

ZIKA COMO ENFERMEDAD EMERGENTE EN AMÉRICA: ABORDAJE DESDE EL REGLAMENTO SANITARIO INTERNACIONAL**ZIKA AS AN EMERGING DISEASE IN AMERICA: APPROACH FROM THE INTERNATIONAL HEALTH REGULATION****ZIKA COMO DOENÇA EMERGENTE NA AMÉRICA: ABORDAGEM DO REGULAMENTO INTERNACIONAL DE SAÚDE****Magister Gloria Rojas**

Universidad de Panamá, Panamá

<https://orcid.org/0000-0003-2346-2489>Correo: gloria.rojas@up.ac.pa**Magister Eyda Escudero**

Universidad de Panamá, Panamá.

<https://orcid.org/0000-0003-2292-0548>,Correo: eyda.escudero@up.ac.pa**Recepción:** 6 de agosto 2019**Aceptación:** 10 de enero 2020**Resumen**

El virus del Zika, causante de una enfermedad zoonótica emergente es aislado por primera vez en 1947 e identificado en el ser humano en 1952 en África, impactando al continente americano en el 2015. El virus se trasmite principalmente a través de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti* infectado, por transmisión perinatal y la transmisión sexual.

El objetivo de esta revisión es analizar de manera crítica la expansión cronológica del Zika en América y los retos de vigilancia, control y prevención, abordados en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI). Para la búsqueda de datos se realizó una investigación documental de fuentes secundarias, de base de datos y portales de revistas especializadas, tales como Elsevier, Scielo, PubMed, Lilacs. También se utilizaron los documentos oficiales expedidos de las organizaciones especializadas (OPS, OMS), utilizando descriptores como: Zika, enfermedades emergentes, Reglamento Sanitario Internacional. En conclusión, en la región de las Américas el virus se propagó de una manera rápida, incrementándose los casos de afectaciones neurológicas como las malformaciones congénitas, microcefalia y síndrome de Guillán-Barré, es a través del tiempo

que el RSI y los sistemas de salud de muchos países, se han preparado y organizado para las notificaciones de las enfermedades emergentes y reemergentes, que representan una amenaza para la salud pública donde la tecnología ha sido un pilar fundamental para que las informaciones sean dadas oportunamente.

Palabras claves: América, enfermedades emergentes, reglamento sanitario internacional, virus Zika.

Abstract

The Zika virus, which causes an emerging zoonotic disease, was isolated for the first time in 1947 and identified in humans in 1952 in Africa, impacting the American continent in 2015. The virus is transmitted mainly through the bite of the female of the infected *Aedes aegypti* mosquito, by perinatal transmission and sexual transmission. The objective of this review is to critically analyze the chronological expansion of Zika in America and the challenges of surveillance, control and prevention, addressed in the International Health Regulations. For the data search, a documentary investigation of secondary sources, databases and specialized journal portals, such as Elsevier, Scielo, PubMed, Lilacs, was also used the official documents issued by specialized organizations, PAHO, WHO) using descriptors such as: Zika, emerging diseases, International Health Regulations. In conclusion, in the region of the Americas the virus spread rapidly, increasing the cases of neurological affectations such as congenital malformations, microcephaly and Guillán-Barré syndrome, it is through time that the RSI and the health systems In many countries, they have prepared and organized for the notifications of emerging and re-emerging diseases, which represent a threat to public health, where technology has been a fundamental pillar for the information to be given in a timely manner.

Keywords: America, emerging disease, International Health Regulations, Zika virus

Resumo

O vírus Zika, causador de uma doença zoonótica emergente, foi isolado pela primeira vez em 1947 e identificado em humanos em 1952 na África, atingindo o continente americano em 2015. O vírus é transmitido principalmente pela picada da fêmea do *Aedes infectado* mosquito *aegypti*,

por transmissão perinatal e transmissão sexual. O objetivo desta revisão é analisar criticamente a expansão cronológica do Zika na América e os desafios de vigilância, controle e prevenção, abordados no Regulamento Sanitário Internacional. Para a busca de dados, também foi utilizada uma investigação documental de fontes secundárias, bases de dados e portais de periódicos especializados, como Elsevier, Scielo, PubMed, Lilacs, os documentos oficiais emitidos por organizações especializadas (OPAS, OMS), utilizando descritores como: Zika, doenças emergentes, Internacional Regulamentações sanitárias. Concluindo, na região das Américas o vírus se espalhou rapidamente, aumentando os casos de afecções neurológicas como malformações congênitas, microcefalia e síndrome de Guillán-Barré, é com o tempo que a LER e os sistemas de saúde Em muitos países, eles se prepararam e organizado para as notificações de doenças emergentes e reemergentes, que representam uma ameaça à saúde pública, onde a tecnologia tem sido um pilar fundamental para que as informações sejam prestadas em tempo hábil.

Palavras-chave: América, doenças emergentes, regulamentos internacionais de saúde, vírus Zika.

Introducción

La lucha de la humanidad contra las enfermedades infecciosas data de una larga historia, hace cincuenta años parecía una batalla ganada por la humanidad, sin embargo, en las últimas dos décadas las enfermedades emergentes y reemergentes han puesto en duda este logro. Las enfermedades emergentes son aquellas que no se han dado en humanos o se han dado en pocas cantidades y en los últimos 30 años, se ha incrementado, tales como el VIH, síndrome pulmonar por hantavirus, rotavirus, Zika y otras (National Institutes of health U.S, 2007).

Muchos factores se relacionan con las enfermedades emergentes o reemergentes tales como el cambio climático, los procesos de globalización, las nuevas formas de producción y manejo comercial de los alimentos, la movilización de la población entre fronteras, el desarrollo de la resistencia antimicrobiana, la pérdida de prácticas importantes en los sistemas de salud pública de los países y algunos factores de riesgo social, cultural y conductuales; así como las condiciones de vida y economía de la población (WHO, 2004).

Las zoonosis son enfermedades causadas por los animales en seres humanos, estas ocurren en todo el mundo y comprenden aproximadamente el 60% de todas las enfermedades transmisibles y representan un 75% de las enfermedades infecciosas emergentes. (CDC, 2018).

El virus del Zika es una enfermedad zoonótica emergente (ZIKV) el cual es transmitido por mosquitos del género *Aedes* en la familia *Flaviviridae* y el género *Flavivirus* (Lanciotti et al., 2008), fue aislado por primera vez en 1947 a partir de la sangre de un mono Rhesus centinela febril durante un estudio de fiebre amarilla (Dick, Kitchen, & Haddow, 1952) y posteriormente en ratones albinos suizos que eran susceptibles a inoculaciones intracerebrales con este agente (Dick, 1952).

El virus se trasmite principalmente a través de la picadura de la hembra del mosquito *Aedes aegypti* infectado. Otras vías de transmisión son la transmisión perinatal (el virus se ha aislado en líquido amniótico), la transfusión sanguínea durante el periodo de incubación o la fase virémica (que suele durar entre 3 y 5 días desde el inicio de síntomas) y la transmisión sexual (el virus se ha aislado en semen y se ha observado casos de transmisión de persona a persona por vía sexual). No existe transmisión directa de persona a persona (González Collantes, 2017).

América fue impactada por el Zika en noviembre del 2015, cuando Brasil declara la epidemia, dado el incremento en el número de casos y su posible relación con afectaciones neurológicas en los recién nacidos como microcefalia y el síndrome de Guillan Barré. (Valerio, Roures, Fernández, 2016; Pardo-Turriago, 2016).

A partir del 1 de febrero de 2016 el Comité de Emergencia, convocado por la Directora General de la OMS en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (RSI) (2005), recomendó que se declare que el conglomerado reciente de casos de microcefalia y otros trastornos neurológicos notificados en el Brasil, después de un conglomerado similar en la Polinesia francesa en el 2014, constituye el Zika una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII).(OMS, 2016) (OMS, 2018a)

Desde la perspectiva de la importancia del virus Zika en las Américas, es dado principalmente por las complicaciones y efectos a largo plazo, que genera en la salud del individuo, familia y comunidad, por lo que se intenta analizar de manera crítica la expansión cronológica del Zika en América, así como los retos desde la vigilancia, control y prevención del reglamento sanitario Internacional.

Métodos y Materiales

Esta revisión se desarrolló en base a los principios del abordaje de investigación documental de fuentes secundarias de base de datos y portales de revistas especializadas, tales como Elsevier, Scielo, PubMed y Lilacs; también se utilizaron los documentos oficiales expedidos de las organizaciones especializadas (OMS, OPS). Para la búsqueda se utilizaron como descriptores: Zika, enfermedades emergentes, Reglamento Sanitario Internacional, América. Se realizó un análisis crítico del Zika como enfermedad emergente y zoonótica, su situación en las Américas, la aplicabilidad del RSI y centros nacionales de enlace en respuesta a la ESPI del Zika y los retos y desafíos que enfrenta RSI en la actualidad.

Situación zika en América

Para abordar la situación actual del Zika en las Américas, se hace una breve cronología de este, en el continente, describiendo su expansión, hasta contextualizar la situación actual desde una perspectiva general.

El primer caso de virus autóctono del Zika en las Américas fue detectado en Chile en marzo del 2014 en la Isla de Pascua; para finales de abril 2015, el estado de Bahía Brasil compartió un informe preliminar de laboratorio de la presencia del virus Zika, aunque estaba pendiente la confirmación del laboratorio nacional de referencia, el 7 de mayo del 2015 por su parte la Organización Panamericana de la Salud (OPS) emite una alerta epidemiológica sobre el virus Zika y brinda recomendaciones de prevención y control; en un lapso de dos semanas posterior a esta alerta el estado Sao Paulo confirma el primer caso de Zika en un paciente masculino de 52 años, en solo nueve días ya cinco estados de Brasil confirmaban la circulación del virus. En julio del 2015, el estado de Brasil confirma por criterios clínicos 29 casos del síndrome de Guillán-Barré, asociados temporalmente al virus Zika (OPS, 2016).

Analizando el desarrollo cronológico del virus del Zika en Brasil realizado por la OPS (2016), se evidencia una rápida diseminación del virus e incremento del número de casos desde inicios del 2015. Para octubre-diciembre del 2015, el virus del Zika se había propagado a 12 países adicionales en el continente: México, Guatemala, Honduras, El Salvador, Panamá, Colombia, Venezuela, Surinam, Guyana Francesa y Paraguay. Para finales del año 2016, 48 países en América habían presentado casos de Zika.

Varios estudios científicos genómicos, se han realizado para identificar el origen del primer caso del virus Zika en América, Rodríguez (2017) señala que, aunque los primeros casos de Zika en Brasil se reportaron en mayo del 2015, el virus ya se encontraba en este país desde febrero del 2014. Otro estudio sobre la transmisión del virus del Zika plantea que el virus del Zika detectado en el noroeste de Brasil fue de vital importancia para su propagación a otros estados de Brasil y en América Central, el Caribe y América del Sur (Faria, Quick, Claro, de Jesus, Giovanetti, 2017).

Según la actualización epidemiológica del 29 de diciembre del 2016 (OMS/OPS, 2016), 48 países de América presentaron casos autóctonos transmitidos de manera vectorial y cinco países reportan además transmisión sexual. Al evaluar en este informe los trastornos neurológicos asociados al Zika, se identifica el reporte de 22 países que confirman síndrome congénito asociado a la infección del virus zika y 13 países reportan un incremento del síndrome de Guillan Barré, de los cuales 7 países reportan por lo menos un caso con virus Zika.

La rápida diseminación del virus Zika en América y su relación con trastornos neurológicos, como el síndrome de Guillan Barré y la microcefalia producen su declaración como Emergencia de salud pública de interés internacional, la cual finaliza el 18 de noviembre del 2016, considerando al Zika y sus consecuencias un importante problema de salud pública (OMS, 2016).

Reglamento Sanitario Internacional y los Centros nacionales de enlace.

El recorrido del virus del Zika nos lleva al Reglamento Sanitario Internacional (RSI) que es un instrumento jurídico internacional de carácter vinculante para 194 países, entre ellos todos los Estados Miembros de la OMS. (OMS, 2018b). El mismo nace como respuesta a las diversas situaciones críticas que se enfrentaban a nivel internacional; entre estas tenemos las epidemias de cólera que asolaron Europa entre 1830 y 1847, catalizaron en una intensa actividad diplomática respecto de las enfermedades infecciosas y la cooperación multilateral en la esfera de la salud pública (OMS, 2005)

La finalidad y el alcance del RSI (2005) es «prevenir la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública y evitando al mismo tiempo las interferencias innecesarias con el tráfico y el comercio internacionales» (OMS, 2008).

El trabajo de identificación, detección, control y prevención realizada frente a las diversas emergencias de salud pública internacional se ha visto efectivo gracias a este nuevo enfoque de vigilancia epidemiológica documentado en el RSI. En la actualidad se han declarado 4 emergencias de salud pública internacional Ébola, H1N1, SARS y el Zika a la que se hace referencia en el presente documento.

Es necesario señalar que para crear una mejor comunicación entre los estados partes y la OMS se crean los centros nacionales de enlaces donde son los encargados de notificar a la OPS/OMS el surgimiento de casos confirmados; basándose en el artículo 9 del RSI que obliga al Estado Parte a informar «en la medida de lo posible» a la Organización Mundial de la Salud (OMS), antes de que transcurran 24 horas desde que hayan tenido conocimiento de ellas, de las pruebas de que se haya producido fuera de su territorio, un riesgo para la salud pública, que podría causar la propagación internacional de una enfermedad, puesta de manifiesto por la exportación o importación de: a) casos humanos; b) vectores portadores de infección o contaminación; o c) mercancías contaminadas (OMS, 2008).

Existen muchos casos donde podemos observar la aplicabilidad del RSI y el Centro Nacional de Enlace. Por ejemplo, el Centro Nacional de Enlace para el RSI de Chile que notificó en marzo de 2016 a la OPS/OMS un caso confirmado de transmisión sexual del virus de Zika; se trata del primer caso adquirido en el territorio continental de Chile, donde no hay mosquitos vectores (*Aedes*). Se confirma que una de las parejas había viajado a un país en el que se sabe que hay transmisión local del virus. El 15 de abril de 2016 se declara Brote epidémico en Chile (OMS, 2018).

Este caso reportado en Chile es de transmisión sexual, el país aplica sus medidas de salud mientras que la OMS da sus recomendaciones e incluye que las prácticas sexuales sean seguras, y en particular el uso sistemático y correcto de preservativos para prevenir las infecciones de transmisión sexual, en particular por el VIH, y los embarazos no deseados. La OMS no recomienda análisis sistemáticos del semen para detectar el virus de Zika (OMS, 2018).

Es importante conocer el perfil de salud de las áreas afectadas por lo que se mencionan datos estadísticos generales obtenidos del Observatorio Mundial de la Salud: Ingreso nacional bruto per cápita (en dólares internacionales, 2013)= 21, Esperanza de vida al nacer h/m (años, 2016) = 76/82, Probabilidad de morir entre los 15 y los 60 años, h/m (por 1000 habitantes, 2016)=

114/60, Gasto total en salud por habitante (\$int, 2014)= 1,749, Gasto total en salud como porcentaje del PIB (2014)= 7.8 (OMS, 2018)

Otro ejemplo es el Centro Nacional de Enlace para el RSI de Santa Lucía que notificó a la OPS/OMS el 7 de abril de 2016, los primeros dos casos confirmados de infección autóctona por el virus de Zika. Se declaró brote epidémico el 20 de abril 2016 (OMS, 2018). La OMS ofrece una serie de recomendaciones generales para la prevención, control y manejo de esta infección por zika (OMS, 2018).

Por otro lado, el 17 de abril de 2016, el Centro Nacional de Enlace para el RSI del Perú notificó a la OPS/OMS un caso confirmado de transmisión sexual del virus de Zika. Se trata del primer caso de infección por este virus en el país. La paciente, una mujer de 32 años de la Provincia de Lima sin antecedentes de viajes al extranjero, presentó los primeros síntomas el 28 de marzo. Antes había tenido relaciones sexuales sin protección con su pareja, que había vuelto recientemente de un viaje (del 26 de febrero al 14 de marzo) a un país afectado por el zika. El 21 de abril de 2016 se declaró un brote epidémico (OMS, 2018).

Las autoridades sanitarias del Perú tomaron algunas medidas de salud pública; mientras que la OMS realiza una evaluación del riesgo y brinda sus recomendaciones al respecto. Teniendo en cierta la información disponible, la OMS no recomienda restricciones al comercio con el Perú ni a los viajes a ese país (OMS, 2018).

Por todo lo anterior expuesto, podemos decir que se reconoce la importancia del Centro Nacional de Enlace en los diversos países para la notificación fidedigna y real de los casos (Zika) a la OMS/OPS; que desde la creación del RSI 2005 se ha llevado una mejor identificación, registro y control de las enfermedades, por lo que se considera este reglamento como un nuevo enfoque de vigilancia epidemiológica.

También se rescata, que los países afectados por Zika realizan sus primeras intervenciones de salud pública según su legislación correspondiente, mientras esperan la respuesta de la OMS quien a su vez brinda las recomendaciones basadas en la necesidad y la magnitud del problema de cada país.

La infección por virus Zika es de notificación individual e inmediata de acuerdo con lo establecido en el Decreto ejecutivo N.º 1617 de 21 de octubre de 2014, tanto en los establecimientos públicos como privados y todos aquellos que establece los artículos 31 y 39 de

dicho decreto, los casos se reportan semanalmente, por instalación de salud, agrupados por sexo y edad (Santana y Kant, 2017).

Después de haber visto la aplicabilidad del RIS y los Centros de Enlace con la emergencia de salud pública internacional del Zika, se concluye que el manejo y el protocolo para el abordaje de las emergencias es muy complejo, elaborado y con resultados muy positivos; sin embargo se detectó que existe un gran reto y desafío que debe ir enfocado en gran medida a la prevención de enfermedades, por lo que se recomienda que se integre en el reglamento medidas para la eliminación y la vigilancia del vector.

Conclusiones

Para finalizar, es evidente que el virus del Zika es una enfermedad de tipo zoonótica, emergente la cual se transmite por la picadura de un vector (mosquito hembra, del género Aedes), infectado, puede ser de madre a hijo durante el embarazo o durante el parto y por vía sexual, inclusive si la pareja no presenta síntomas al momento; alrededor del 20% de personas infectadas con virus Zika desarrollan la enfermedad con manifestaciones.

En la región de las Américas el virus se propagó de una manera rápida, con lo cual se incrementó los casos de afectaciones neurológicas como las malformaciones congénitas, microcefalia y síndrome de Guillán-Barré, las cuales están estudiándose en la actualidad.

A través del tiempo el RSI y los sistemas de salud se han preparado y organizado para las notificaciones de las enfermedades emergentes y remergentes, que representan una amenaza para la salud pública, haciendo las recomendaciones necesarias en caso de su aparición, la tecnología ha sido un pilar fundamental para que las informaciones sean dadas oportunamente.

Es un gran reto mantener la vigilancia del evento, su comportamiento, propagación por lo que es de gran importancia la prevención del evento, donde se hace necesario desarrollar las estrategias necesarias para su erradicación, la comunidad en general deberá participar de una manera activa con conocimiento de la importancia del cuidado de su salud, eliminando los criaderos con acciones efectivas, evitando así que el mosquito complete su ciclo de vida

Se han realizado investigaciones, revisiones sobre la enfermedad del Zika, lo que ha permitido conocer su comportamiento a través de los tiempos, por ende, se hace necesario desarrollar proyectos de investigación e intervención, cuyo énfasis sea las estrategias para la prevención de la infección y finalmente la erradicación del vector.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Camacho B., K. y. (2016). *Una Visión Comprensiva del Dengue en Centroamérica y República Dominicana: Epidemiología y recomendaciones vacunales*. Costa Rica: AHF.
- CDC. (2016). *CENTRO NACIONAL DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES Y ZOONÓTICAS-NCZID*. USA.gov. Obtenido de <https://www.cdc.gov/ncezid/es/que-hacemos.html>
- Cerezo, L. (2018). *BOLETIN EPIDEMIOLOGICO N°3: Zika*. Panamá: Ministerio de Salud.
- Dick, G. W. . (1952). Zika virus (II). Pathogenicity and physical properties. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(5), 521–534. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90043-6](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90043-6)
- Dick, G. W., Kitchen, S. ., & Haddow, A. . (1952). Zika Virus (I). Isolations and serological specificity. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 46(5), 509–520. [https://doi.org/10.1016/0035-9203\(52\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0035-9203(52)90042-4)
- Faria, N. R., Quick, J., Claro, I., & et al. (24 de mayo de 2017). Establecimiento y transmisión críptica del virus Zika en Brasil y las Américas. *Nature*, 546, 406-410. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/nature22401>
- González Collantes, S. (2017). *Situación epidemiológica del virus zika*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Perú: An Fac med. doi:<http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13025>
- Méndez B., M., Alcalde R., J. M., & G., F. T. (febrero de 2017). Algunas especificidades sobre la enfermedad por el virus del Zika. *MEDISAN*, 21(2), 227-236. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192017000200014
- National Institutes of Health U.S. (2007). Understanding emerging and re-emerging infectious disease. Biological Sciences Curriculum Study. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20370/>
- Núñez, E. M.-L. (2016). Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. *Scielo*, sp.
- OMS. (2016). *Reglamento Sanitario Internacional (2005)* (3a ed.). Avenue Appia 1211, Ginebra, Suiza: Ediciones de la OMS. Obtenido de <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246186/9789243580494-spa.pdf;jsessionid=31663C572CCB907829F70E86BC1CCCE6?sequence=1>
- OMS. (2018). *Enfermedad por el virus de Zika*. Washington, United States of America: WHO.

- OMS. (s.f.). *Reglamento Sanitario Internacional. Preguntas frecuentes acerca del Reglamento Sanitario Internacional (2005)*. Normas sanitarias Internacionales. Recuperado el octubre de 2018, de <https://www.who.int/ihr/about/faq/es/#faq02>
- OPS. (2017). Virus del Zika- incidencia y tendencias. *Zika- Actualización epidemiológica Regional de la OPS (Américas)*, sp.
- OPS/OMS. (2015). *Alerta Epidemiológica*. Washington, D. C.: WHO. Recuperado el 21 de julio de 2018, de <http://web.minsal.cl/node/794>
- OPS/OMS. (2016). *Cronología sobre la emergencia del virus del zika en la Américas*. Washington, D. C.: PAHO/WHO. Recuperado el 21 de julio de 2018, de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11959%3Atimeline-of-emergence-of-zika-virus-in-the-americas&catid=8424%3Acontents&Itemid=41711&lang=es
- OPS/OMS. (2016). Virus del Zika - Incidencia y tendencia . *Zika - Actualización Epidemiológica* , sp.
- OPS/OMS. (2018). *Actualización Epidemiológica aumento de Malaria en las américas*. OPS/OMS.
- OPS/OMS. (sf.). *Análisis de Situación: Dengue*. Guatemala: WHO.
- Rodríguez, I. (24 de mayo de 2017). Virus del Zika llegó a América 15 meses antes de que se dieran los primeros casos. *La Nación*, pág. S/P.
- Santana S. y Kant, R. (2017). Enfermería arte y Ciencia, Enfermedad por Virus Zika: situación actual y Desafíos. Vol. 10, Caja del Seguro Social, Panamá. P.77-82
- WHO (2004). Report of the WHO/FAO/OIE joint consultation on emerging zoonotic diseases. Geneva, Switzerland.
http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.9.pdf?ua=1
- Valerio Sallent L, Roure Díez S, Fernández Rivas G (2016). Infección por el virus Zika o el futuro de las enfermedades infecciosas. *Medicina Clínica* 147 (7): 300-305, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.03.012>