes aegypti* es endémico la principal estrategia es evitar la reproducción del vector, evitando mantener recipientes en donde el agua permanezca depositada (botellas, canecas, floreros, etc.) o realizando limpieza periódica de dichos depósitos para eliminar los huevos y larvas del mosquito. El uso de insecticidas de forma periódica en los domicilios, así como repelentes corporales, los toldillos y el uso de ropa que cubra completamente las extremidades son medidas que también ayudan a disminuir la probabilidad de sufrir la enfermedad.

En la actualidad no existen vacunas para ninguna de estas enfermedades por lo que las medidas de protección son la forma actual de prevención.

CONCLUSIÓN

Tras ésta revisión, se puede concluir que aunque los virus del Zika, Dengue y Chikungunya se han convertido en una amenaza de salud pública en los llamados países tropicales, la globalización y la masificación del turismo ha provocado que estas enfermedades sean de interés mundial y obliga a hacer un adecuado control de vectores y reconocimiento rápido de los signos de alarma y de la población de alto riesgo para poder realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa. Enfermedades transmitidas por vectores. Nota descriptiva N° 387. Marzo de 2014. [Internet] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs387/es/>.



2. Clouet-Huerta D, Alfaro-Tolosa P, Rodríguez-Morales AJ. Chikungunya in the Americas: preparedness, surveillance and alert in Chile. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 761-762.
3. Organización Mundial de la Salud. La directora general resume el resultado del Comité de Emergencia sobre Zika. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2016/emergency-committee-zika-microcephaly/en/> (Consultado el 08 de febrero 2016).
4. Harrington LC, Scott TW, Lerdthusnee K, Coleman RC, Costero A, Clark GG, et al. Dispersal of the dengue vector *Aedes aegypti* within and between rural communities. *Am J Trop Med Hyg* 2005;72:209.
5. Christophers, S. "Aedes aegypti (L.) The yellow fever mosquito: its life history, bionomics and structure." Rickard. (1960).
6. Scott TW, Amerasinghe PH, Morrison AC, Lorenz LH, Clark GG, Strickman D, et al. Longitudinal studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: blood feeding frequency. *J Med Entomol* 2000; 37:89.
7. Wong PS, Li MZ, Chong CS, Ng LC, Tan CH. *Aedes* (*Stegomyia*) *albopictus* (Skuse): a potential vector of Zika virus in Singapore. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Aug; 7(8):e2348.
8. Yunicheva YU, Ryabova TE, Markovich NY, Bezzhonova OV, Ganushkina LA, Semenov VB, et al. First data on the presence of breeding populations of the *Aedes aegypti* L. mosquito in Greater Sochi and various cities of Abkhazia. *Meditinskaiia Parazitologia I Parazitarnye Bolezni* 2008;3:40-3.
9. Scholte E, Den Hartog W, Dik M, Schoelitsz B, Brooks M, Schaffner F, et al. Introduction and control of three invasive mosquito species in the Netherlands, July-October 2010. *Eurosurveillance*. 2010;15(45):19710.
10. Cao-Lormeau, V. M, Musso, D. Emerging arboviruses in the Pacific. *Lancet* 2014; 384: 1571-1572.
11. Carvajal A, Peña S. Oletta J. Infección por virus Zika (VZIK): arbovirosis emergente en las Americas. Sociedad Venezolana de Salud Pública. Disponible en <http://anm.org.ve/tmp-ravatech.com//svcobtenerpdfrevisataboletin.php>.
12. Musso D, Nhan T, Robin E, Roche C, Bierlaire D, Zisou K, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014, *Eurosurveillance* 19 (2014).
13. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau M, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French polynesia, December 2013 and February 2014, *Eurosurveillance* 19 (2014).
14. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015; 21:359.
15. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*. 2016 Feb 10. [Epub ahead of print]
16. Rapid risk assessment: Zika virus epidemic in the Americas: potential association with microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, December 10, 2015. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/zika-virusamericas-association-with-microcephalyrapid-risk-assessment.pdf>.
17. Pan American Health Organization. Epidemiological Alert: Neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Implications for public health in the Americas, 1 December 2015. Disponible en: <http://www.paho.org/information-management-and-dissemination/epidemiological-alerts-and-updates>. Consultado en Febrero 8 de 2016.
18. Oehler E, Watrin L, Larre P, Leparc-Goffart I, Lastere S, Valour F, et al. *Euro Surveill*. 2014;19(9). pii: 20720.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Zika Virus: For Health Care Providers: Diagnostic Testing. Disponible en: <http://www.cdc.gov/zika/hc-providers/diagnostic.html> (Accessed on February 20, 2016).
20. Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyrar development of the human brain. *Ann Neurol* 1977; 1: 86-93.
21. Harper D. Etymology: dengue. Online Etymology Dictionary. 2001. Consultado 2 feb 2016. Disponible en: <http://wwwnc.cdc.gov/eid>.

22. World Health Organization (noviembre de 2012). «Dengue and severe dengue». Consultado el 02 feb 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/en/>
23. Stanaway JD, Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Coffeng LE, Brady OJ, et al. The global burden of dengue: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis* 2016; published online Feb 10. Consultado 20 feb 2016. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00026-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00026-8).
24. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, Reiter P, Sanders EJ, Vorndam AV. Dengue and dengue haemorrhagic fever. *Lancet*, 1998, 352:971–977.
25. Martínez E, Polanco A, Pleites E. Why and how children with dengue die? *Revista cubana de medicina tropical*; 2008, 60(1):40–47.
26. Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2009. (págs. 10 a 14). Consultado 2 feb 2016. Disponible en: http://www.who.int/topics/dengue/9789995479213_spa.pdf.
27. Ramakrishna P, Bloor R, Thaliath A, Yesudasan S, George T, Ponadka Rai M, et al. Correlation of Clinico haematological Parameters in Paediatric Dengue: A Retrospective Study. *Journal of Tropical Medicine [Internet]* 2015. Consultado 10 feb 2016. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/647162>.
28. Wang XJ, Wei HX, Jiang SC, He C, Xu XJ, Peng HJ. Evaluation of aminotransferase abnormality in dengue patients: A meta analysis. *Acta Tropica* 2016; 156: 130–136.
29. De Paula S, Fonseca B. Dengue: a review of the laboratory tests a clinician must know to achieve a correct diagnosis. *Braz. J. Infect. Dis.* 2004; 8(6), 390–398.
30. Prince H, Matud J. Estimation of dengue virus IgM persistence using regression analysis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011;18(12), 2183–2185.
31. Groen J, Koraka P, Velzing J, Copra C, Osterhaus A. Evaluation of six immunoassays for detection of dengue virus-specific immunoglobulin M and G antibodies. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000;7(6), 867–871.
32. Chua K, Mustafa B, Abdul W, Et al. A comparative evaluation of dengue diagnostic tests based on single-acute serum samples for laboratory confirmation of acute dengue. *Malays. J. Pathol.* 2011; 33:13–20.
33. Lima M, Nogueira R, Schatzmayr H. A new approach to dengue fatal cases diagnosis: NS1 antigen capture in tissues. *PLoS Negl. Trop. Dis* 2011; 5(5), e1147.
34. Bhagwati C, Madhulika M, Mehta KD, Goswami YS. Profile of the chikungunya infection: a neglected vector borne disease which is prevalent in The Rajkot District. *J Clin Diagn Res.* 2013;7:1008–11.
35. Fischer M, Staples JE, Arboviral Diseases Branch, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, CDC. Notes from the field: chikungunya virus spreads in the Americas – Caribbean and South America, 2013–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:500–1.
36. Burt FJ, Rolph MS, Rulli NE, et al. Chikungunya: a re-emerging virus. *Lancet* 2012; 379:662.
37. Mathew J, Goyal V, George E, Thekkemuriyil DV, Jayakumar B, Chopra A, et al. Rheumatic-musculoskeletal pain and disorders in a naïve group of individual 15 months following a Chikungunya viral epidemic in south India: A population based observational study. *Int J Clin Pract.* 2011;65:1306–12.
38. Chua CL, Chan YF, Sam IC. Characterisation of mouse monoclonal antibodies targeting linear epitopes on Chikungunya virus E2 glycoprotein. *J Virol Methods.* 2014;195:126–33.



Revisión

Estado actual del Chikungunya en Colombia Current situation with Chikungunya in Colombia

José Luís Cuellar Pascuas¹; María Camila Lozano Muñoz¹; Víctor Hugo Torrente Ramírez¹; Humberto Salinas Polanía²

1. Estudiante de Medicina, Séptimo Semestre, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.

2. Estudiante de Medicina, Sexto Semestre, Fundación Universitaria Navarra - UNINAVARRA, Neiva - Huila.

Resumen

Actualmente en Colombia, al igual que en muchos países se ha ido expandiendo una enfermedad viral la cual es transmitida al ser humano mediante los mosquitos *Aedes aegypti* y/o *Aedes albopictus*. Dichos mosquitos son comunes en todos los rincones del país y el mundo. El Chikungunya, propiamente dicho, tiene unos signos y síntomas que son muy parecidos a las manifestaciones clínicas de otra enfermedad tropical, el dengue, el cual incluye, al igual que el Chikungunya, artralgia y/o poliartalgias con presentación aguda, mialgias, cefalea intensa y fiebre (<39°), por lo cual es el diagnóstico diferencial más común de ésta enfermedad. Aunque son muchos los pacientes que se recuperan notablemente y en su totalidad, también existe un alto porcentaje de los mismos que persisten con la sintomatología mencionada anteriormente durante un lapso de tiempo prolongado después de la resolución de la infección. Es de real importancia mencionar que aunque los síntomas no sean alarmantes, se deben estar monitoreando para llevar un control adecuado de la evolución y de la existencia de una coinfección con otras patologías para evitar que la enfermedad tenga un impacto en la morbimortalidad.

Es importante destacar que a partir del primer registro de Chikungunya, la propagación de éste se incrementó exponencialmente creando un problema de salud pública en la humanidad, ya que con el pasar del tiempo, era mayor el número de individuos afectados. No obstante, no existe ningún antivírico con el cual se puedan someter a los pacientes a un tratamiento propio de la enfermedad. Sin embargo, el manejo consiste en aliviar los síntomas que refiere cada paciente con antipiréticos para la disminución de la fiebre y analgésicos, logrando atenuar el dolor articular mientras pasa la fase aguda.

El Chikungunya surge entre tres y siete días después de la picadura de un mosquito infectado y este proceso puede llegar a durar entre dos y doce días. Por consiguiente, para prevenir la picadura de los mosquitos es necesario tener en cuenta y llevar a cabo algunas recomendaciones, tales como: no conservar agua en recipiente para que no se conviertan en criaderos de mosquitos, tapar los tanques o depósitos de agua de uso doméstico, no acumular basura, utilizar mallas o mosquiteros en ventanas, puertas y en las camas de personas infectadas con Chikungunya para evitar que nuevos vectores se infecten y así comenzar la distribución y propagación del virus a los familiares o personas cercanas del mismo .

Abstract

Currently in Colombia, very much like in other countries there has been a disease going viral which can be transmitted through human vector. This type of vector is very common in various parts of the country and the world; the mosquitos are infected with the virus. The Chikungunya, properly known, have signs and symptoms that are very similar to clinical manifested tropical virus called, dengue, which includes, just as Chikungunya, arthralgia and/or polyarthralgia with an acute presentation, myalgia, intense migraine and fever (<39°), which indicated a common differential diagnostic for this illness. Although many patients have recovered significantly, there's also a high percentage of the same symptoms that were mentioned above, can still appear long after fighting the infection. It's very important to mention that although the symptoms aren't very alarming, they should be monitored to be able to properly control the developing and existence of a coinfection with a different pathology that might influence the sickness into death. It's important to mention that from the first moment the Chikungunya was registered, the information that was spread grew exponentially which created a human public health problem, because there was a growing number of people affected. However, there isn't an antiviral that can be given to the patients to receive a proper treatment for the illness, anyhow, the constant care to ease the symptoms with antipyretic to reduce fever and pain killers to mitigate any articulate pain in the meantime during the symptomatic phase. The Chikungunya lasts between three to seven days after the infected mosquito bite and this process can last between two to twelve days. Therefore, to prevent any mosquito bites in the future, it's important to know a couple of recommendations, such as: do not keep any water in any container so there isn't a mosquito bed, cover the water tanks or water storage, do not hoard any garbage, use window, door, and for the beds with people infected with this virus to avoid any new vectors or spreading of the virus to the family or persons close to it.

Palabras Clave

Virus Chikungunya, Alphavirus, Aedes, Dengue, Epidemiología, Prevención, Colombia.

Keywords

Chikungunya Virus, Alphavirus, Aedes, Dengue, Epidemiology, Prevention, Colombia.

Correspondencia: María Camila Lozano Muñoz. Dirección: Av la Toma # 13-21, Neiva-Huila (Colombia). Tel: +57 3159273316. E-mail: mariacmunoz@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La fiebre Chikungunya es una enfermedad vírica transmitida al ser humano por mosquitos *Aedes aegypti* y/o *Aedes albopictus*. “Chikungunya” es una palabra del idioma *kimakonde* que significa “doblarse” en alusión al aspecto encorvado de los pacientes debido a los dolores articulares y musculares provocados por el mismo.¹

El movimiento poblacional, al igual que la globalización y el cambio climático son factores que condicionan y modifican el comportamiento epidemiológico de una enfermedad, permitiendo que se presente un auge de casos, para ello, se debe realizar una obtención de datos epidemiológicos que corroborarán y arrojarán nuevas y contundentes conclusiones acerca del agente patológico a estudiar. Tal es el caso del virus Chikungunya (VCHIK), un alfa virus de tipo RNA, perteneciente a la familia *Togaviridae*.² Se trata de un agente viral reemergente que presenta un cuadro clínico y sintomático característico (fiebre, artralgia, mialgia, lesiones dérmicas, astenia y adinamia) generando una incapacidad parcial en el individuo afectado. Esto causa preocupación y atención en los sistemas de salud a nivel global puesto que, durante los últimos cuatro periodos epidemiológicos estudiados se reportó un contundente aumento de casos en la región Suramericana; ubicando así este agente infeccioso como un problema de salud pública que satura el sistema general de salud y por lo tanto, disminuyendo y empeorando la efectividad y calidad de la atención.

EPIDEMIOLOGÍA

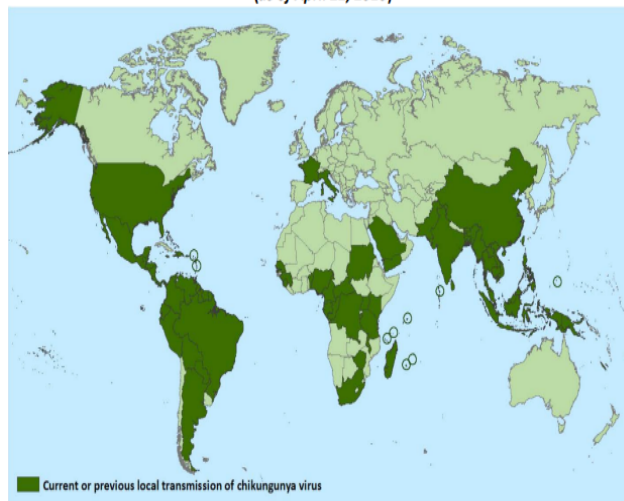
Global

Inicialmente en 1952 se describen los primeros casos de fiebre por Chikungunya en el continente africano, específicamente en Tanzania, posteriormente en 1960 y 1990 se evidencian casos nuevos y relevantes en el resto de África y el continente asiático. Durante los años siguientes, la enfermedad se esparció hasta que en el 2004 en la isla Lamu (Kenya) se reportó un incremento importante en la incidencia del virus, llegando al 75% de seroprevalencia. Desde ese entonces, la expansión del virus al resto del mundo fue exponencial, como primera instancia, en el 2007, el virus se instaló en Italia causando una epidemia. En 2011 y 2013 nuevamente se detecta un incremento de casos en África, Asia y parte de Europa.³

En el año 2013 se registra el primer caso de Chikungunya en el continente Americano, en San Martín (Is-

las Caribeñas), en un periodo de un mes se reportaron 50 casos; dando inicio a una expansión a lo largo de éste continente, llegando a infestar más de 31 países entre ellos Colombia; puesto que su ubicación geográfica permite que más del 70% de los municipios se encuentren por debajo de los 2.200 metros sobre el nivel del mar, esto junto a su variabilidad climática, hacen de ésta región *Tropical-Húmeda* un lugar óptimo para el desarrollo y propagación del vector del virus de Chikungunya.⁴

Countries and territories where chikungunya cases have been reported*
(as of April 22, 2016)



*Does not include countries or territories where only imported cases have been documented. This map is updated weekly if there are new countries or territories that report local chikungunya virus transmission.

Figura 1. Adaptado de Centers For Disease Control And Prevention (2016). Tomado de: <https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>

En Colombia

En los últimos años, la infección por el virus de Chikungunya en Colombia, se ha visto alterada ya que hubo un pico epidemiológico entre los años 2014 y 2015 donde la tasa de infección llegó a ser la más alta registrada hasta la actualidad (2017), se trata de 74.566 casos confirmados, en el cual los departamentos más afectados fueron: Norte de Santander con 29.444 casos confirmados, seguido del departamento del Huila con 22.363 casos confirmados, posterior a estos se encuentran Sucre, Bolívar, Córdoba y Antioquia. En base a lo anterior, se evidencia un aumento en la existencia del vector infectado con el virus, esto debido a los factores ambientales que favorecen la transmisión del mismo en el país y la falta de educación y prevención.⁵

Un reporte del Instituto Nacional de Salud en Colombia identificó 231.392 casos confirmados por clínica, de los cuales 22.363 fueron reportados en el departamento del Huila, hubo 1.528 casos confirmados por

laboratorio, de los cuales 58 fueron ubicados en zonas rurales del departamento. (5)

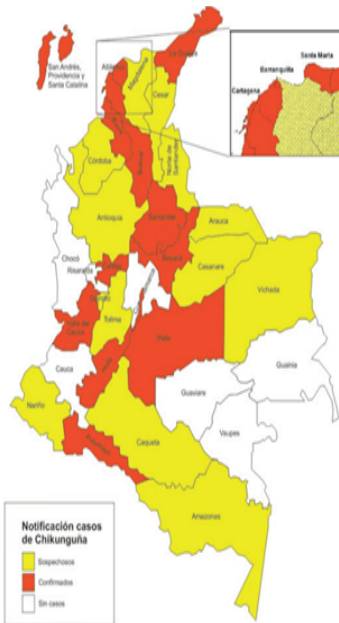


Figura 2. Entidades territoriales de Colombia con casos confirmados y sospechosos de enfermedad por virus del Chikungunya, 30 de septiembre del 2014. Tomado de: <https://www.slideshare.net/reniltonregorodrigue/chikungunya-enfermedad-viral>

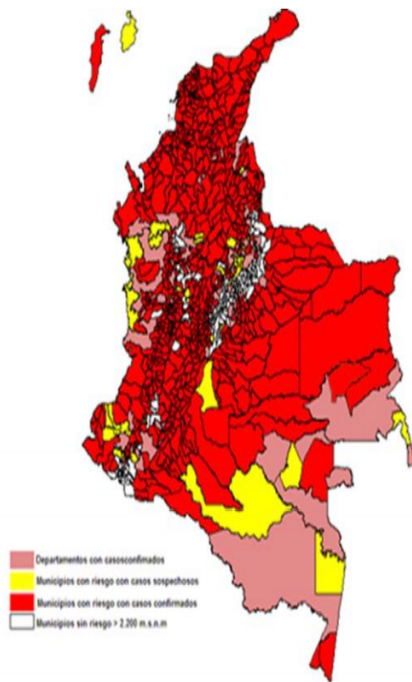


Figura 3. Entidades territoriales y municipios con casos confirmados y sospechosos de Chikungunya, Colombia a 2 de Enero, 2016. Tomado de: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiologico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf>

Estos resultados ubican al departamento del Huila en la segunda posición de las regiones más afectadas por Chikungunya en Colombia. Esto debido a la gran cantidad de factores de riesgo (características culturales, sociodemográficas y climatológicas o ambientales propias de la región) que lo predisponen a un auge en el crecimiento, desarrollo y propagación del virus.

La tasa de mortalidad por Chikungunya es baja, pero existen factores que aumentan la probabilidad de la misma, algunas de ellas son: las personas mayores con alguna patología de base o con diferentes comorbilidades tienen mayores complicaciones y riesgo de muerte.^{1, 22, 23} Así mismo, las mujeres embarazadas tienen hasta un 49% de riesgo de transmisión vertical del virus al feto (1,24); también se han evidenciado complicaciones neurológicas, enfermedades miocárdicas y hemorragias relacionadas a la transmisión del virus durante el parto, además de abortos durante el primer trimestre de gestación.^{1, 8, 25}

PATOGÉNESIS

La fase aguda de la infección por Chikungunya ocurre de días a semanas; al no haber tratamiento previo por desconocimiento del agente etiológico o la baja prevalencia de esta enfermedad,¹ se abre paso a que nuevos vectores se infecten con el virus y que haya una posterior propagación a la familia o personas cercanas al mismo. La infección puede ser desencadenada por afecciones crónicas, dicha fase se caracteriza por una exacerbación de síntomas específicos tales como: poliartalgias, fiebre, cefalea, rash y mialgias.^{1, 6} Estos procesos inmunológicos mediados por el organismo limitan y dificultan las actividades de la vida diaria en los individuos, generando dependencia hasta que la infección sea eliminada completamente o de tiempo indefinido.¹

El tropismo celular del agente infeccioso tiene predilección por células epiteliales, endoteliales del bazo, hígado y cerebro, líneas sanguíneas mieloides y linfoides como los fibroblastos, monocitos, macrófagos y miocitos.⁴ Siendo esto corroborado por estudios científicos in vitro recientes que demuestran que no son susceptibles los linfocitos B y T, ni las células diana mediadoras en el proceso inmunológico desencadenado por este virus. Se sabe que el Chikungunya causa bastante daño celular por medio de un proceso llamado necrosis.¹ ⁴ En fases iniciales el virus tiene como célula diana el tejido linfoide, las células del hígado, musculo y articulaciones.⁴ Si la infección persiste pasados 44 días del periodo patogénico, el virus se dirige hacia nuevas



células diana tales como: los macrófagos del bazo y células endoteliales en los sinusoides del hígado, generando así una fase crónica con exacerbación de los síntomas y dificultad en el manejo de la infección.⁴

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

En zonas endémicas, los monos, roedores y aves son reservorios exclusivos del virus del Chikungunya, posteriormente surgieron grandes epidemias donde el virus sufrió mutaciones las cuales le permitieron pasar de los animales al ser humano, mayormente derivado de los monos.^{4,8}

Existen dos tipos de transmisión, el enzoótico selvático y el endémico urbano cuya diferencia principal es la especie de vector transmisor y el tipo de huésped al que afecta.

La transmisión enzoótico selvática se da por la especie de mosquitos *Aedes spp.*, en los cuales se encuentran los *A. furcifer*, *A. Vittatus* y *A. Fulgens*, entre otros; afectando, principalmente a primates y no a seres humanos.^{1, 4, 5} Por otra parte la transmisión endémica urbana se da por las especies *Aedes aegypti* y/o *Aedes albopictus* las cuales van afectar exclusivamente a los humanos.¹

Teniendo en cuenta lo anterior, se deja claro que las especies *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* son los principales vectores de transmisión del virus de Chikungunya al ser humano, esto se da por medio de la inoculación del mismo a través de la picadura de la hembra hematófaga del vector, seguido del ciclo vital propio del agente infeccioso. Sin embargo, otro tipo de transmisión que se ha descrito desde la última epidemia es la transmisión materno-fetal o también conocida como transmisión vertical,^{1, 6, 7} esta se da cuando el agente patológico pasa al feto por medio de la circulación placentaria de una madre infectado por el virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Global

El virus del Chikungunya presenta variabilidad en su presentación clínica, en los últimos años debido a nuevos reportes en Europa y África, se registran presentaciones sintomáticas, propias de la enfermedad, en concomitancia con hallazgos articulares, cutáneas, microangiopáticas, alteraciones sistémicas no muy comunes y cambios en el electrocardiograma, evidenciando afectación cardiovascular,³⁰ todos ellos síntomas y signos que no son patognómicos de la enfermedad. También se reportó un caso de Chikungunya

asociado a púrpura trombocitopénica, en la Guayana francesa, dicha asociación no era muy común, de hecho, es el primero caso reportado ya que, entre la familia de los arbovirus, solamente el dengue y la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo se han relacionado con dicha enfermedad.³¹

El cuadro clínico inicia con fiebre, acompañado de dolores articulares (artralgia), también se presenta lesiones cutáneas, a veces con prurito. El Chikungunya tiene tres etapas: la primera, llamada aguda, puede tardar hasta 3 semanas en las que se presenta fiebre, dolores articulares y brote cutáneo. La segunda es conocida como subaguda y la persona puede durar hasta dos meses con molestias articulares y la tercera es considerada una etapa crónica, en la que los afectados padecen dolores e inflamación permanentes en las articulaciones por más de tres meses, incluso años.³²

Las complicaciones que se presentaron durante la epidemia del 2014 en América fueron: hemorragia leve, miocarditis, uveítis, meningoencefalitis, parálisis flácida, retinitis y síndrome de Guillian – Barré¹

En Colombia

Cabe mencionar que del 3% - 28% de los pacientes infectados con el virus de Chikungunya son asintomáticos, lo cual ayuda a la propagación del mismo.^{1, 9, 10} El periodo de incubación del virus dura entre 2 a 12 días, lapso con el cual se pueden describir o clasificar 3 presentaciones clínicas diferentes.^{1, 6, 11, 12, 13, 14}

Aguda

Esta fase dura unos días a pocas semanas, es autolimitada y mejora con manejo sintomático,^{1, 16} es decir, con analgésicos y antipiréticos, para el manejo del dolor y la fiebre, respectivamente. El cuadro clínico se caracteriza por un síndrome febril de inicio brusco, intermitente que se acompaña de artralgias y/o mialgias que duran aproximadamente de 3 a 10 días.¹ Se asocia con cefalea, náuseas, mareo, emesis, poliartritis migratoria, fatiga y síntomas conjuntivales (conjuntivas rojas, conjuntivitis, irritación, fotofobia, entre otros), además de síntomas articulares los cuales son simétricos y tiene una predilección por las articulaciones proximales, miembros superiores e inferiores.^{1, 12, 15} El descenso de la fiebre se da al tercer día junto con la aparición de exantemas maculo – papulares de predominio en el tronco los cuales más adelante aparecerán en extremidades como cara, palmas y plantas, también se pueden presentar enantemas en la mucosa oral, petequias, lesiones vasculíticas y vesículo – ampollas con descamación.^{1, 16}



Hay que tener en cuenta que durante ésta fase la viremia se encuentra presente, por lo tanto se deben llevar a cabo una serie de recomendaciones para evitar que el virus se propague. Como primera instancia se debe evitar que el paciente tenga contacto con los vectores, para esto se pueden utilizar diferentes medidas de aislamiento como son el toldillo, el uso del repelente, fumigación del vector y el aislamiento mismo del paciente ¹

Subaguda

Normalmente entre el séptimo y décimo día los pacientes mejoran, pero se ha reportado que en ciertos grupos los síntomas han reaparecido, como: poliartrosis distal, exacerbación del dolor óseo y tenosinovitis hipertrófica en muñecas y tobillos, además de trastornos vasculares periféricos como el síndrome de Raynaud, síndrome del túnel carpiano, síntomas depresivos, astenia y adinamia ¹⁷ Se realizó un estudio en donde se quería indagar la causa de la prolongación de los síntomas articulares y se encontró una asociación genética con el haplotipo HLA- B 27. ^{1, 9, 18}

Crónica

En ésta fase los síntomas persisten más de tres meses; inclusive se han evidenciado casos de pacientes con síntomas de un año o más de evolución. Se caracteriza por astenia, adinamia y artralgia inflamatoria. ^{1, 12, 14} Existe una sintomatología atípica que incluye meningoencefalitis, convulsiones, síndrome cerebelos, encefalopatía, parálisis y síndrome de Guillian Barré, hablando del sistema neurológico; en el sistema ocular, se puede evidenciar neuritis óptica, iridociclitis, uveítis y epiescleritis; en el sistema cardiovascular, insuficiencia cardíaca, arritmias, miocarditis y pericarditis, y por último, manifestaciones dermatológicas como úlceras intertriginosas, dermatosis vesículo – ampollas e hiperpigmentación. Otras manifestaciones atípicas que se pueden encontrar son discrasias sanguíneas, insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal aguda, hepatitis, pancreatitis y síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH). Estos síntomas atípicos se pueden desarrollar debido a uno de los siguientes mecanismos: 1) al efecto directo del virus sobre el tejido afectado, 2) a la respuesta inmunológica de cada persona o 3) a la toxicidad y/o reacciones adversas de los fármacos. ^{1, 12, 14, 19, 20}

Existen unos factores de riesgo que ayudan a que los pacientes lleguen a ésta fase de la enfermedad, los cuales son: 1) edades extremas (menores de cinco años y mayores de sesenta y cinco), 2) haber cursado con

un cuadro agudo grave, 3) tener comorbilidades como diabetes, insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, VIH, tuberculosis, enfermedad cardiovascular y de células falciformes, etc., y por último, 4) haber tenido una enfermedad articular previa. ^{1, 12, 14}

Durante todas las fases de la enfermedad hay que tener en cuenta los diagnósticos diferenciales, ya que la presentación clínica del virus del Chikungunya es similar a la presentación clínica de otras infecciones como el dengue, que se presenta más que todo en la región del Caribe y el Zika, ya que presentan cuadros febriles, mialgias y artralgias, síntomas que también presenta el virus del Chikungunya, la diferencia se encuentra en que con la última se presentan manifestaciones como poliartroalgia bilateral debilitante y en algunos casos artritis. ^{1, 21}

TÉCNICAS DE LABORATORIO

El diagnóstico de esta infección es clínico, epidemiológico y de laboratorio. ^{12, 14, 26} Éste se confirma al detectar el material viral con técnicas las cuales son capaces de identificar el RNA viral y los anticuerpos específicos del virus. Actualmente se están utilizando más las técnicas moleculares que las serológicas. Durante la viremia (fase febril) es fácil establecer la presencia de ácido nucleico viral en muestras sanguíneas mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa (RT-PCR, por la sigla en inglés). ¹ La viremia puede tardar una semana y en algunos casos persistir dos semanas después del comienzo de los síntomas. Es importante tener en cuenta que ésta técnica se puede utilizar durante los primeros 7 días de la enfermedad, por otro lado, el ácido nucleico se puede identificar durante las dos semanas siguientes. ^{1, 9, 28} Otra técnica muy común es la prueba de ELISA para la detección de anticuerpos IgM e IgG durante la fase aguda y la convalescente. La IgM aumenta del día quinto al séptimo después de los síntomas y continúa elevado de dos a tres meses después. La técnica de preferencia para el diagnóstico es la de ELISA por su alta especificidad y poca reacción cruzada (1, 4, 9, 12, 29). Para que el diagnóstico con IgG sea positivo, al menos debe haber un aumento cuádruple de la misma, estos valores van a encontrarse elevados de por vida y se recomienda cuantificarla cuando las técnicas anteriores hayan sido negativas. ^{1, 4, 9, 12, 29}

En Colombia los resultados de laboratorio van a arrojar las siguientes manifestaciones: trombocitopenia acompañada de leucopenia, tendencia a la elevación de marcadores como la proteína C reactiva, la velocidad de eritrosedimentación y las enzimas hepáticas. ^{1, 27}



DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

El principal agente diferencial del Chikungunya es su antecesor, el dengue. Las manifestaciones clínicas causadas por el agente mencionado anteriormente son similares a las manifestaciones clínicas propias del virus del Chikungunya (síndrome febril agudo, mialgias y adinamia), por lo tanto, hay que tener buenas bases y conocer muy bien ambas infecciones para no llegar a caer en el error de diagnosticar la patología que no es y aún peor, comenzar a tratarlo con fármacos que pueden causar alguna reacción adversa o tolerancia a la misma. Algunas manifestaciones que son propias del Chikungunya son: mialgias, poliartralgia bilateral debilitante y en algunos casos la artritis, las cuales son de gran relevancia al momento de diferenciar y diagnosticar la enfermedad.^{1,3} Hay que tener en cuenta que no solo las manifestaciones clínicas que presentan ambas infecciones son similares sino también su ubicación, ya que principalmente se encuentran en los países americanos y en zonas del caribe en donde su vector tiene mejores condiciones para la reproducción, crecimiento y distribución del virus.^{1,3}

En la siguiente tabla (Tabla 1) se muestra la diferencia comparativa de las características clínicas de ambas enfermedades:

PREVENCIÓN

Frente al alto número de pacientes infectados con el virus del Chikungunya en Colombia, las autoridades correspondientes y los entes territoriales deben generar medidas específicas propias a encaminar la disminución oportuna de estos brotes.^{1,12,26}

Es importante generar pautas y procesos en salud con énfasis en el control de agentes infecciosos víricos tales como la vigilancia epidemiológica activa y pasiva en pacientes que presente cuadros febriles inespecíficos, vigilancia clínica en viajeros recientes de zonas endémicas que presenten cuadro sintomático para un mayor control del mismo y para estar preparados por si vuelve a haber otra epidemia como la hubo hace dos años en Colombia. También es importante el desarrollo de planes y estrategias en salud encaminadas al mejoramiento en la calidad de vida de poblaciones en riesgo, realizar estudios periódicos sobre la aparición y ciclo de vida en los vectores encargados de la propagación y aumento de casos, la educación comunitaria y las charlas educativas en las cuales se expliquen todas las medidas necesarias que se pueden tomar antes, durante y después de un brote y/o un nuevo caso de epidemia; estos procesos permiten definir y generar intervenciones oportunas en la población de riesgo.^{1,12,26}

Tabla 1. Diferencias comparativas entre Chikungunya y Dengue.

| Características Clínicas | Chikungunya | Dengue |
|--------------------------|-------------|--------|
| Fiebre | +++ | ++ |
| Mialgias | + | ++ |
| Artralgias | +++ | +/- |
| Erupciones Cutaneas | ++ | + |
| Discrasias Hemorrágicas | +/- | ++ |
| Shock | - | +/- |
| Leucopenia | ++ | +++ |
| Linfopenia | +++ | ++ |
| Neutropenia | + | +++ |
| Trombocitopenia | + | +++ |

Tabla 1: +++ = (70-100 % de pacientes), ++ = (40-69 % de pacientes), + = (10-39 % de pacientes), +/- = (<10 % de pacientes), - = (0 % de pacientes).

Adaptado de Fiebre causada por el virus Chikungunya, enfermedad emergente que demanda prevención y control, revista scielo (2014)

Tomado de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242014000500007



El aumento en la presencia del virus Chikungunya en las Américas permitirá la aparición de nuevos estudios encaminados al desarrollo de vacunas e intervenciones farmacológicas específicas efectivas contra este tipo de infecciones.¹

DISCUSIÓN

Sabemos que el Chikungunya es una enfermedad vírica transmitida por vectores de inicio y desarrollo patogénico rápido y eficaz; que durante los últimos años ha habido un auge en la aparición de nuevos y diferentes casos por la presencia de una expansión vírica incontrolable. El cual, en nuestra región genera saturaciones e impedimentos en el sistema nacional de salud ya que no es posible abarcar la totalidad de la población que acude a los servicios de salud ya sea por la misma enfermedad o por diversas molestias de otras patologías. Debemos tener en cuenta los diversos factores que juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad como lo son: la automedicación, un porcentaje de pacientes, sobre todo en zonas rurales de nuestro país optan por esta práctica por diferentes limitaciones demográficas y/o socioeconómicas; además hay que tener en cuenta los errores diagnósticos confirmatorios por parte de los profesionales de salud que impiden una adherencia adecuada al tratamiento de la enfermedad, generando un manejo inadecuado de estos pacientes que buscan solventar sus agonías o dificultades, puesto que les impiden desarrollar sus actividades normales de la vida diaria.

Es importante adelantar estrategias en salud y procesos, tales como planes basados en evidencias para gestionar y solventar los brotes tanto antiguos como nuevos; proporcionar apoyo y orientación técnica a las entidades de salud, para que gestionen eficazmente los casos, no solamente del virus Chikungunya sino también de otras patologías para evitar una saturación en el sistema; prestar apoyo a las entidades de salud para que mejoren sus sistemas de notificación, proporcionar información a nivel regional sobre el tratamiento, el diagnóstico y el control de los vectores junto con el Instituto Nacional De Salud; publicar directrices y manuales para las entidades públicas y privadas sobre el tratamiento y el control de los vectores; animar a las entidades a crear y mantener capacidades que les permitan detectar y confirmar casos; atender a los pacientes y poner en práctica estrategias de comunicación social para reducir la presencia de los vectores, evitando así la propagación de la misma. Estas estrategias pueden generar a largo plazo una adecuada promoción y prevención del Chikungunya, permitiendo así una mejora en la calidad de vida de nuestra población.

CONCLUSIÓN

Después de haber realizado una revisión sistemática del virus del Chikungunya en diferentes bases de datos, se pudo evidenciar:

- Se debe llevar a cabo un control entomológico.
- Existe poca información de alta calidad donde se recalque la epidemiología y el comportamiento del virus, tanto en la población de riesgo como en las diferentes zonas expuestas o con alto índice de infección, por lo tanto, es de suma importancia la vigilancia del vector durante todo su ciclo vital y su hábitat para erradicar o disminuir la propagación de la misma.
- Se debe realizar un control efectivo de criaderos del virus, el cual incluye saneamiento ambiental, educación en la salud y en la prevención del mismo, la participación de la comunidad, recalando las poblaciones de riesgo y el control tanto químico como biológico en donde se deben tener en cuenta las características de los diferentes vectores del Chikungunya (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*).
- El conocimiento en las intervenciones de prevención y control para erradicar o disminuir dicha problemática es muy poca, por lo tanto, es necesario llevar a cabo proyectos de educación como charlas, presentaciones o estrategias dinámicas con la participación de la comunidad para modificar, reducir y eliminar hábitos o prácticas que ayudan a la distribución del vector.
- Es necesario aislar a las personas infectadas durante un brote, especialmente en la fase aguda o virémica de la enfermedad, es decir, durante la primera semana para evitar que el vector pique a la persona, se infecte y de esta forma comenzar la diseminación de la enfermedad, dicho aislamiento se puede realizar con el uso de repelentes y mosquiteros con insecticida.
- En espacios laborales también es importante implementar todas las medidas de protección personal y ambiental para prevenir la propagación, también es prudente que el individuo afectado tome reposo en casa con las medidas mencionadas anteriormente.
- El manejo y tratamiento de la enfermedad es sintomática, el cual incluye la administración de

acetaminofén para el control de la fiebre, y de antiinflamatorios no esteroideos para el alivio poliarticular. Si los síntomas persisten a pesar del tratamiento previo, se debe administrar corticoides teniendo en cuenta los riesgos o el beneficio del mismo.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de la profesora Yaliana Tafur Cardona a quien le agradecemos por hacer posible la realización de éste artículo.

REFERENCIAS

- Zuluaga-Gómez M, Vanegas-Isaza D. El virus Chikungunya en Colombia: aspectos clínicos y epidemiológicos y revisión de la literatura. *Iatreia*. 2016; 29 (1):65-74.
- Bouquillard E, Fianu A, Bangil M, Charlette N, Ribéra A, Michault A, Favier F, Simon F et Al. Rheumatic manifestations associated with Chikungunya virus infection: A study of 307 patients with 32-month follow-up. *Joint Bone Spine*. 2017;(25).doi: 10.1016/j.jbspin.2017.01.014.
- Mathew AJ, Ganapati A, Kabeerdoss J, Nair A, Gupta N, Chebbi P. et Al. Chikungunya Infection: a Global Public Health Menace. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017; 17(2):13.
- Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36(3):211-227.
- Weaver SC, Osorio JE, Livengood JA, Chen R, Stinchcomb DT. Chikungunya virus and prospects for a vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(9):1087-1101.
- Gérardin P, Barau G, Michault A, Bintner M, Randrianaivo H, Choker G, et al. Multidisciplinary prospective study of mother-to-child chikungunya virus infections on the island of La Réunion. *PLoS Med*. 2008;5(3):e60.
- Schwartz O, Albert ML. Biology and pathogenesis of chikungunya virus. *Nat Rev Microbiol*. 2010; 8(7):491- 500.
- Diallo M, Thonnon J, Traore-Lamizana M, Fontenille D. Vectors of Chikungunya virus in Senegal: current data and transmission cycles. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 60:281–286.
- Staples JE, Breiman RF, Powers AM. Chikungunya fever: an epidemiological review of a re-emerging infectious disease. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6):942-948.
- Queyriaux B, Simon F, Grandadam M, Michel R, Tolou H, Boutin JP. Clinical burden of chikungunya virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(1):2-3.
- Rougeron V, Sam IC, Caron M, Nkoghe D, Leroy E, Roques P. Chikungunya, a paradigm of neglected tropical disease that emerged to be a new health global risk. *J Clin Virol*. 2015;64:144-152.
- Porta L. Fiebre Chikungunya Amenaza para la Región de las Américas. *Salud Mil*. 2012;31(1):25-33.
- Lam SK, Chua KB, Hooi PS, Rahimah MA, Kumari S, Tharmaratnam M, et al. Chikungunya infection—an emerging disease in Malaysia. *Southeast Asian Trop Med Public Health*. 2001; 32(3):447-51.
- Burt F, Chen W, Mahalingam S. Chikungunya virus and arthritic disease. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(9):789-90.
- Organización Panamericana de la Salud. Presentación clínica de la enfermedad aguda. En: Preparación y respuesta ante la eventual introducción del virus Chikungunya en las Américas. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2011; 9-20.
- Inamadar AC, Palit, A, Sampagavi VV, Raghunath S, Deshmukh NS. Cutaneous manifestations of Chikungunya fever: observations made during a recent outbreak in south India. *Int J Dermatol*. 2008; 47(2): 154-159.
- Parola P, Simon S, Oliver M. Tenosynovitis and vascular disorders associated with Chikungunya virus- related- rheumatism. *Clin Infect Dis*. 2007; 45 (6): 801-802.
- Borgherini G, Poubeau P, Jossaume A, Gouix A, Cote L, Michault A. et al. Persistent arthralgia associated with Chikungunya virus: a study of 88 adults patients on reuñion island. *Clin Infect Dis*. 2008; 47 (4): 469-475.



19. Economopoulou A, Dominguez M, Helynck B, Sissoko D, Wichmann O, Quenel P, et al. Atypical Chikungunya virus infections: clinical manifestations, mortality and risk factors for severe disease during the 2005-2006 outbreak on Réunion. *Epidemiol Infect.* 2009; 137(4): 534-541.
20. Rajapakse S, Rodrigo C, Rajapakse A. Atypical manifestations of Chikungunya infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2010;104(4): 89-96.
21. Medscape Multispecialty [Internet]. New York: Medscape; 2015(cited 2015 Feb 22). Sharp TM. Differentiating Chikungunya from Dengue: A Clinical Challenge. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/831523>
22. Rampal, Sharda M, Meena H. Neurological complications in Chikungunya fever. *J Assoc Physicians India.* 2007;55:765-769.
23. Wielanek AC, Monredon JD, Amrani ME, Roger JC, Serveaux JP. Guillain-Barré syndrome complicating a Chikungunya virus infection. *Neurology.* 2007;69(22):2105-7.
24. Ramful D, Carbonnier M, Pasquet M, Bouhmani B, Ghazouani J, Noormahomed T, et al. Mother-to-child transmission of Chikungunya virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(9):811-815.
25. Touret Y, Randrianaivo H, Michault A, Schuffenecker I, Kauffmann E, Lenglet Y, et al. [Early maternal-fetal transmission of the Chikungunya virus]. *Presse Med.* 2006;35(11 Pt 1):1656-1658.
26. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia. Plan Nacional de respuesta frente a la introducción del virus Chikungunya en Colombia. Bogotá: MinSalud; 2014.
27. Borgherini G, Poubeau P, Staikowsky F, Lory M, Le Moullec N, Becquart JP, et al. Outbreak of chikungunya on Reunion Island: early clinical and laboratory features in 157 adult patients. *Clin Infect Dis.* 2007;44(11):1401-7.
28. Sourisseau M, Schilte C, Casartelli N, Trouillet C, Guivel-Benhassine F, Rudnicka D, et al. Characterization of reemerging chikungunya virus. *PLoS Pathog.* 2007;3(6):89.
29. World Health Organization. [Internet]; Guidelines for prevention & control of Chikungunya Fever. South-East Asia: World Health Organization; 2009 [cited 2015 Jan 15]. Available from: http://www.wpro.who.int/mvp/topics/ntd/Chikungunya_WHO_SEARO.pdf
30. Álvarez MF, Bolívar-Mejía A, Rodríguez-Morales AJ, and Ramírez-Vallejo E. Cardiovascular involvement and manifestations of systemic Chikungunya virus infection: A systematic review. 2017; (6):390.
31. Epelboin L, Bidaud B, Mosnier E, Le Turnier P, Vesin G, Walter G, et al. Fatal case of chikungunya and concomitant thrombotic thrombocytopenic purpura in French Guiana during air flight medical evacuation. *J Travel Med.* 2017; 24(5):28
32. Membrillo de Nogales FJ, Fe Marqués A, Pílares Barco JM, Mateo-Maestre M, Pérez Mochales JF. A propósito de un caso de Fiebre de Chikungunya importada de América. *Sanid Mil.* 2015; 71(3): 183-185.



Revisión

Tuberculosis y Vitamina D: Una Relación Intrigante Tuberculosis and Vitamin D: An Intriguing Relationship

Cristhian F. Ramírez-Ramos^{1*}; Jhon Fredy Salamanca-Montilla^{1*}; Stephany Correa^{3*}; Juan Manuel Torres-Restrepo^{3*}; Diego Alejandro Ramírez-Méndez^{3*}; Nicolas Becerra-Meneses^{3*}; Juan Diego Rivera-Marín^{2*}; Alejandro Pinzón-Tovar^{4*}; Giovani Lastra-González^{5*}

1. Residente de tercer año de medicina interna, Universidad Surcolombiana, Neiva - Colombia.

2. Médico rural de investigación, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva - Colombia.

3. Médico, Universidad Surcolombiana, Neiva - Colombia.

4. Médico internista endocrinólogo, Coordinador de la clínica de heridas y trastornos metabólicos Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva - Colombia. Director Científico ENDHO Colombia.

5. Médico internista neumólogo, Jefe del servicio de neumología Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Jefe departamento de medicina interna Universidad Surcolombiana, Neiva - Colombia.

* Semillero de Investigación en Medicina Interna -SIMI, Grupo de Investigación MI-Dneuropsy, Universidad Surcolombiana, Neiva - Colombia.

Resumen

La tuberculosis permanece como la enfermedad infecciosa que más muertes ha causado a lo largo de la historia de la existencia humana, sin poder lograr aún controlar esta enfermedad. En años recientes ha emergido un cúmulo importante de evidencia clínica acerca de la función de la vitamina D (calcitriol o 1,25 hidrovitamina D) en un papel que va más allá de la homeostasis del calcio; de estos su rol en el sistema inmunológico es muy interesante vinculando su déficit como un factor de riesgo, contribuyente y así mismo fisiopatológico en un gran número de enfermedades autoinmunes e infecciosas. Dentro de éstas se destaca la tuberculosis, enfermedad endémica en nuestro país y en donde el déficit de dicho compuesto (vitamina D) crea un factor de riesgo para desarrollar esta enfermedad en su forma activa. Se presenta una revisión detallada de los estudios que explican el papel de la vitamina D en la susceptibilidad para el desarrollo de tuberculosis y los resultados de los estudios clínicos de suplencia de la misma, publicados a la fecha.

Abstract

Tuberculosis remains the infectious disease that has caused the most deaths throughout the history of human existence, without being able to even manage to control this disease. In recent years, an important body of clinical evidence has emerged about the role of vitamin D (calcitriol or 1,25 hydroxyvitamin D) in a role that goes beyond calcium homeostasis; of these its role in the immune system is very interesting, linking its deficit as a risk factor, contributor and physiopathological in a large number of autoimmune and infectious diseases. Among these, tuberculosis stands out, an endemic disease in our country and where the deficit of this compound (vitamin D) creates a risk factor to develop this disease in its active form. Is presented, a detailed review of the studies that explain the role of vitamin D in the susceptibility to the development of tuberculosis and the results of the clinical studies of substitution of the same, which are published to date.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa, transmisible de gran importancia para la salud pública mundial. Esta patología probablemente surgió hace aproximadamente 70.000 años, y acompañó los procesos de migración de humanos desde el África al resto del mundo [1]. Es aún una epidemia global y si no se trata puede alcanzar tasas de mortalidad hasta el 70% para personas infectadas con baciloscopias positivas [2].

Durante los últimos 2 siglos, ha causado el fallecimiento de aproximadamente 1 billón de personas, permaneciendo dentro de las primeras 10 causas de muerte a nivel mundial y como una significativa etiología de discapacidad pulmonar crónica [3].

Por lo anterior, a lo largo de la historia se han diseñado múltiples estrategias para controlar esta enfermedad, aun no del todo exitosas, pese a los cambios recientes de la epi-

Palabras Clave

Tuberculosis, Calcitriol.

Keywords

Tuberculosis, Calcitriol.

Correspondencia: Cristhian F. Ramírez Ramos. Dirección: Avenida la toma #9-66 Neiva-Huila (Colombia). Tel.: +57 3102022516. E-mail: cristhianramos1989@hotmail.com / cfr89@gmail.com



demiología mundial (tendencia a la disminución de la prevalencia) [3].

Todos los esfuerzos de investigación realizados con el objetivo de implementar estrategias más eficientes para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento son necesarios en todas las latitudes; la lucha activa y en los países en especial donde la enfermedad es endémica son de las mejores oportunidades que tendremos para lograr el control de esta enfermedad.

Durante los últimos años, han emergido múltiples datos tanto de la investigación clínica como básica acerca de la importancia de la vitamina D en la defensa contra esta enfermedad. A continuación, se realiza una revisión de los datos más importantes a la fecha.

TUBERCULOSIS, SITUACIÓN ACTUAL

Epidemiología. Aunque la incidencia ha declinado lentamente en los últimos 15 años a una tasa de 1.5% por año la carga de la enfermedad es sustancial. En el año 2013, fueron reportados 9 millones de casos nuevos de tuberculosis (126 casos por 100.000) de los cuales el 60% de los casos se concentraron en países de alta carga de la enfermedad. Sin embargo, se estima que la tasa de detección de casos solo corresponde al 64% del total y de manera preocupante 3.3 millones de casos fueron no diagnosticados o no reportados. En contraste la mortalidad ha declinado sustancialmente en los últimos 20 años de 30 casos por 100.000 a 16 casos por 100.000 personas para el 2013. Para este mismo año, cerca de 1.1 millones de personas se estimó tenían coinfección VIH (virus de inmunodeficiencia humana)- Tuberculosis, de los cuales el 80% de los casos ocurrieron en África; las muertes de tuberculosis asociadas a VIH sumaron el 25% del total del número de muertes asociadas a tuberculosis. En el 2013, 480.000 nuevos casos de tuberculosis multi-drogo resistente se estimó ocurrieron a nivel mundial con aproximadamente 210.000 muertes relacionadas. Los casos de tuberculosis multi-resistente se reportaron en 3.5% de casos nuevos y 20.5% de los casos re-tratados. Para el mismo año se reportaron 550.000 casos en niños y 80.000 muertes en esta población fueron reportadas en co- infección por HIV [3, 4].

e acuerdo a datos de la organización mundial de la salud en su informe mundial sobre la tuberculosis del

año 2016, para el año 2015 se reportó una incidencia de TB de 10.4 millones de los cuales 11% representaban pacientes con VIH. El 60% de los casos se dio en India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán y Sudáfrica. El número estimado de nuevos casos multirresistentes fue de 480000 y el número de muertes fue de 1.4 millones. Con este panorama, la tuberculosis continúa siendo una de las diez principales causas mundiales de muerte en 2015 [3, 4].

Los factores de riesgo claves asociados con tuberculosis incluyen: la pobreza y sobre-población, desnutrición, abuso de alcohol, la infección por VIH, la silirosis, la enfermedad renal con necesidad de diálisis, cambios fibro-apicales en la radiografía, la diabetes, el tabaquismo y la terapia inmunosupresora [5, 6]. Sin embargo, el riesgo atribuible el cual varía de acuerdo a la carga global del factor de riesgo asociado se ha estimado de la siguiente manera: VIH (11%), tabaquismo (15.8%), diabetes (7.5%), alcoholismo (9.8%), desnutrición (26.9%), polución del aire (22.2%) [7]. Estos datos tienen implicaciones obvias en salud pública y ponen a la luz la necesidad de integración de los servicios de comunitarios y no comunitarios. Estudios de modelos pese a sus grandes limitaciones, sugieren que la eliminación de la tuberculosis es solo probable que se logre para el año 2050 si las intervenciones diagnósticas y terapéuticas (detección temprana de casos y altas tasa de curación) son combinadas con estrategias preventivas (vacunas y tratamiento de tuberculosis latente los 2 billones de personas reservorios en pacientes de países alta y baja carga) [8].

VITAMINA D

Metabolismo de la vitamina D

La vitamina D se produce en la piel a través de la exposición a rayos ultravioleta. Sufre un proceso de transformación de 7-dehidrocolesterol a vitamina D3 o colecalciferol. También se puede absorber a través de alimentos en forma de vitamina D3 o ergocalciferol (vitamina D2) [9], la primera se absorbe de manera más eficiente en el intestino [10]. Ambas formas hasta este punto son inactivas biológicamente.

El colecalciferol, independientemente de su forma de adquisición, es procesado por la enzima 25-hidroxila-



sa en el hígado para producir 25-hidroxi vitamina D (25 (OH) D). En el riñón, la 25-(OH) D es hidroxilada por la enzima 1 alfa hidroxilasa (CYP27B1) a la forma activa 1,25 dihidroxivitamina D (1,25 (OH)₂ D) también conocida como calcitriol (9) En el riñón la regulación de la producción de 1,25 (OH)₂ D es regulada por el calcio sérico y la hormona paratiroidea [11].

Los metabolitos de la vitamina D son transportados por proteínas de unión a la vitamina D (DBPs), aunque, en su forma libre, el calcitriol (clasificado como hormona esteroidea) actúa en receptores intracelulares de vitamina D (VDRs) para iniciar la señalización intracelular [12]. Este receptor es un factor de transcripción ligando dependiente perteneciente a la superfamilia de receptores hormonales esteroideos/tiroideos. El receptor retinoide X, un receptor nuclear para el 9-cis ácido retinoico es un compañero obligado del VDR en mediar la acción de la vitamina D [13].

Las funciones clásicas de la vitamina D son la homeostasis del calcio y el metabolismo del hueso, sin embargo se han identificado en el organismo receptores de vitamina D en otros tejidos, incluyendo el sistema inmune, de hecho todas las células del sistema inmune han demostrado expresar sus receptores, por lo cual actualmente se acepta al calcitriol como un regulador del sistema inmune [14].

Inmunomodulación

Se han estudiado múltiples efectos de la vitamina D sobre el sistema inmune desde la década de los 80's. Se ha descrito que inhibe la proliferación de células T y la secreción de ciertas citocinas [15, 16], inhibe además la transcripción de IL-2, de IFN- γ , y la producción de IL-17 por las células Th17 [17, 18]. En modelos murinos se ha llegado a la conclusión de que estimula la producción de IL-4 mientras regula la producción de IL-17 e INF- γ , lo cual podría tener un papel importante en la regulación de enfermedades inmunes mediadas por estas citocinas [19]. Durante las infecciones las células del sistema inmune innato reconocen patrones de moléculas asociadas con grupos de patógenos (PAMPs), éstos son reconocidos por los receptores tipo Toll (TLR) los cuales estimulan la activación de la enzima CYP27B1 con la subsecuente producción de 1,25 (OH)₂ D₃ por las células del sistema inmune

[20]. La unión de la 1,25 (OH)₂ D₃ a sus receptores (VDR) conlleva a la expresión del gen beta defensina 4A (DEFB4A) que codifica la beta defensina 4 y el gen encargado de la expresión de catelicidina. Ambos péptidos son mediadores intracelulares de la actividad antiviral y antibacteriana [19, 21]. Además de los anteriores, otros factores antimicrobianos claves estimulados por la vitamina D incluyen especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico sintasa y la forma activa de IL-1 β la cual también estimula la producción de beta defensina [22, 23].

TUBERCULOSIS Y VITAMINA D

Tanto la desnutrición proteico calórica con las deficiencias de micronutrientes generan una disfunción de la inmunidad celular una importante medida de protección contra la tuberculosis [24]. Una vez la enfermedad se desarrolla, ésta en si genera un estado catabólico que resulta en un balance negativo de nitrógenos y deficiencias de micronutrientes. Generaciones de médicos que han tratado estos pacientes han pensado que el soporte nutricional es una medida crucial para el cuidado de los mismos. Sin embargo, ¿Por qué ha sido difícil de probar en pruebas aleatorizadas, controladas que las intervenciones nutricionales mejoran los resultados de los esquemas terapéuticos?; los datos de las revisiones sistemáticas han demostrado que, si bien no hay beneficios consistentes en los resultados específicos de tuberculosis, si se mejora el estado nutricional de los pacientes. [25-27].

En los últimos 30 años, los investigadores han descubierto muchos papeles y mecanismos de la vitamina D tanto en el sistema inmune innato como en el adaptativo [28]. La vitamina D promueve la eliminación del mycobacterium tuberculosis por medio de la destrucción medida por los macrófagos [29]. Dentro de los mecanismos puntuales, la transcripción de la catelecidina que es completamente dependiente de niveles suficientes de vitamina D; esta sustancia genera destrucción de las membranas micobacterianas en el fagosoma-lisosoma en los macrófagos [30]. Lo anterior ha generado que se realicen varias pruebas de fase 2 de suplementación de vitamina D, la mayoría sin mostrar beneficio sustancial en términos de resultados asociados con la enfermedad [31-33]. Con un adecuado diseño y metodología de los estudios mencionados, el



tiempo medio de conversión de cultivo de esputo fue similar entre los pacientes en los grupos placebo y de vitamina D; también la proporción de pacientes con cultivo positivo a los 2 meses. Esto significa que ¿la suplementación no es de valor en el manejo de la tuberculosis pulmonar? La respuesta a la pregunta anterior aun no es clara. Si bien la esta molécula estimula la destrucción mediada por macrófagos de las micobacterias, estas también regulan esta respuesta induciendo mecanismos que inactivan algunos aspectos de la respuesta inmunológica y modulan otros. La vitamina D en si induce mecanismos que inactivan la vitamina D y la respuesta inmune innata asociada a la misma y la inflamación [34]. En términos del sistema inmune adaptativo, la vitamina D suprime la respuesta celular Th1 que es crucial contra la defensa de las micobacterias y promueve una predominancia de una respuesta de tipo Th2 con tolerancia inmunológica, inmunidad humoral y defensa contra infecciones virales [35].

Algunos autores han sugerido que la actividad antimicobacteriana de la vitamina D puede operar a nivel inicial en la implantación e ingestión del bacilo por los macrófagos alveolares y las células dendríticas [36]. En otras palabras, esto significa que esta vitamina puede ser importante para la prevención de la enfermedad sintomática; más que unas dosis dadas en momentos discretos después del desarrollo de la enfermedad activa, los niveles constantes de suficiencia pueden ser importantes para evitar la enfermedad. Esta respuesta inicial además es dependiente no solo de la vitamina D, o también de varios micronutrientes y del estado nutricional, así la optimización de la respuesta inicial puede requerir la consideración de un estado nutricional más amplio. Las pruebas clínicas de conversión del esputo pueden estar mal direccionadas si la mayor acción de la vitamina D en la enfermedad activa es mitigar la respuesta inflamatoria e inmune [31, 32]. Esta función se puede evidenciar mejor en la a través de la restricción del daño tisular y prevención de la recaída más que con la aceleración de la conversión del esputo; sin embargo, realizar estos estudios demanda mayor tiempo, costo y son más difíciles de hacer.

En cuanto a pruebas clínicas de evaluación de los niveles de vitamina D en lavado broncoalveolar se cuentan con dos: 1. Cadranell y colaboradores [37] en el año de 1988 investigaron la producción extra-renal de vitami-

na D en tuberculosis en un paciente con la enfermedad, hipercalcemia y niveles plasmáticos elevados de 1,25 (OH)₂ D, por medio de la obtención de macrófagos alveolares y células frescas cultivadas del lavado broncoalveolar. Aquí demostraron que el metabolito activo de la vitamina D [1,25 (OH)₂ D] se sintetiza antes y después de los 9 meses de una terapia antimicrobiano completa. La capacidad continua de producción de la vitamina D estuvo asociada con alveolitis linfocítica persistente en el paciente. La producción extra-renal de la misma probablemente contribuyo a los niveles plasmáticos aumentados en el paciente. No obstante, no observaron una correlación estrecha entre los niveles de cálcico y el metabolito activo de la vitamina D. Sus hallazgos sugirieron que, aunque la producción extra-renal de la vitamina D ocurre en la tuberculosis esta anormalidad no es la principal explicación del estado alterado del metabolismo del calcio que se aprecia en estos pacientes.

Estos mismos autores [38] posteriormente realizaron un estudio con el objetivo de comparar la producción extra-renal de la vitamina D (1,25 (OH)₂ D) en diferentes tipos de enfermedades granulomatosas e identificar cuáles eran las células fuente de la misma, esto por medio de la conversión del metabolito inactivo a la forma activa [1,25 (OH)₂ D] en células no cultivadas pero obtenidas del lavado broncoalveolar y mononucleares en sangre periférica de pacientes normocalcémicos con sarcoidosis y tuberculosis. La vitamina D se produjo en ambos tipos de células: células del lavado (12/12 pacientes con tuberculosis y 2/6 pacientes con sarcoidosis) y mononucleares (3/5 pacientes con tuberculosis y 0/3 pacientes con sarcoidosis) sin embargo, no fue así para los controles. Por otro lado, los niveles fueron significativamente mayores entre las células del lavado broncoalveolar de los pacientes con tuberculosis comparado con los pacientes de sarcoidosis (P<0.001). La producción del metabolito activo de la vitamina D en el lavado en los pacientes con tuberculosis se correlaciono con el número de linfocitos T CD8 pero no con otros tipos celulares. Los linfocitos T fueron una fuente significativa de producción de la vitamina D, pues luego de purificadas dichas células todas mantenían esta capacidad y su producción se correlaciono estrechamente con la producción de las células no purificadas. Sus resultados soportaban la conclusión previa que la interacción linfocito-macró-

fago mediada en parte por la vitamina D activa, era un importante componente de la respuesta inmune anti-tuberculosa exitosa.

De manera más reciente Yamshchikov y colaboradores [39] realizaron un estudio con el objetivo primario de evaluar la relación entre los niveles séricos de vitamina D, la catelicidina en pacientes con tuberculosis activa en 95 muestras del banco sérico del estudio TUBERCULOSIS TRIALS CONSORTIUM. La prevalencia encontrada de insuficiencia de vitamina D [25(OH) D <30 ng/mL] en pacientes con tuberculosis activa fue de 86% con una concentración media de base de 20.4 ng/ml. La concentración media (+o- SD) de la catelicidina fue de 49.5 +o- 23.8 ng/ml. Las mayores concentraciones se correlacionaron con esputo positivo y un peso >10% debajo del peso corporal ideal. Lo anterior mostrando que no se encontró que el estado sérico de la vitamina D no se relaciona con las concentraciones de la catelicidina sérica.

Zhan y colaboradores [40] en China realizaron un estudio donde buscaban ver el estado de vitamina D, la catelicidina y las citoquinas (interferón gamma, IL4 e IL7) en los linfocitos Th en pacientes con tuberculosis pulmonar y diabetes mellitus factor de riesgo ampliamente conocido para la enfermedad. Por medio de la medición sérica de los mismos ellos encontraron que los pacientes con tuberculosis sin diabetes y los pacientes diabéticos con tuberculosis tenían niveles en rango de deficiencia o insuficiencia de vitamina D. los niveles de la catelicidina y las citoquinas de producción en linfocitos T, fueron mayores en los pacientes con tuberculosis con o sin diabetes que en los pacientes controles. Nuevamente no se halló una correlación entre los niveles séricos de vitamina D y catelicidina.

A la fecha no se cuentan con estudios que traten de la correlacionar la producción local (pulmonar) de citoquinas antituberculosas, catelicidina y niveles de vitamina D en pacientes con tuberculosis o sospecha de la enfermedad y su relación con el estado sérico de la misma [25 (OH)2 D]

Fisiopatología (Estudios in-vitro)

Uno de los mecanismos por los cuales la tuberculosis ha representado un reto en cuanto a su manejo tera-

péutico está relacionado con su capacidad de ser una infección crónica al inhibir la activación de macrófagos, ya que una vez es fagocitado por los macrófagos puede inhibir la fusión de fagosomas con lisosomas lo que permite escapar de su acción bactericida y llevar a su supervivencia intracelular [41]. Esto lo logra a través de la expresión de la proteína de recubrimiento que contiene triptófano y aspartato (TACO) dentro de los fagosomas [42]. Precisamente en este punto de la historia natural de la tuberculosis se cree que la vitamina D juega un papel importante, la activación de receptores tipo Toll (TLR) por PAMPs incrementa la expresión de CYP27B1, que convierte la 25 (OH) D a su forma activa 1.25 (OH)2 D3 la cual induce la autofagia de células fagocíticas [43].

Por otro lado, se ha comprobado que la 1.25 (OH)2 D3 inhibe la actividad de metaloproteinasas (MMPs) por lo que de esta manera disminuye las cavitaciones típicamente asociadas a la infección por Mycobacterium tuberculosis (MT) [44].

Efecto protector (Estudios observacionales)

La importancia de los niveles de vitamina D en la prevención de la tuberculosis se ha descrito con mayor fuerza desde 1985 cuando investigadores observaron que las personas residentes en Reino Unido que provenían de países con alta incidencia de infección latente por TB presentaban tasas de TB activa que incluso excedían las de sus países de origen, se asoció este hecho a que los inmigrantes presentaban deficiencia de vitamina D que se debía probablemente a la disminución de exposición solar en Reino Unido [45, 46]. Desde entonces se han realizado múltiples estudios que buscan reforzar esta teoría.

Los niveles de vitamina D son determinados a través de la medición de 25 (OH) D en plasma o suero, éste es el producto de la primera hidroxilación y es sintetizado en el hígado. El instituto norteamericano de medicina ha clasificado de la siguiente forma los valores: 50-125 nmol/L (20-50 ng/ml) como normal, niveles entre 30-49.9 (12-19.9 ng/ml) como inadecuados y niveles por debajo de 30 nmol/l (12 ng/ml) como deficientes mientras que niveles por encima de 125 nmol/l (50 ng/ml) como potencialmente perjudiciales [47].



En un estudio de casos y controles realizado en el año 2013 se compararon los niveles en plasma de 25 (OH) D en pacientes que recibieron tratamiento para tuberculosis respecto a pacientes que no habían presentado la enfermedad. Se encontró que los pacientes que recibieron tratamiento presentaban niveles más bajos de vitamina D (24.7 ng/ml Vs 33.6 ng/ml)(48). En Corea se realizó un estudio similar de casos y controles en el que se compararon los niveles de Vitamina D entre pacientes con TBC y pacientes sanos. Se concluyó que los pacientes con TBC tienen una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D (Casos 9.86 ng/ml, IQR 7.19–14.15; Controles 16.03 ng/ml, IQR 12.38–20.30, $P < 0.001$), además los niveles de vitamina D incrementaron después del tratamiento (49).

Resultados similares se encontraron en un meta-análisis publicado en el año 2015, se revisaron un total de 15 estudios que incluían 1440 casos y 2558 controles, los resultados indicaban que valores de 25 (OH) D menores a 12.5 nmol/l incrementaban de forma significativa el riesgo de tuberculosis (OR = 4.556, 95% CI = 2.200-9.435; 13-25 nmol/L: OR = 3.797, 95% CI = 1.935-7.405), no se encontró asociación con niveles mayores de 51 nmol/L(50). Respecto al papel de la vitamina D en la respuesta al tratamiento anti-TBC, un estudio prospectivo realizado en Malawi con 169 pacientes encontró que no había relación entre los niveles de vitamina D respecto al desenlace del tratamiento y por otro lado, se encontró que los fármacos anti TB a pesar de sus efectos metabólicos no disminuían los niveles de vitamina D y por el contrario aumentaban sus niveles (51).

También se ha buscado determinar los niveles de vitamina D en otros fluidos diferentes al plasma, en un estudio de casos y controles se midieron los niveles tanto en plasma como en líquido pleural en pacientes con tuberculosis y en pacientes sanos. Tuvieron en cuenta la relación entre la vitamina D y la vitamina A, ya explicada, por lo que aparte de los niveles de colecalfiferol incluyeron en la medición de 13-cis-ácido retinoico. Encontraron que los niveles de ambos compuestos fueron menores en pacientes con tuberculosis (Niveles de colecalfiferol en plasma 67.45 (10.71) nmol/L y en líquido pleural 21.40 (8.58) nmol/L de pacientes con tuberculosis Vs pacientes sanos, plasma: 117.43 (18.40) nmol/L ($P < 0.001$) y líquido pleural 94.73 (33.34) nmol/L ($P = 0.0049$) y niveles de ácido retinoico, casos 1.51 (0.72) nmol/L Vs controles 6.67 (0.81) nmol/L ($P < 0.001$)),(52).

¿Profilaxis con Vitamina D?

Son pocos los estudios que han estudiado el papel de la administración de vitamina D en la profilaxis de tuberculosis. Hasta ahora la mayoría de la evidencia se concentra en el hecho de que en la mayoría de pacientes con tuberculosis hay niveles de vitamina D deficientes. Los estudios hasta ahora realizados en el campo de la profilaxis han utilizado la conversión de la prueba de tuberculina como método para evaluar la efectividad de la profilaxis, aquellos pacientes que presentaron conversión en esta prueba presentaban niveles significativamente menores de vitamina D (53, 54).

Efecto terapéutico

El efecto terapéutico de la vitamina D en la infección por tuberculosis no es un asunto reciente. Si bien actualmente se cuentan con estudios clínicos que ayudan a sustentar esta idea, la utilización de la vitamina D presenta una evolución histórica en el manejo de la tuberculosis.

Helioterapia

Los beneficios de la luz ultravioleta en el tratamiento de la tuberculosis cutánea se dieron a conocer en 1903 y fueron suficientes para ser motivo de entrega al Dr. Finsen del premio Nobel de Medicina. En ese mismo año, un suizo de apellido Rollier abrió las puertas de un hospital para el tratamiento de tuberculosis al usar diferentes grados de exposición solar (55, 56).

Aceite de hígado de bacalao

Fue uno de los primeros tratamientos indicados en 1770 para la tuberculosis, conociendo su contenido rico en vitamina D fue ampliamente usado en décadas posteriores. Los diferentes casos reportados hacían referencia a la resolución de síntomas, e incluso a reducción de la mortalidad de hasta el 19% debido al uso de este aceite (57).

Ensayos clínicos

Un ensayo clínico se realizó con el fin de determinar si el suplemento de vitamina D durante el tratamiento de TBC influía en la velocidad de recuperación. En el



estudio SUCCINT (Supplementary cholecalciferol in recovery from Tuberculosis) se administró de forma aleatorizada a 259 pacientes con TBC 600000 UI de vitamina D3 intramuscular o placebo por 2 dosis. Después de 12 semanas los pacientes que recibieron vitamina D presentaron mayor ganancia de peso (3.75 Kg, (3.16 – 4.34) Vs 2.61 kg (95% CI 1.99 – 3.23) p 0.009), una rápida mejoría clínica y radiológica así como una activación del sistema inmune evidenciada en la mayor secreción de IFN-gamma en respuesta a MTBs (31).

El efecto de la vitamina D en la tuberculosis activa se ha propuesto comprobar bajo el uso conjunto con la vitamina A, como hipótesis se ha propuesto administrar ambas vitaminas de forma inhalada con el fin de llegar de forma directa al sitio de infección. Sin embargo aún faltan estudios clínicos que comprueben esta teoría (58). En diferentes ensayos clínicos se ha visto que la suplementación con vitamina D durante la fase activa de la enfermedad acelera su resolución y permite conversión de esputo mucho más rápido (59).

Las dosis utilizadas varían en los diferentes estudios hasta ahora revisados. Nursyam et al encontraron un aumento significativo en la tasa de conversión de esputo después de administrar 0.25 mg/día de vitamina D durante la sexta semana de tratamiento inicial de TBC(60), Kota et al encontraron que 60000 UI/semana de vitamina D y 1 gr/día de carbonato de calcio también reducían el tiempo de conversión de esputo(61). Sin embargo, se debe tener en cuenta que todos los estudios varían respecto a las condiciones de base de los pacientes (comorbilidades, estado de nutrición, etc). De hecho en un estudio en el que se administraron 100000 UI de vitamina D solo se logró la conversión en el esputo en un grupo de pacientes que presentaban un polimorfismo en el gen del receptor de vitamina D, sugiriendo así la relación con factores genéticos (62) Como coadyuvante en el tratamiento de tuberculosis se realizó un estudio en el que a 95 pacientes que recibían manejo anti TBC se les administro de forma aleatorizada altas dosis de vitamina D (2.5 mg vitamina D3 cada 15 días) Vs placebo. Los resultados demostraron que aquellos que recibieron dosis de vitamina D presentaron de forma más rápida conversión del esputo y lograron recuperarse de efectos secundarios del tratamiento como linfopenia, monocitosis e hipercitocinemia de una manera más rápida. De hecho,

el logro que resaltan en este estudio es la supresión de citocinas proinflamatorias las cuales se asocian a mayor riesgo de mortalidad (32). Precisamente sobre este punto, otros estudios han evidenciado que niveles deficientes de vitamina D se asocian con respuesta autoinmune en pacientes con tuberculosis.

Un estudio realizado en China con 386 pacientes con tuberculosis busco determinar la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y determinar si se asociaba a deficiencia de vitamina D. Un total de 87 pacientes fueron positivos para ANAs. Se determinaron los niveles de 25 (OH) D en los 87 pacientes (ANA +) y en 87 pacientes (ANA-), encontrando que aquellos con anticuerpos antinucleares positivos presentaban niveles significativamente disminuidos de vitamina D (31.3 ± 15.1 vs 38.1 ± 14.6 nmol/l, $p=0.003$). Aunque la muestra se considera pequeña, es uno de los pocos estudios clínicos que evidencia el papel inmunomodulador de la vitamina D (63).

CONCLUSIONES

Como se aprecia, hay un papel claro y notable de la vitamina en la fisiopatología de esta entidad infecciosa aun una amenaza para la salud publica global.

Pese a los resultados discordantes de los ensayos clínicos sobre la suplementación con vitamina D en los pacientes con tuberculosis hay varias cosas a mencionar; primero no se sabe cuál es la producción local de vitamina D a nivel pulmonar y si ésta en realizada afecta la concentración de citoquinas anti-tuberculosas. Por otro lado, hay que mencionar que algunos de estos ensayos clínicos en donde se encontraron los resultados no favorables de la suplementación, se conoció el estado ulterior de los pacientes y la verdadera efectividad de la suplencia de la misma.

Se deberá esperar los datos de los estudios en curso, que esclarezcan todas las dudas que surgen de estos aspectos muy interesantes de la vitamina D en la salud y en la enfermedad y el impacto real que tendrá la suplementación de la misma en los tratamientos coadyudantes en el desenlace final de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Comas I, Coscolla M, Luo T, Borrell S, Holt KE, Kato-Maeda M, et al. Out-of-Africa migration



- and Neolithic coexpansion of *Mycobacterium tuberculosis* with modern humans. *Nature genetics*. 2013;45(10):1176-82.
2. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PloS one*. 2011;6(4):e17601.
 3. Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10024):1211-26.
 4. Zumla A, George A, Sharma V, Herbert RH, Oxley A, Oliver M. The WHO 2014 global tuberculosis report--further to go. *The Lancet Global health*. 2015;3(1):e10-2.
 5. Melsew YA, Doan TN, Gambhir M, Cheng AC, McBryde E, Trauer JM. Risk factors for infectiousness of patients with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and infection*. 2018:1-9.
 6. Lawn SD, Badri M, Wood R. Tuberculosis among HIV-infected patients receiving HAART: long term incidence and risk factors in a South African cohort. *AIDS (London, England)*. 2005;19(18):2109-16.
 7. Lonnroth K, Castro KG, Chakaya JM, Chauhan LS, Floyd K, Glaziou P, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet (London, England)*. 2010;375(9728):1814-29.
 8. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. *Annual review of public health*. 2013;34:271-86.
 9. Borella E, Neshet G, Israeli E, Shoenfeld Y. Vitamin D: a new anti-infective agent? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1317:76-83.
 10. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;68(4):854-8.
 11. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6 Suppl):1689s-96s.
 12. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future microbiology*. 2009;4(9):1151-65.
 13. Kliewer SA, Umesono K, Mangelsdorf DJ, Evans RM. Retinoid X receptor interacts with nuclear receptors in retinoic acid, thyroid hormone and vitamin D3 signalling. *Nature*. 1992;355(6359):446-9.
 14. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2005;10(2):94-111.
 15. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *The Journal of clinical investigation*. 1984;74(4):1451-5.
 16. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science (New York, NY)*. 1983;221(4616):1181-3.
 17. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C, Heath VL, Savelkoul HF, O'Garra A. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2001;167(9):4974-80.
 18. Palmer MT, Lee YK, Maynard CL, Oliver JR, Bikle DD, Jetten AM, et al. Lineage-specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on the development of effector CD4 T cells. *The Journal of biological chemistry*. 2011;286(2):997-1004.
 19. Cantorna MT, Snyder L, Lin YD, Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015;7(4):3011-21.
 20. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2004;173(5):2909-12.
 21. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2005;19(9):1067-77.



22. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infection and immunity*. 1998;66(11):5314-21.
23. Verway M, Bouttier M, Wang TT, Carrier M, Calderon M, An BS, et al. Vitamin D induces interleukin-1beta expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls *M. tuberculosis* infection. *PLoS pathogens*. 2013;9(6):e1003407.
24. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2004;8(3):286-98.
25. Sinclair D, Abba K, Grobler L, Sudarsanam TD. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2011(11):Cd006086.
26. Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016(6):Cd006086.
27. Lodha R, Mukherjee A, Singh V, Singh S, Friis H, Faurholt-Jepsen D, et al. Effect of micronutrient supplementation on treatment outcomes in children with intrathoracic tuberculosis: a randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2014;100(5):1287-97.
28. Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2012;38(1):125-39.
29. Bruns H, Stenger S. New insights into the interaction of *Mycobacterium tuberculosis* and human macrophages. *Future microbiology*. 2014;9(3):327-41.
30. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2011;59(6):881-6.
31. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC infectious diseases*. 2013;13:22.
32. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(38):15449-54.
33. Ralph AP, Waramori G, Pontororing GJ, Kenangalem E, Wiguna A, Tjitra E, et al. L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS one*. 2013;8(8):e70032.
34. Bhalla AK, Amento EP, Serog B, Glimcher LH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits antigen-induced T cell activation. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 1984;133(4):1748-54.
35. Penna G, Adorini L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2000;164(5):2405-11.
36. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science (New York, NY)*. 2006;311(5768):1770-3.
37. Cadranet J, Hance AJ, Milleron B, Paillard F, Akoun GM, Garabedian M. Vitamin D metabolism in tuberculosis. Production of 1,25(OH)2D3 by cells recovered by bronchoalveolar lavage and the role of this metabolite in calcium homeostasis. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(4):984-9.
38. Cadranet J, Garabedian M, Milleron B, Guillozo H, Akoun G, Hance AJ. 1,25(OH)2D2 production by T lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcemic patients with tuberculosis. *The Journal of clinical investigation*. 1990;85(5):1588-93.



39. Yamshchikov AV, Kurbatova EV, Kumari M, Blumberg HM, Ziegler TR, Ray SM, et al. Vitamin D status and antimicrobial peptide cathelicidin (LL-37) concentrations in patients with active pulmonary tuberculosis. *The American journal of clinical nutrition*. 2010;92(3):603-11.
40. Zhan Y, Jiang L. Status of vitamin D, antimicrobial peptide cathelicidin and T helper-associated cytokines in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2015;9(1):11-6.
41. Malik ZA, Denning GM, Kusner DJ. Inhibition of Ca(2+) signaling by Mycobacterium tuberculosis is associated with reduced phagosome-lysosome fusion and increased survival within human macrophages. *The Journal of experimental medicine*. 2000;191(2):287-302.
42. Anand PK, Kaul D. Downregulation of TACO gene transcription restricts mycobacterial entry/survival within human macrophages. *FEMS microbiology letters*. 2005;250(1):137-44.
43. Campbell GR, Spector SA. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy. *PLoS pathogens*. 2012;8(5):e1002689.
44. Coussens A, Timms PM, Boucher BJ, Venton TR, Ashcroft AT, Skolimowska KH, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits matrix metalloproteinases induced by Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology*. 2009;127(4):539-48.
45. Davies PD. A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to Mycobacterium tuberculosis. *Tubercle*. 1985;66(4):301-6.
46. Martineau AR. Old wine in new bottles: vitamin D in the treatment and prevention of tuberculosis. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2012;71(1):84-9.
47. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-8.
48. Huaman MA, Sterling TR, Shepherd BE, Fiske CT. 25-Hydroxyvitamin D levels after recovery from tuberculosis: insights into pathogenesis. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*. 2014;94(1):51-4.
49. Hong JY, Kim SY, Chung KS, Kim EY, Jung JY, Park MS, et al. Association between vitamin D deficiency and tuberculosis in a Korean population. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2014;18(1):73-8.
50. Zeng J, Wu G, Yang W, Gu X, Liang W, Yao Y, et al. A serum vitamin D level <25nmol/l pose high tuberculosis risk: a meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(5):e0126014.
51. Sloan DJ, Mwandumba HC, Kamdolozi M, Shani D, Chisale B, Dutton J, et al. Vitamin D deficiency in Malawian adults with pulmonary tuberculosis: risk factors and treatment outcomes. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2015;19(8):904-11.
52. Srinivasan A, Syal K, Banerjee D, Hota D, Gupta D, Kaul D, et al. Low plasma levels of cholecalciferol and 13-cis-retinoic acid in tuberculosis: implications in host-based chemotherapy. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2013;29(10):1245-51.
53. Ganmaa D, Giovannucci E, Bloom BR, Fawzi W, Burr W, Batbaatar D, et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(2):391-6.
54. Arnedo-Pena A, Juan-Cerdan JV, Romeu-Garcia A, Garcia-Ferrer D, Holguin-Gomez R, Iborra-Millet J, et al. Latent tuberculosis infection, tuberculin skin test and vitamin D status in contacts of tuberculosis patients: a cross-sectional and case-control study. *BMC infectious diseases*. 2011;11:349.
55. Roelandts R. The history of phototherapy: something new under the sun? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;46(6):926-30.



56. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitamins and hormones*. 2011;86:307-25.
57. Grad R. Cod and the consumptive: a brief history of cod-liver oil in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Pharmacy in history*. 2004;46(3):106-20.
58. Syal K, Chakraborty S, Bhattacharyya R, Banerjee D. Combined inhalation and oral supplementation of Vitamin A and Vitamin D: a possible prevention and therapy for tuberculosis. *Medical hypotheses*. 2015;84(3):199-203.
59. Turnbull ER, Drobniewski F. Vitamin D supplementation: a comprehensive review on supplementation for tuberculosis prophylaxis. *Expert review of respiratory medicine*. 2015;9(3):269-75.
60. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. *Acta medica Indonesiana*. 2006;38(1):3-5.
61. Kota SK, Jammula S, Kota SK, Tripathy PR, Panda S, Modi KD. Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2011;5(2):85-9.
62. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, Hanifa Y, Islam K, Claxton AP, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9761):242-50.
63. Li W, Zhang R, Zhang K, Song L, Hong PH, Zhang Y, et al. Reduced vitamin D levels are associated with autoimmune response in tuberculosis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(5):790.



Revisión

Anemia en el Anciano, Enfoque Práctico Anemia in the elderly, a practice approach

Nataly Bedoya¹; Javier Saldaña²; Lina Cagua³

1. Médico, Especialista en Medicina Interna, Universidad Surcolombiana, Hematología y Oncología, Universidad Libre, Docente Universidad Javeriana Seccional Cali, Cali - Colombia.

2. Médico, Especialista en Medicina Interna, Docente titular, Universidad Javeriana Seccional Cali, Cali - Colombia.

3. Médico General, Universidad Libre, Bogotá - Colombia.

Resumen

La anemia es un hallazgo común dentro de las múltiples patologías que se presentan a en el anciano con una alta prevalencia. Es menester del clínico dado, el cambio generacional y el aumento de la población de la tercera edad, conocer y diagnosticar estos cambios patológicos que puedan tener un impacto en el desempeño funcional y en su calidad de vida, razón por la cual se expone la presente revisión.

Abstract

Anemia is a common finding among the multiple pathologies that present at this age with a high prevalence, it is necessary for the clinician given the generational change and the increase in the population of the elderly to know and diagnose these pathological changes that may have an impact on functional performance and quality of life, which is why we will review it below.

Palabras Clave

Anemia, anciano, comorbilidades, funcionalidad.

Keywords

Anemia, elderly, comorbidities, functionality.

INTRODUCCIÓN

La anemia secundaria a procesos de enfermedad es una entidad de origen inmune; las citoquinas y mediadores inducen cambios en la homeostasis del hierro, la producción de eritropoyetina y el intervalo de vidas de los glóbulos rojos, todos factores que influyen en la producción de la anemia. La eritropoyesis puede afectarse por cualquier enfermedad inflamatoria o infiltración a nivel tumoral. Las células tumorales producen citoquinas pro inflamatoria y radical libres que provocan progenitores elitroides. Sangrado, deficiencias de vitaminas, hiperesplenismo, hemolisis autoinmune, disfunción renal y medicamentos también pueden agravar esta condición (1).

Definición de anemia y abordaje de la anemia en el anciano

Un punto clave de la anemia es el desarrollo de desregulaciones de la homeostasis del hierro, con aumento de su captación y retención de hierro de la circulación para almacenarlo en las células del retículo endotelial. Produciendo limitación de la disponibilidad del hierro para las células eritroides y eritropoyesis restringida del hierro.

Las citoquinas Interferón gamma, el lipopolisacárido y factor de necrosis tisular alfa, aumentan la producción de la expresión de proteína transmembrana de hierro DMT1 (Divalent Metal Transport 1). Estos estímulos también generan la retención de hierro en macrófagos, disminuyendo la producción de ferroportina y bloqueando la liberación de hierro de la célula.

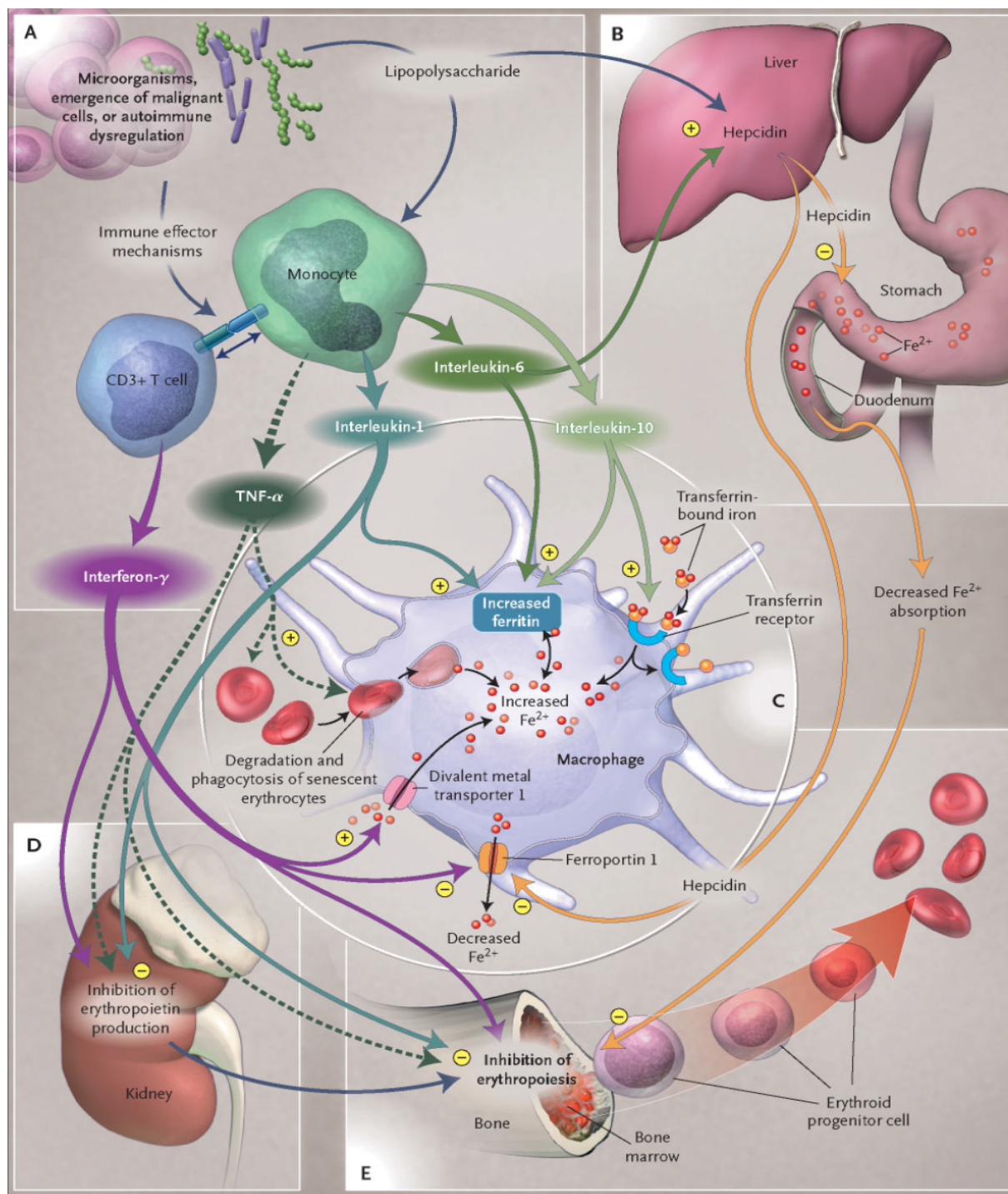
Se ha logrado identificar la presencia de una proteína soliviantada por mecanismos de estrés llamada hepcidina, ésta se compone de 25 aminoácidos, mostró la respuesta en la relación de la homeostasis del hierro y anemia de enfermedad crónica, esta proteína esta

Correspondencia: Javier Saldaña. Dirección: Calle 18 #118-250 Cali (Colombia). Tel.: +57 (2) 3218200. E-mail: azrael257@gmail.com

inducida por el lipolisacrido y la interleucina 6 y es inhibida por el TNF- alfa. No sólo produciendo efecto a nivel del sistema retículo endotelial, sino también afectando la absorción intestinal del hierro, la instigación de hipoferrremia por la interleucina 6 y la hepcidina sucede dentro de unas pocas horas, considerando que

la hepcidina juega un papel esencial en la anemia de enfermedad crónica (2). Por esto la alteración de la homeostasis del hierro con limitación a la disponibilidad de hierro para las células progenitoras eritroides, la que parece afectar negativamente la biosíntesis del grupo hem terminando en paciente con anemia (3).

Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos de anemia secundaria a enfermedad crónica



Tomado de: Referencia 1



Anemia en el anciano

Teniendo en cuenta el contexto fisiopatológico de problemas inflamatorios, el efecto de condiciones externas en el comportamiento y desarrollo de la eritropoyesis y su importante función en el desarrollo clínico de la anemia; ahora es el momento de mencionar el papel de la anemia en el componente funcional del anciano y, lo que se sabe hasta el momento, de esta condición y las consecuencias en el desempeño de pacientes ancianos (3).

La anemia es un problema frecuente en personas mayores, además está relacionada con aumento en la morbimortalidad. Aunque la anemia se encuentre presente en una proporción importante de pacientes, existen aspectos como el umbral de hemoglobina por debajo del cual exista significancia clínica (4).

Definición

Como mencionamos previamente, para esta revisión utilizaremos los criterios de la OMS para definir anemia los cuales son Niveles de hemoglobina por debajo de 13 gr/dL en hombres y por debajo de 12 gr/dL en mujeres, estos valores fueron adquiridos gracias a estudios en población sana y son fisiológicamente justificados en cuanto: los niveles endógenos de eritropoyetina aumentan si la hemoglobina cae por debajo de 12 g/dL, lo que indica que este es el nivel óptimo de hemoglobina para garantizar oxigenación tisular adecuada (5)

Causas de anemia en el anciano y su reconocimiento

La prevalencia de anemia aumenta de acuerdo con la edad, específicamente después de los 60 años y se incrementa en mayor medida después de los 80 años (6); no obstante, esta condición suele observarse como una consecuencia esperada del envejecimiento, sin embargo, tomando poblaciones normales la anemia es un estado no muy frecuente en pacientes ancianos sanos (7). Dentro de del panorama general en los pacientes con anemia era mayor en hombres que en mujeres, aunque la diferencia en prevalencia entre los géneros era escasa (8). En un estudio se encontró menos de 1% de diferencia entre géneros aunque en la mayoría no se especifican criterios de inclusión o diferenciación en etiologías de la anemia (9). Se ha encontrado que

la diferencia encontrada en diferentes poblaciones en cuestión de género es debido a diferentes estados de salud en estudios hechos en población hospitalizada.

Tabla 1. Causas de anemia

| Causa | Prevalencia (%) |
|---------------------------|-----------------|
| Enfermedad crónica | 35 |
| Deficiencia de hierro | 15 |
| Hemorrágica | 7 |
| Falla orgánica | 6,5 |
| Mielodisplasia o leucemia | 5,5 |
| Linfoma | 5,5 |
| Déficit de folatos o B12 | 5,5 |
| Otras | 3 |
| Desconocidas | 17 |

Tomado de: Referencia 5

Compromiso de la eritropoyetina

La alteración de la función hematopoyética se asocia con disfunción de la eritropoyetina (EPO) la cual es multifactorial, siendo en la tercera edad agravada por el constante uso de medicamentos tales como los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) que inhiben secreción de eritropoyetina (10). Pero no sólo son los bajos niveles de eritropoyetina la causa de anemia, siendo esto demostrado al normalizar los niveles de eritropoyetina donde no se logra alcanzar niveles de hemoglobina normales denominados condición de “baja respuesta” a la EPO (11).

Además de la baja en su producción la eritropoyetina en el anciano también se ve afectada con varios factores que disminuyen su producción, es así como en varios casos se han encontrado relación inversa entre números de medicamentos y niveles de eritropoyetina o la falta de simetría entre grado de hemoglobina y niveles de eritropoyetina (12). Si esto es así entonces el aporte de eritropoyetina exógena mejoraría la anemia en el anciano sin embargo no existe evidencia de la efectividad de esta hormona en la mejoría del paciente anciano (13)

Desenlaces clínicos de la anemia en el anciano

Si bien las condiciones que afectan al anciano son multifactoriales sí existen estudios poblacionales que

plantean hipótesis con la anemia jugando un papel importante en el empeoramiento en el curso de varias condiciones, como lo es la mortalidad, en el cual se esboza un aumento en la mortalidad de hasta dos veces más que sus controles con valores de hemoglobina por encima del valor normal (14); siguiendo esta ruta se puede inferir que el riesgo de muerte se acrecienta en la medida en que disminuyen las cifras de hemoglobina y teniendo en cuenta la variable independiente del nivel de hemoglobina, se ha planteado que al mejorar las cifras de hemoglobina se lograra disminuir la mortalidad (15). En el contexto de las enfermedades cardiovasculares el nexo clínico y fisiopatológico se hace evidente al observar que la anemia produce mayor número de eventos cardiovasculares en ancianos, esto, quizá, ligado al aumento del consumo de oxígeno y a la presencia de la respuesta simpática compensatoria (16).

No solo los efectos de la anemia se observan en el sistema cardiovascular, existe además de los síntomas típicos asociados a la anemia como lo son: cefalea, irritabilidad y alteraciones de la memoria y concentración (17) sino también existe alguna relación entre anemia y cambios severos de la cognición como por ejemplo riesgo de Alzheimer o deterioro de la memoria (18). Esto debido a la posibilidad por la disminución de aporte de oxígeno además de alteración de proceso metabólico o indirectamente por compromiso del flujo sanguíneo cerebral (19).

Existe un proceso poco mencionado por los clínicos y es la percepción de salud al individuo de edad avanzada, encontrando que esta se encuentra deteriorada, secundaria a la sintomatología provocada por el estado anémico es así como se encuentran en múltiples encuestas síntomas como fatiga, disnea y compromiso en la forma en que se ejecutan las actividades básicas de la vida diaria disminuyendo entonces la calidad de vida reportada (20) aunque es de anotar que estos estudios se basan en pacientes con cáncer los cuales se extrapolan a pacientes ancianos sin comorbilidades esto se vuelve una ventaja al evaluar esta condición directamente en nuestra población. Un punto aparte es el riesgo de caídas secundaria a síntomas de debilidad provocados por la anemia encontrando varios estudios con alta sospecha de relación entre discapacidad secundaria a caídas con niveles de hemoglobina sugestivos de anemia (21).

El paciente anciano presenta una capacidad reducida de lidiar con la enfermedad, por esto el desempeño funcional puede ser gravemente comprometido de acuerdo al grado de anemia presente (22); entre estos se encuentran síntomas físicos, sensación de bienestar, de auto percepción, capacidad de trabajo y actividades de ocio. Las caídas son consecuencia de una actividad física reducida y representan una fuente de morbilidad y mortalidad, lo anterior es producido por los síntomas de mareo y vértigo presentes en la anemia (23).

Evaluación de anemia en los ancianos

Su enfoque parte de un abordaje similar a pacientes con menos edad, sin embargo una deficiencia de hierro puede hacer pensar en pérdidas sanguíneas gastrointestinales secundarias, neoplasia de tubo digestivo genitourinario; deficiencia de eritropoyetina puede ser secundaria a una insuficiencia renal crónica; Mielodisplasia y déficit de vitamina B 12 secundarios a un severo compromiso nutricional (24). Para lograr un diagnóstico se ha sugerido un frotis de sangre periférica, conteo de reticulocitos y hemograma. Hemolisis se manifiesta por eritrocitos anormales en sangre periférica como esferocitos o esquistocitos. Los reticulocitos diferencian entre hipo producción o dado por un bajo número de reticulocitos y una pérdida acelerada por destrucción o sangrado. Si se sospecha falla medular como causa de la anemia, se debe evaluar los índices eritrocitarios, casi siempre en el anciano se encuentra anemia normocítica normocrómica (25). Se debe descartar compromiso de la función renal, infección y diabetes mellitus tipo 1 (26).

Durante la deficiencia de hierro los depósitos son gastados siendo confirmado a través de la medición de ferritina sérica. La valoración de la ferritina, en ausencia de inflamación, es una forma efectiva de hacer diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro (27). Sin embargo esta pierde valor cuando las condiciones del paciente incluyen estados inflamatorios, sepsias o cáncer. Para esto se considera la toma asociada de saturación de transferrina, la cual se encuentra elevada en momentos de deficiencia de hierro. El diagnóstico de anemia crónica generalmente se hace cuando hay una discrepancia entre saturación de hierro baja y niveles altos de ferritina, combinados con una capacidad total de unión al hierro (28).



¿Por qué la importancia de la anemia como factor causal de deterioro funcional?

Dado el aumento de la edad de los pacientes, esto plantea un reto en el objetivo de lograr un envejecimiento exitoso así como mantener la independencia en la vida diaria (29). El reconocimiento y manejo de las condiciones que pueden desencadenar la dependencia funcional y disminuir sus comorbilidades debe ser parte de estas estrategias. En el pasado la anemia se consideraba como una consecuencia de deterioro de la calidad de vida, morbilidad y declive de su condición funcional y riesgo de mortalidad y puede existir una relación causal entre la presencia de este y el pronóstico funcional del paciente anciano (30).

¿Qué estudios sobre anemia y compromiso funcional en el anciano se han hecho en el mundo, Latinoamérica y Colombia?

Han existido varios trabajos que han evaluado la prevalencia de anemia en el paciente anciano entre estos llama la atención varios trabajos hechos en Brasil en pacientes ambulatorios encontrando variaciones en su prevalencia de acuerdo al número de comorbilidades y su estado de salud y enfermedad, variaciones que han ido entre 4,3% a 31%(31). Sin embargo a la fecha se ha encontrado que existe un estudio similar en población anciana que relaciona anemia al compromiso funcional encontrando en una población de 709 pacientes hospitalizados el compromiso de su capacidad funcional en más de 1,11 veces comprados con pacientes que no presentaban esa condición. Siendo este además el primer estudio latinoamericano que habla de esta condición (32).

En Colombia la existencia de Unidades Geriátricas de hospitalización y manejo de agudos son escasas con solo tres en el momento y ante esto no existen registros publicados sobre el pronóstico y relación de anemia con componentes funcionales ni así a sus actividades relacionadas con el desempeño a la vida diaria.

¿Cómo se define desempeño funcional en el anciano y cuáles pueden ser sus causas?

El desempeño funcional presenta relación con múltiples funciones, tales como la capacidad de ventilación,

fuerza muscular, rendimiento cardiovascular aumentan desde la niñez y alcanza un punto máximo en la edad adulta temprana, al llegar a este punto empieza una declinación. Sin embargo, la pendiente de declinación está determinada por múltiples factores externos, como fumar, nutrición o falta de actividad física entre muchos otros. Este declive puede disminuir al optimizar su rehabilitación mediante adaptaciones ambientales apropiadas, como dispositivos de asistencia, utensilios asientos especiales, etc. El mantener la calidad de vida para las personas mayores es una consideración principal, especialmente para aquellos cuya capacidad funcional ya no puede recuperarse. Existen muchas intervenciones específicas que pueden ayudar a las personas mayores a mejorar su capacidad funcional y de este modo mejorar su capacidad de vida. Los cambios normales a causa del envejecimiento y los problemas de salud de los adultos mayores a menudo se manifiestan como declinaciones en el estado funcional. Estos problemas de salud condicionantes de deterioro funcional en los adultos mayores de no ser tratados pueden conducir a situaciones de incapacidad severa (inmovilidad, inestabilidad, deterioro intelectual) y ponen al individuo en riesgo de iatrogenia. Una de las mejores maneras de evaluar el estado de salud de los adultos mayores es mediante la evaluación funcional que provea los datos objetivos que pueden indicar la futura declinación o mejoría del estado de salud que permite al personal de salud intervenir de forma apropiada (33).

Tratamiento de la anemia en el anciano

Debido a lo variado del tratamiento, ya que esta es muy dependiente de su causa, el tratamiento específico de cada una de las causas de anemia no será revisado en este espacio siendo este tema para futuras revisiones acerca de este caso.

CONCLUSIÓN

La anemia dentro de cualquier grupo de edad compromete la condición y funcionalidad del paciente según su grado de intensidad, como vemos en esta revisión encontramos importantes factores que hacen única esta condición en este grupo etareo, y es en este punto donde debemos valorar la presencia de anemia dentro un contexto no solo fisiopatológico dentro de los pa-

rámetros del metabolismo del hem sino como también tener en cuenta otros escenarios donde la anemia pueda ser un como factor que deteriora la condición de salud de la población geriátrica.

REFERENCIAS

- Weiss, G. Goodnough, L. Anemia of Chronic Disease. *N Eng J Med*, 2005;352:1011-2
- Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
- Bose SK, Andrews J, Roberts PD. Haematological problems in a geriatric unit with special reference to anaemia. *Gerontol Clin (Basel)*. 1970;12:339-346.
- Smith JL, Wickiser AA, Korth LL, et al. Nutritional status of an institutionalized aged population. *J Am Coll Nutr*. 1984; 3:13-25.
- Balducci L et al. Anemia in the elderly—Clinical findings and impact on health. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 58. 2006; 156-165
- Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr*. 1984;39:437-445
- Carpenter MA, Kendall RG, O'Brien AE, et al. Reduced erythropoietin response to anaemia in elderly patients with normocytic anaemia. *Eur J Haematol* 1992;49(3):119-21.
- Kario K, Matsuo T, Kodama K, Nakao K, Asada R. Reduced erythropoietin secretion in senile anemia. *Am J Hematol* 1992;41:252-7
- Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999;281(18):1714-7.
- Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transpl* 2000;15(Suppl 3):14-8.
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1775-80.
- Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, An'ia BJ, Melton LJ. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol* 1997;7(3):219-24.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.
- Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, et al. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1811-6
- Kamenetz Y, Beloseky Y, Zelzer C, et al. Relationship between routine hematological parameters, serum IL-3, IL-6 and erythropoietin and mild anemia and degree of function in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 1998;10(1):32-8.
- Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physic* 2000;62(7): 1565-72.
- Schaan MD'A, Schwanke CHA, Bauer M, Luz C, Mangani I, Cruz IM, et al. Hematological and nutritional parameters in apparently healthy elderly individuals. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29:136-43.
- Macedo B. et al. ANEMIA AND FUNCTIONAL CAPACITY IN ELDERLY HOSPITALIZED PATIENTS. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 29(7):1322-1332, jul, 2013
- Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1775-80.
- Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, An'ia BJ, Melton LJ. Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: population-based investigations in Olmsted County, Minnesota. *Ann Epidemiol* 1997;7(3):219-24.
- Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the functional assessment of cancer therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.



22. Chaves PH, Xue QL, Guralnik JM, et al. What constitutes normal hemoglobin concentration in community-dwelling disabled older women? *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1811-6
23. Kamenetz Y, Belooseky Y, Zelzer C, et al. Relationship between routine hematological parameters, serum IL-3, IL-6 and erythropoietin and mild anemia and degree of function in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 1998;10(1):32-8.
24. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physic* 2000;62(7): 1565-72.
25. Schaan MD'A, Schwanke CHA, Bauer M, Luz C, Mangani I, Cruz IM, et al. Hematological and nutritional parameters in apparently healthy elderly individuals. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2007; 29:136-43.
26. Macedo B. et al. ANEMIA AND FUNCTIONAL CAPACITY IN ELDERLY HOSPITALIZED PATIENTS. *Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro*, 29(7):1322-1332, jul, 2013
27. Varios autores. Evaluacion funcional del paciente anciano. <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/gericuba/modulo3.pdf>
28. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md Med J* 1965; 14: 61-65
29. Cid-Ruzafa et al. Valoracion de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev. Esp. Salud Publica* v.71 n.2 Madrid Mar./Abr. 1997
30. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature – What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006 ; 10 : 466-487
31. Tombaugh TN, McIntyre Nj. The mini-mental state examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc*. 1992 Sep;40(9):922-35.
32. Maraldi C. et al. Anemia and Recovery from Disability in Activities of Daily Living in Hospitalized Older Persons, *J Am Geriatr Soc* 54:632-636, 2006
33. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatrics* 2008; 8:1.